

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (HIE): presentación de siete casos y revisión de la literatura.

EDUARDO EGEA¹, GLORIA GARAVITO DE EGEA², LUIS SÁNCHEZ³, SILVIO SEVERINI⁴, WOLFGANG MUNAR⁵, ANA MARÍA SEGURA⁶, ENRIQUE FALS⁷, ANTONIO IGLESIAS GAMARRA⁸

Presentamos los casos de siete (7) pacientes (5 mujeres y 2 hombres) con edades comprendidas entre los 4 y 38 años e historia de infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus*, y elevación de los niveles séricos totales de inmunoglobulina E (IgE). El cuadro clínico se caracterizó por la presencia de abscesos subcutáneos múltiples cuyas localizaciones más frecuentes incluían las axilas (6/7) y las extremidades (3/7). Otras localizaciones menos frecuentes fueron los glúteos, el cuero cabelludo, las glándulas mamarias, la vulva y el periné. En cinco de siete pacientes la enfermedad se inició antes de los 3 años de edad. Dos de estos pacientes desarrollaron asma bronquial y otros 3 presentaron severos cuadros de eczema crónico. Las biopsias de piel practicadas en estos últimos pacientes fueron compatibles con el diagnóstico patológico de dermatitis crónica inespecífica. Todos los pacientes presentaron anemia microcítica hipocrómica y marcada eosinofilia en sangre periférica. Cuatro pacientes presentaron elevaciones en los niveles séricos de alfa-2-globulina e inmunoglobulina G (IgG). Mientras que los estudios de migración celular fueron normales en todos los pacientes, dos de ellos presentaron deterioro en el mecanismo oxidativo de la fagocitosis.

Palabras claves: Inmunoglobulina E, IgE, Inmunodeficiencia primaria, Síndrome de Job, HIE.

Introducción

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (HIE) e infección recurrente es una rara y compleja entidad que se caracteriza por niveles elevados de IgE sérica, infecciones recurrentes y eosinofilia

1. M.D. Investigador asociado y profesor de inmunología básica, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; Research fellow, Dana Farber Cancer Institute / Harvard Medical School, Boston. Profesor de Medicina, Universidad Libre.
2. M.D. Investigador asociado, Universidad del Norte; Research fellow, Center for Blood Research, Boston.
3. M.D. Profesor de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.

4. M.D. Profesor de Patología, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.
5. M.D. Profesor de Inmunología básica, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; Dept. of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, U.S.A.
6. M.D. Profesor de Inmunología, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.
7. M.D. Director, Laboratorio Clínico Rey Matiz-Fals Borda, Barranquilla, Colombia.
8. M.D. Profesor de Reumatología e Inmunología básica, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; Research fellow, Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston. Profesor de Medicina, Universidad Libre.

© Universidad del Norte

moderada (1-2). El cuadro clínico suele desarrollarse en etapas tempranas de la vida. El síndrome se caracteriza por eczema crónico severo, abscesos subcutáneos y "abscesos fríos" y se le ha asociado con infecciones severas y recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior (3). En este trabajo se describen 7 casos de HIE y se presenta una revisión de la literatura.

Materiales y métodos

Estudiamos 7 pacientes, 5 mujeres y 2 hombres, cuyas edades oscilaron entre los 4 y 38 años de edad (promedio: 17,2 años; valor mínimo: 4, valor máximo: 38). Dos de los pacientes eran de raza negra. Los pacientes provenían de la consulta externa del servicio de reumatología e inmunología de la Clínica central del Instituto de los Seguros Sociales, seccional Atlántico y de los servicios de alergia e inmunología clínica de la Clínica Bautista y del Hospital Universitario de Barranquilla.

