

2. Bhandari N, Mazumder S, Taneja S, Sommerfelt H, Strand TA, on behalf of the IMNCI Evaluation Study Group. Effect of implementation of integrated management of neonatal and childhood illness (IMNCI) programme on neonatal and infant mortality: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e1634.
 3. Gove S. Integrated management of childhood illness by outpatient health workers: technical basis and overview. The WHO Working Group on Guidelines for Integrated Management of the Sick Child. *Bull World Health Organ*. 1997;75 Suppl 1:7-24.
 4. Simoes EA, Desta T, Tessema T, Gerbresellasse T, Dagne M, Gove S. Performance of health workers after training in integrated management of childhood illness in Gondar. *Ethiopia Bull World Health Organ*. 1997;75 Suppl 1:43-53.
 5. Department of child and adolescent health and development (CAH) health systems and community health (CHS). IMCI information. Management of childhood illness in developing countries: Rationale for an integrated strategy. World Health Organization and UNICEF, 1999 [consultado 30 Abril 2012]. Disponible en: http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/chs_cah_98.1a/en
 6. Planning and Programming Department, Federal Democratic Republic of Ethiopia Ministry of Health. Health and Health Related Indicator 1999 E.C. (2006/07 GC). 2007: Addis Ababa, Planning and Programming Department, MOH [consultado 3 Dic 2012]. Disponible en: <http://cnhde.ei.columbia.edu/files/5/6/2008-Feb-Fri-102213.pdf>
 7. Goga AE, Muhe LM. Global challenges with scale-up of the integrated management of childhood illness strategy: results of a multi-country survey. *BMC Public Health*. 2011;11:503.
 8. Mohan P, Kishore B, Singh S, Bahl R, Puri A, Kumar R. Assessment of implementation of integrated management of neonatal and childhood illness in India. *J Health Popul Nutr*. 2011;29:629-38.
 9. Haileamlak A, Hailu S, Nida H, Desta T, Tesema T. Evaluation of pre-service training on integrated management of neonatal and childhood illness in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2010;20:1-14.
- M. Esquivias^a, E. Plans^a, M. Pérez-Butragueño^b, F. Reyes^a y J.M. Ramos^{a,c,*}
- ^a *Departamento de Medicina y Pediatría, Gambo General Rural Hospital, Shashemane, Etiopía*
^b *Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España*
^c *Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: jramosrincon@yahoo.es (J.M. Ramos).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.01.018>

Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas en paciente con síndrome hiper-IgE

Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in a patient with hyper-IgE syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (*hyper-IgE syndrome*, HIES o síndrome de Job) es una inmunodeficiencia primaria que representa menos del 2% del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias¹, con una incidencia superior a 1:1.000.000² y menos de 300 casos comunicados³. La forma más habitual se caracteriza clínicamente por manifestaciones inmunológicas (elevación de IgE, eccema precoz, abscesos cutáneos estafilocócicos recurrentes, infecciones respiratorias con formación de neumatoceles y bronquiectasias) y no inmunológicas (retención de dentición primaria, escoliosis, fracturas patológicas y craneosinostosis, entre otros)^{4,5}. Son frecuentes las infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos oportunistas⁴. La infección por micobacterias no tuberculosas (MNTBC) es poco habitual, con escasas referencias bibliográficas y en pacientes adultos⁶.

Presentamos un caso de HIES diagnosticado tras una infección diseminada por MNTBC con manifestaciones respiratorias y digestivas.

Niña de 6 años, remitida a consulta de Neumología por neumonía en lóbulo inferior derecho (LID) de evolución tórpida, que requirió ingreso durante 14 días. Antecedentes

personales: fosita sacra y angioma espinal. Eccema neonatal refractario al tratamiento habitual, otitis medias supuradas y orzuelos-conjuntivitis de repetición durante primera infancia. Dos abscesos cutáneos en el muslo que requieren drenaje. Dos episodios de gastroenteritis por *Campylobacter* con ingreso a los 12 y 18 meses. Intervenida a los 19 meses por craneosinostosis y a los 28 meses por campodactilia de manos bilateral, en cuyo preoperatorio se observa incidentalmente un neumatocele en el lóbulo superior derecho (LSD). Ingreso por neumonía de LSD a los 2 años y 8 meses. Desde ese momento asocia estancamiento pondoestatural, iniciándose estudio incluyendo inmunoglobulinas y test del sudor (normales) y cribado de celiaquía, con marcadores positivos y biopsia intestinal compatible. Recibe dieta sin gluten durante 2 años, que se interrumpe ante la ausencia de mejoría, sin otras interurrencias de interés hasta los 6 años.

En su primera visita a consulta presenta subcrepitantes en el plano posterior derecho, confirmándose bronquiectasias cilíndricas en LID en la tomografía pulmonar. Se realizan hemograma, química completa, alfa1-antitripsina, proteinograma, Mantoux, test del sudor, cultivo de esputo, aclaramiento mucociliar, serología habitual incluyendo VIH y estudio funcional con poblaciones linfocitarias, normales. Estudio de inmunoglobulinas normal, salvo elevación de IgE (> 2.000 UI/ml). Clínicamente asocia dolor abdominal cólico limitante, distensión abdominal, deposiciones diarreas, fractura de tibia y peroné tras mínimo traumatismo y cifoescoliosis toracolumbar que precisa tratamiento ortopédico. Ecografía abdominal y coproparasitológico de heces negativo. Se realiza nueva biopsia duodenal donde se observa una infiltración en lámina propia por macrófagos con inclusiones intracitoplásmicas positivas para Ziehl-Neelsen,

Tabla 1 Score clínico para el diagnóstico de HIES-AD

Puntuación hallazgos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto, UI/ml)	< 200	200-500			501-1000				1.001-2.000	> 2.000 ^a
Número de abscesos cutáneos	No		1-2 ^a		3-4				> 4	
Número de neumonías	0		1		2		3 ^a		> 3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Neumatocele ^a	
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> 3 ^a	
Escoliosis (ángulo)	< 10°		10-14°		15-20° ^a				> 20°	
Fracturas patológicas	0				1-2 ^a				>2	
Eosinófilos (nivel más alto)	< 700			700-800			> 800 ^a			
Facies característica (frente y raíz nasal ancha, extremo nasal carnoso)	Ausente		Incompleta				Presente ^a			
Anomalías línea media	Ausente						Presente ^a			
Erupción neonatal	Ausente				Presente ^a					
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Severo ^a					
Infecciones vía respiratoria superior (por año)	1-2	3	4-6 ^a		> 6					
Candidiasis	No ^a	Oral-vaginal	Ungueal		Sistémica					
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes ^a					
Infección fatal	Ausente ^a				Presente					
Hiperextensibilidad	Ausente ^a				Presente					
Linfoma	Ausente ^a				Presente					
Ancho nasal interalar	< 1DE	1-2 DE ^a		> 2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente ^a							
Corrección por edad (años)	> 5 ^a			2-5		1-2		< 1		

Menos de 20 puntos: diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: diagnóstico dudoso. Más de 40 puntos: diagnóstico probable.

Fuente. Grimbacher et al.⁸.

^a Hallazgos en la paciente. Puntuación total: 75 puntos.