Los pacientes eran admitidos al protocolo de estudio si reunían las siguientes características: historia de infección recurrente en la piel y abscesos subcutáneos por *S. aureus*, historia de abscesos "fríos" e infecciones sinusales y/o pulmonares y niveles elevados de IgE sérica total (>2.500 UI/ml). En el diagnóstico diferencial de nuestros pacientes se descartó la existencia de las entidades listadas en la Tabla 1, las cuales cursan con niveles elevados de IgE. En todos los pacientes se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: coproparasitológico seriado, proteinograma sérico, ventana cutánea de Rebut, reducción de nitroazul de tetrazolio (NBT) (Sigma Laboratories Inc.), dosificación de C3 y C4 por inmunodifusión radial (Hoechst-Roussel), cuantificación de linfocitos T y B en sangre periférica usando anticuerpos monoclonales (Ortho Diagnostics Inc.), proporción de linfocitos CD4/CD8, y rayos X de tórax. Las dosificaciones de IgE se realizaron mediante análisis inmunoenzimático (EIA) en tres ocasiones diferentes, con intervalos de un mes entre cada estudio. A los individuos en quienes se demostró helmintiasis intestinal intraluminal se les administró tratamiento antihelmíntico; las determinaciones de IgE sérica en estos últimos individuos se realizaron 1, 2 y 4 meses después de finalizar el tratamiento antes mencionado. En todos los pacientes se realizaron estudios de IgE específica anti-*Ascaris lumbricoides*. En aquellos individuos con historia de atopia se procedió a identificar la presencia de IgE específica (EIA) contra *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronissinus*, polvo de casa, mohos, leche de vaca y sus componentes (lactoalbúmina, lactoglobulina y caseína) y huevo. A

este último grupo de individuos se le practicó pruebas de cutirreacción y pruebas intradérmicas con alérgenos (Prist-Phadezym y Rast-Phadezym modificados). El material obtenido a partir de los abscesos drenados fue cultivado para la realización de pruebas bioquímicas y de aislamiento bacteriológico.

De acuerdo con el cuadro clínico y con la evolución de la enfermedad los pacientes fueron sometidos a un protocolo terapéutico que se describe a continuación. Usamos hidroxicina (25 mg cada ocho horas) asociada a cimetidina (200 mg cada ocho horas) para el tratamiento del prurito en los pacientes adultos con dermatitis crónica inespecífica. Se usó dicloxacilina (500 mg cada seis horas por 21 días en adultos o 25-50 mg/kg/día en niños) asociada a gentamicina (en adultos 3-5 mg/kg/día IM cada ocho horas; en niños 15 mg/día IM cada ocho horas) para el manejo de los abscesos subcutáneos y "fríos". En aquellos pacientes refractarios a la antibioticoterapia o en aquellos que poseían abscesos localizados en regiones especiales (axilas, glándulas mamarias, pared abdominal, vulva y periné) se precedió al drenaje quirúrgico de los mismos. Los casos que presentaron piodermitis o forunculosis se trataron con dicloxacilina oral solamente. Todos los pacientes recibieron ocho gramos diarios de ácido ascórbico I.V. durante los primeros siete días de la terapia. Ningún paciente recibió antibioticoterapia profiláctica.

El seguimiento clínico se realizó de la siguiente manera: por tres años en tres pacientes, por dos años en otros tres y durante un año en el último paciente (por deserción).

Resultados

El seguimiento clínico de los pacientes nos permitió observar infecciones cutáneas recurrentes en todos ellos (Tabla 2), siendo las más frecuentes los abscesos subcutáneos (7/7), las forunculosis (4/7) y las infecciones del tracto respiratorio (4/7). En este último grupo observamos tres casos de bronconeumonía a repetición. Uno de estos pacientes desarrolló empiemas que requirieron drenaje en dos oportunidades por medio de tubo de tórax. Desafortunadamente este paciente desertó del estudio durante el último año del mismo.

Todos los pacientes presentaron abscesos subcutáneos e infecciones recurrentes. El *S. aureus* fue el agente causal de todas las lesiones infecciosas. Las localizaciones más frecuentes de los abscesos fueron las axilas (6/7) y las extremidades (3/7) (Figs. 1 y 2). Dos pacientes presentaron abscesos en los

TABLA 1. Enfermedades no alérgicas asociadas a niveles elevados de IgE sérica.

- Parasitosis intestinal.	- Poliarteritis nodosa.
- Mononucleosis infecciosa.	- Granulomatosis de Wegener.
- Inmunodeficiencias primarias de la función del linfocito T.	- Enfermedad de Kawasaki.
- Deficiencia selectiva de IgA.	- Péñfigo.
- Enfermedades linfoproliferativas.	- Nefritis inducida por drogas.
- Síndrome de Sezary	- Hemosiderosis pulmonar.
- Enfermedad "Injerto frente a Huésped".	- Cirrosis de Laenec.
- Mieloma múltiple.	

TABLA 2. Síndrome de HIE

El curso clínico de las infecciones en el seguimiento clínico de los pacientes.