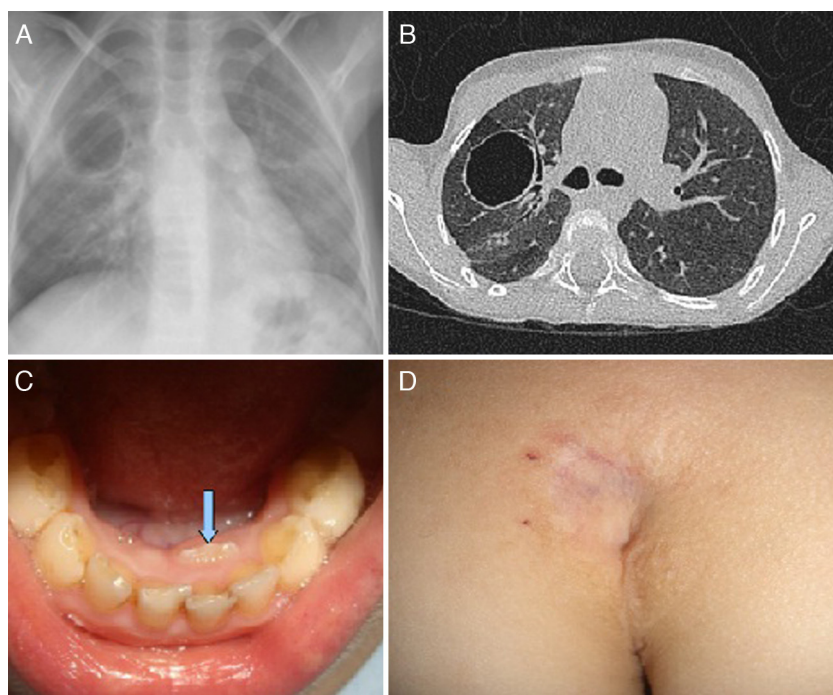


Figura 1 A y B) Neumatocele en el lóbulo superior derecho. C) Retraso en la caída de dentición caduca, con erupción de segunda dentición (dientes de tiburón). D) Fosita y angioma en la región sacra.

descartando celiacía. Dados sus antecedentes, ante la sospecha de inmunodeficiencia como origen del cuadro respiratorio y digestivo, se remite a unidad de referencia. Se realiza una fibrobroncoscopia con biopsia pulmonar, donde se identifican bacilos ácido-alcohol resistentes en el estudio microscópico. La secuenciación de PCR identifica *Mycobacterium genovense*. Ante la confirmación de infección diseminada por MNTBC, se inicia tratamiento con rifampicina, etambutol, ciprofloxacino y claritromicina, que tras 12 meses se mantiene en la actualidad. Presenta sobreinfección de bronquiectasias a las pocas semanas, con buena respuesta a antibióticos. Posteriormente presenta lenta pero buena evolución tanto respiratoria como digestiva.

La última clasificación internacional de inmunodeficiencias primarias divide al HIES en 2 formas⁷: a) autosómica dominante (HIES-AD), relacionada con mutaciones del gen *STAT3*, asociada a manifestaciones inmunológicas y extrainmunológicas^{3,4}, y b) autosómica recesiva (HIES-AR), en la que no hay neumatoceles ni alteraciones esquelético-conectivas. Esta se ha vinculado a mutaciones en 2 genes: *DOCK8* (predisposición a carcinomas escamosos y susceptibilidad a infecciones víricas extensas cutáneas)³⁻⁶ y *TYK2* (susceptibilidad a infecciones por micobacterias, hongos y virus)⁷.

La evolución de nuestra paciente, sus características fenotípicas, con múltiples manifestaciones extrainmunológicas (fig. 1), y la presencia de neumatocele orientan el caso como un HIES-AD. Grimbacher et al.⁸ desarrollaron en 1999 un score clínico, recientemente revisado y aceptado para su diagnóstico⁴. La obtención de > 40 puntos hace el diagnóstico probable (en nuestro caso 75 puntos; tabla 1). Aproximadamente un 95% de estos pacientes presentan mutaciones en el gen *STAT3*⁴, siendo la mayoría de ellas *de novo*³⁻⁶. Aunque el estudio genético de nuestra paciente fue

negativo, más de un 5% de los casos con elevada sospecha clínica de HIES-AD no presentan esta mutación⁴ y los últimos datos orientan a que este porcentaje podría ser mayor, por lo que otros *loci* aún desconocidos pueden estar implicados^{9,10}.

El tratamiento del HIES-AD es de sostén: profilaxis antiestafilocócica con trimetoprim-sulfametoxazol, suplementos por vía oral de calcio-vitamina D para prevenir la osteopenia y tratamiento precoz, intensivo y prolongado de las infecciones respiratorias. En el caso de infección diseminada por MNTBC, se recomienda tratamiento antibiótico en politerapia durante un mínimo de 12 meses³⁻⁵.

Bibliografía

1. Garcés P, Garcia-Martin F, Detkova D, Espanol T. Diagnosis of autosomal-dominant hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22:149-52.
2. Jończyk-Potoczna K, Szczawińska-Popłonyk A, Warzywoda M, Bręborowicz A, Pawlak B. Hyper IgE syndrome (Job syndrome HIES) - radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol J Radiol*. 2012;77:69-72.
3. Guisado Vasco P, Fraile Rodríguez G, Arechaga Uriarte S. Hyper-IgE recurrent infection syndrome: pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Rev Clin Esp*. 2011;211:520-6.
4. Hsu AP, Davis J, Puck JM, Holland SM, Freeman AF. Autosomal dominant hyper IgE syndrome. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editores. *GeneReviews™* [Internet] [actualizado 7 Jun 2012. Consultado 2 Oct 2012]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
5. Szczawińska-Popłonyk A, Kyrcer Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Bręborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome—clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76.