Paciente	Périodo de seguimiento clínico	Naturaleza de la enfermedad	Número de veces
R.R. No.1	3 años	Forunculosis. Abscesos de tejidos blandos. Bronconeumonía. Bronquitis.	10 6 3 5
L.S. No.2	3 años	Forunculosis. Bronconeumonía. Abscesos de tejidos blandos. Piodermitis recurrente.	8 3 10 7
R.C. No.3	3 años	Forunculosis. Abscesos de tejidos blandos. Bronquitis. Piodermitis recurrente.	6 5 3 12
N.B. No.4	2 años	Piodermitis recurrente. Abscesos de tejidos blandos. Bronconeumonía. Otitis media.	10 6 3 3
T.M. No.5	2 años	Bursitis séptica. Abscesos de tejidos blandos.	1 8
B.T. No.6	2 años	Forunculosis. Abscesos de tejidos blandos.	16 6
S.U. No.7	1 año	Forunculosis. Abscesos de tejidos blandos.	3 10

glúteos. Otras localizaciones incluyeron las glándulas mamarias, el cuero cabelludo y la pared abdominal. La paciente presentada en las figuras 5 y 6 desarrolló un cuadro de bursitis séptica y abscesos recurrentes de las glándulas mamarias y la pared abdominal. Uno de los pacientes desarrolló abscesos en la vulva y el periné. En los dos últimos casos se hizo necesario recurrir al drenaje quirúrgico de las lesiones.

Tres de los pacientes padecieron cuadros repetitivos de dermatitis crónica. Las lesiones eran máculopapulares, pruriginosas, eczematoideas y pustulares. Su distribución era asimétrica, sin un patrón particular y comprometían el dorso, el tronco, las áreas de flexión y extensión, los glúteos y las extremidades superiores e inferiores. Uno de estos pacientes desarrolló un cuadro de sinusitis perenne y los otros dos uno de asma bronquial. Dos de estos pacientes desarrollaron, también, bronconeumonía en tres ocasiones diferentes.

Los niveles de hemoglobina sérica de todos los pacientes promediaron los 10,5 gm% y se asociaron a lesiones de anemia microcítica hipocrómica. Cinco de los pacientes presentaron eosinofilia en sangre periférica (rango: 1.500 a 6.000 células/mm³). Los niveles de IgE sérica oscilaron entre 2.580 y 15.800 UI / MI (Fig.7).

El EIA para IgE específica fue positivo para los ácaros *D. pteronissinus* y *D. farinae* y el polvo de casa en tres pacientes. Dos de ellos presentaron también IgE específica anti-lactoalbúmina, anticaseína y anti-clara de huevo. Estos resultados se relacionaron con las pruebas de cutirreacción, que fueron positivas para ácaros y polvo de casa, así como con las pruebas de intradermoreacción para los alimentos. Pese a detectarse parasitosis intestinal en dos pacientes (por *A. lumbricoides* y *Oxiurus*, respectivamente), ninguno de ellos presentó anticuerpos de la clase IgE específicos para *A. lumbricoides*.

Cuatro de los 7 pacientes presentaron elevaciones en los niveles séricos de alfa-2-globulina e IgG. Los niveles de IgA sérica, C3 y C4 fueron normales en todos los pacientes. La migración celular fue normal en todos los casos. Se destaca una paciente en quien la célula predominante en el patrón de migración fueron eosinófilos y en quien se repitiese la prueba de la ventana cutánea en dos ocasiones (Fig.8). La valoración del mecanismo oxidativo de la fagocitosis fue normal en 5 de los 7 pacientes. Los otros dos mostraron reducción en el proceso, siendo leve en uno de ellos y del 90% en

el otro. Todos los demás exámenes de laboratorio realizados fueron normales en los siete pacientes.

Discusión

Este cuadro clínico fue denominado síndrome de Job por David, Schaller y Wedgwood en 1966 (4) refiriéndose al castigo bíblico que le fuese impuesto a Job (Job 2:7). Los mencionados investigadores describieron los primeros casos del síndrome HIE en dos niñas caucásicas, pelirrojas, que padecían dermatitis eczematoide e infecciones respiratorias recurrentes asociadas a abscesos "fríos" causados por *S. Aureus*. Bannatyne y colaboradores describieron en 1969 un caso similar (5) cuyos leucocitos polimorfonucleares (PMN) eran incapaces de reducir el NBT y destruir *in vitro* al *S. aureus*, aunque podían enfrentar exitosamente al *Streptococcus pneumoniae*. Si bien en esa época se le consideró un ejemplo del síndrome HIE, a la luz de los conocimientos actuales no parece haber sido un diagnóstico correcto.