6. Melia E, Freeman AF, Shea YR, Hsu AP, Holland SM, Olivier KN. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:617–8.
7. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:58–9.
8. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999;65:735–44.
9. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner E, Reisli I, Artac H, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:342–8.
10. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in *STAT3* and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:424–32, e8.

M.T. Romero Rubio^{a,*}, J. López Andreu^b,
X. Martín Benlloch^c, A. Ortí Martín^d,
M.C. Carreras Gil de Santivañes^e, M. Vaquero Pérez^f
y L. Santos Serrano^g

^a Sección de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital de Denia, Alicante, España

^b Sección de Neumo-Alergia Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Sección de Infectología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Sección de Pediatría General, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^g Sección de Gastroenterología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: maria.romero@marinasalud.es, teresaromerorubio@gmail.com (M.T. Romero Rubio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.01.017>

Tuberculosis congénita

Congenital tuberculosis

Sr. Editor:

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, la incidencia global de tuberculosis (TBC) está en descenso. La mayor carga de enfermedad corresponde a Asia y África, predominando entre los 15 y 44 años¹. La forma congénita es una presentación infrecuente de la enfermedad², que no debe ser desestimada, sobre todo en países donde hay resurgencia de TBC. Presentamos a un paciente con tuberculosis congénita internado en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Argentina.

Es derivado a los 39 días de vida un niño con adelgazamiento, hepatoesplenomegalia y dificultad respiratoria. Se encontraba hospitalizado desde los 15 días de vida por pérdida de peso del 16%. Se trataba de un nacido a término, con peso adecuado para la edad gestacional. El embarazo había sido controlado, con serologías frente a VIH, VDRL, Chagas, virus de la hepatitis B del primer trimestre negativas. El niño se alimentaba con lactancia materna exclusiva. En el examen físico del ingreso el bebé se presentaba pálido, taquicárdico y taquipneico. Se palpaban adenopatías axilares y esplenomegalia. El laboratorio mostraba: glóbulos blancos 21.360/ μ l (55% neutrófilos, 18% linfocitos, 23% monocitos), hemoglobina 9 g %, plaquetas 360.000/ μ l, GOT 18 U/l, GPT 23 U/l, creatinina 0,6 mg/dl. Se realizaron hemocultivos y urocultivo, que fueron negativos. El estudio citológico de líquido cefalorraquídeo mostró 34 células/ μ l, con predominio linfocitario, proteínas 96 mg/dl y glucorraquia 30 mg/dl. Se realizaron una radiografía de tórax (fig. 1), donde se evidenciaba un patrón reticulonodular bilateral, y una

ecografía abdominal, que informó esplenomegalia heterogénea con imágenes hipoecoicas, con centro ecogénico (fig. 2). Se realizaron lavados gástricos que fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). La PPD fue negativa. Se indicó tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y dexametasona, con diagnóstico de TBC congénita con compromiso de sistema nervioso central. El niño completó 12 meses de tratamiento, con buena evolución clínica y resolución de las lesiones radiológicas.

La madre del niño se encontraba adelgazada y con tos seca. Refería episodios de broncostrucción durante el embarazo, pero no había realizado tratamiento específico. La radiografía de tórax (fig. 3) de la misma mostraba una

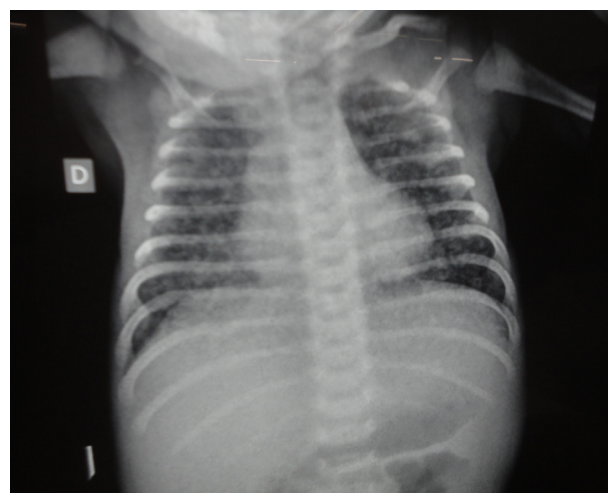


Figura 1 Radiografía de tórax: patrón retículo-nodular bilateral.