Para 1972, Buckley y colaboradores presentaron un informe claro que delineaba las características hoy día aceptadas del síndrome. En su publicación (3) se presentaba dos niños con antecedentes de abscesos "fríos" e infecciones sinusales y pulmonares repetitivas causadas por *S. aureus*. Se llamaba la atención respecto a la elevación en los niveles séricos totales de IgE ($\bar{}$ 2.500 UI / ml), mientras que las demás inmunoglobulinas se mantenían dentro de límites normales. Estos dos pacientes presentaron reacciones de hipersensibilidad inmediata frente a los antígenos de *Candida albicans*, polvo de casa, pasto y huevo. Este mismo grupo publicó en 1978 una serie de 20 casos que permitió eliminar la noción existente hasta ese entonces de que la entidad solo ocurría en pacientes jóvenes y de pelo rojizo (6). Una revisión completa sobre los aspectos históricos de la entidad fue realizada por Hill en 1982 (7).

La entidad ha sido descrita en individuos de ambos sexos, de razas negra y blanca (6) y aunque prevalece en poblaciones infantiles también ha sido informada en adultos, indicando que el defecto es compatible con la vida y el desarrollo normal del individuo (8). No está clara la existencia de una predisposición familiar (9).

Con frecuencia estos pacientes presentan rostro toscó, con un amplio puente nasal, nariz amplia, prominente mentón, y macrostomia (1). La mayoría de ellos presentan una historia de dermatitis crónica eczematoide, a menudo intensamente pruriginosa, con marcadas áreas de liquenificación que deben

diferenciarse de las lesiones de la dermatitis atópica. Es interesante, no obstante, que la distribución de las lesiones en los pacientes con HIE es notoriamente diferente a la que se observa en individuos con dermatitis atópica. En ocasiones se hace difícil la diferenciación diagnóstica entre la infección recurrente - por *S. aureus* - de los pacientes con eczema atópico y la infección sobreagregada a la dermatitis de los pacientes con HIE (10-12). Debe resaltarse que los pacientes con este último, suelen desarrollar infecciones severas con marcado compromiso parenquimatoso, mientras que en los pacientes con eczema atópico se suelen desarrollar sobreinfecciones superficiales crónicas a nivel de las lesiones eczematosas, que se acompañan de linfadenitis local superficial.

En nuestros pacientes el *S. aureus* fue el agente responsable de todas las infecciones. En los tres pacientes con dermatitis crónica, los abscesos cutáneos aparecieron de manera recidivante y mostraron notorio compromiso parenquimatoso. De otra parte, la distribución de la dermatitis fue irregular. Ninguno de ellos mostró antecedentes de lesiones dérmicas previas que apoyasen el diagnóstico de dermatitis atópica. Por otro lado, todos ellos presentaron infecciones recurrentes del tracto respiratorio (bronconeumonía y bronquitis).

La infección parenquimatosa más frecuente en pacientes con HIE la constituye la neumonía por *S. aureus*, con marcada tendencia hacia el desarrollo de neumatoceles persistentes que en ocasiones requieren tratamiento quirúrgico (1-2). Los abscesos "fríos", de otra parte, hacen parte del cuadro clásico del síndrome de Job. Los abscesos subcutáneos son lo típico del síndrome de HIE, y tal como se observó en todos nuestros pacientes.

En muchos individuos el cuadro se asocia a trastornos alérgicos como la urticaria, la rinitis alérgica y el asma bronquial (9,13). Otras entidades clínicas que han sido asociadas con la entidad incluyen la ictiosis, ciertas psicosis, queratoconjuntivitis recurrente, artritis oligoarticular no inflamatoria (asimétrica y episódica), escoliosis severa, agnóstosis craneal, osteoporosis y osteogénesis imperfecta (3, 10, 14-15).

La entidad cursa con una serie de alteraciones inmunológicas que incluyen deficiencia de IgA secretoria (IgAs) en la saliva, deficiencia de IgA sérica e IgAs antiestafilocócica (17-18), y presencia de IgE anti *C. albicans* en suero (18). El defecto de la quimiotaxis de estos pacientes no es persistente. Sólo en dos casos de los inicialmente informados

fue posible demostrar que existía una alteración en la respuesta quimiotáctica frente a ciertos estímulos específicos. Al parecer el defecto es intrínseco al leucocito PMN, pues persiste pese al lavado celular repetido. En algunos protocolos en los que se ha incubado PMN normales en asocio con suero obtenido de pacientes con HIE, no se ha demostrado alteración funcional alguna (20-23).

Las pruebas de función celular suelen estar alteradas en los pacientes con HIE (6), en particular algunas reacciones intradérmicas. La transformación blástica en respuesta a los antígenos de *C. albicans* o toxoide tetánico está deprimida o ausente en todos los pacientes (6, 22, 24). La eosinofilia, tanto sérica como en esputo, constituye un aspecto relevante en el síndrome de HIE (3, 25). Las pruebas de hipersensibilidad a múltiples alérgenos dietéticos y neumoaérgenos suelen ser positivas, así como las pruebas *in vitro* de IgE específica (Rast o EIA) para diversos alérgenos. En nuestra serie existió eosinofilia en sangre periférica en 5 casos (5/7) y 3 presentaron IgE específica frente a diversos alérgenos.

Son varios los protocolos terapéuticos empleados en el síndrome de HIE. Algunos han utilizado la transfusión de plasma fresco (20 mg / kg) (26) con la creencia en la existencia de un factor plasmático facilitador de la quimiotaxis que no existiría en los pacientes con la entidad. Otros han usado antihistamínicos bloqueadores de receptores H-2 como la cimetidina y la burinamida (17, 27) con la hipótesis de que los niveles elevados de histamina pueden ser los responsables de la alteración de la quimiotaxis. A este respecto se ha podido demostrar *in vitro* que la histamina incrementa los niveles de AMP cíclico en los PMN inhibiendo así la quimiotaxis.

El ácido ascórbico en dosis elevadas (3 gr por día) parece mejorar la función de los PMN en estos pacientes (28). Diversos trabajos han tratado de sustentar científicamente el uso del levamisol como inmunoestimulador en la entidad basados en estudios experimentales en los que la motilidad de los PMN se incrementan al incubárseles en un medio rico en la droga. El mecanismo de acción propuesto para los efectos del levamisol es el incremento en los niveles de GMPc a la vez que reduce los de AMPc intracelular (29-32). Una vez que estos estudios pasen la etapa experimental, pueden llegar a formar parte, eventualmente, del armamentarium terapéutico para la enfermedad.

En la actualidad la terapia que se promulga utiliza antibióticos por vía endovenosa y el uso temprano y selectivo de los procedimientos quirúrgicos nece-

sarios para el manejo de los abscesos repetitivos. Los antihistamínicos orales se emplean en el manejo de la dermatitis crónica. Las penicilinas resistentes a la betalactamasa asociadas a un aminoglicósido y la hidroxicina son la drogas de elección (33).

Finalmente, es importante anotar que esta entidad es vista en la actualidad como un síndrome que posee un amplio espectro clínico, que se ve expresado en muy diversas manifestaciones clínicas. A nuestro juicio se hace necesario definir diferentes subgrupos que permitan clasificar de

manera más apropiada el comportamiento clínico de estos pacientes. Es necesario resaltar, también, la reducida frecuencia con la que se diagnostican tanto esta entidad como otras inmunodeficiencias primarias en nuestro país, lo cual pudiera ser manifestación del no pensar en ellas. El médico debe tener presente el síndrome de HIE en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presente la tríada sindromática de infecciones sinopulmonares recurrentes, abscesos subcutáneos y niveles de IgE sérica.

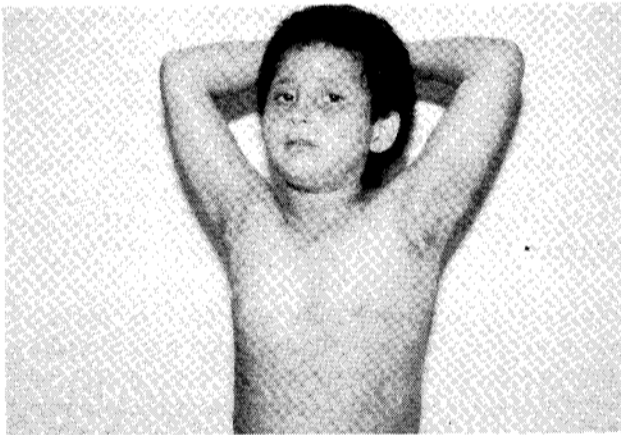


Fig.1. Abscesos subcutáneos bilaterales en las axilas de una paciente cuya enfermedad ha evolucionado de manera recurrente durante 3 años (con permiso de la paciente).



Fig.2. Abscesos subcutáneos axilares en una paciente de 38 años de edad cuyas manifestaciones clínicas aparecieron en el curso de 2 años antes de realizarse el diagnóstico.



Figs.3 y 4. Abscesos subcutáneos de miembros inferiores de los que se aisló *S. aureus*.



Figs.5 y 6. Paciente con abscesos "fríos" recurrentes que comprometen la pared abdominal y las glándulas mamarias. Esta paciente sufrió un cuadro concomitante de bursitis séptica.

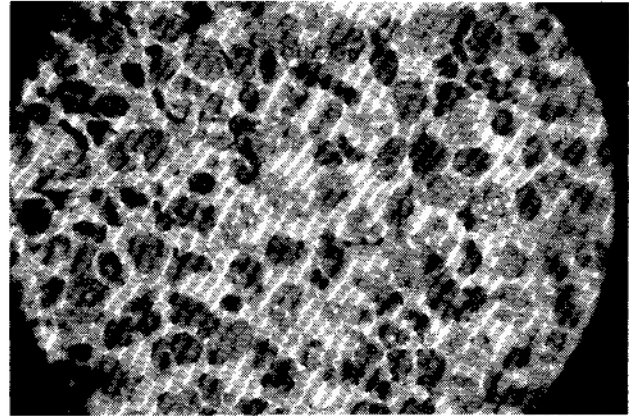
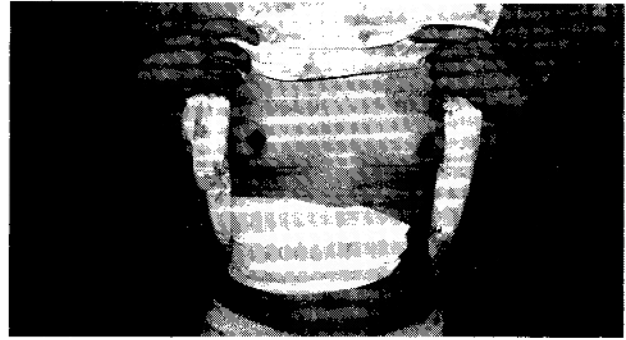


Fig.8. Microfotografía que muestra un patrón atípico en el estudio in vivo de la migración de los PMN.

Fig.7. Niveles de IgE sérica total (promedio de 3 determinaciones) y eosinofilia en sangre periférica (número de células por mm³) en los siete pacientes estudiados.

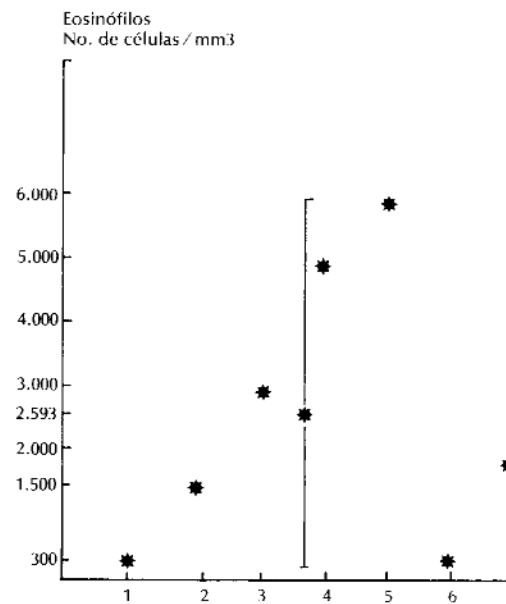
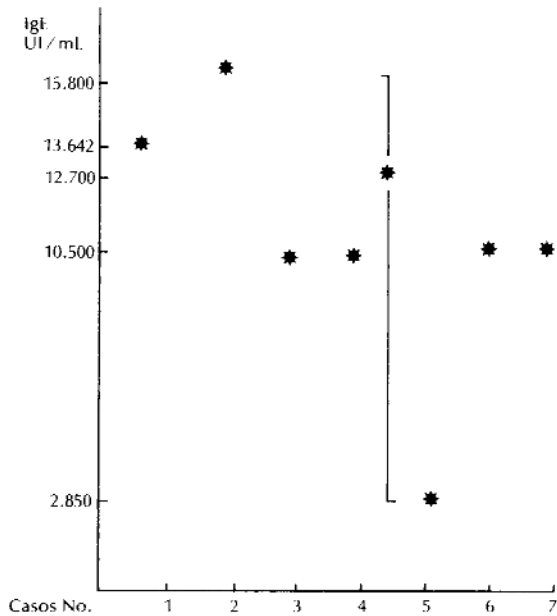


TABLA 3.

Paciente	Sexo	Edad	Inicio del cuadro clínico.	Historia de abscesos subcutáneos.	Historia de Abscesos fríos.	Enfermedades asociadas.
R.R. No.1	F	10 años	3 años	sí	sí	Asma.
L.S. No.2	M	13 años	6 meses	sí	no	Asma.
R.C. No.3	M	14 años	2 años	sí	no	Rinitis.
N.B. No.4	F	4 años	2 años	sí	sí	Bronconeumonías recurrentes.
T.M. No.5	F	16 años	3 años	sí	sí	-
B.T. No.6	F	21 años	6 años	sí	no	Hipotiroidismo.
S.U. No.7	F	38 años	16 años	sí	no	-

Referencias

1. BUCKLEY, R.H. and SAMPSON, H.A. Clinical immunology update. The hiper immunoglobulinemia E. syndrome. New York: Elsevier North Holland Biomedical Press, 1981. p. 148-153.
2. DONABEDIAN, H. and GALLIN, J.I. The hyperimmunoglobulin E. recurrent infection (Job's syndrome) Medicine (Baltimore). 62: 195-207, 1983.
3. BUCKLEY, R.H.; WRAY, B.B. and BELMAKER, E.Z. Extreme hyperimmunoglobulin E and undue susceptibility to infection. Pediatrics. 49: 59-70, 1972.
4. DAVIS, S.D.; SCHALLER. J. and WEDGWOOD, R.J. Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. Lancet. 1: 1013-1015, 1966.
5. BANNATYNE, R.M.; SKOWRON, P.N. and WEBER, J.L. Job's syndrome a variant of chronic granulomatous disease. J. Pediatrics. 75: 23-26, 1969.
6. BUCKLEY, R.H. and BECKER, W.G. Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. Immunol. Rev. 41: 288-314, 1978.
7. HILL, R.H. The syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. Am. J. Dis. Child. 136: 767-771, 1982.
8. JEUNE, P. et, al. Defective leukocytotaxia and recurrent staphylococcal infection. Deficiency of leukocytotaxia and abnormal granulocytes associated with increased serum IgE levels in a adult with recurrent staphylococcal infection. Arch. Dermatol. 114: 1372-1378, 1978.
9. JACOBS, J.C. and NORMAN, M.E. A familial defect of neutrophil chemotaxis with asthma, eczema and recurrent skin infection. Ped. Res. 11: 732-736, 1977.

10. HILL, HR. et al. Severe staphylococcal disease associated with allergic manifestations, hyperimmunoglobulinemia E, and defective neutrophil chemotaxis. *J. Lab. Clin. Med.* 88: 796-806, 1976.
11. PASLIN, D. and NORMAL, M.E. Atopic dermatitis and impaired neutrophil chemotaxis in Job's syndrome. *Arch. Derm.* 113: 801-805, 1977.
12. LEYDEN, J.J.; MARPLES, R.R. and KLIGMAN, A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br. J. Derm.* 90: 525-530, 1974.
13. BRESTEL, E.P. et al. Osteogenesis imperfecta tarda in a child with hiper IgE syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 136: 774-776, 1982.
14. BECK, B. et al. Severe combined immunodeficiency associated with hyperimmunoglobulinemia E, eosinophilia and impaired neutrophil chemotaxis. *Acta Paed. Scand.* 69: 797-801, 1980.
15. SMITHWICK, E.M. et al. Cranial synostosis in Job's syndrome. *Lancet.* 1: 826-828, 1978.
16. PINCUS, S.H. et al. Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J. Ped.* 87: 908-911, 1975.
17. SCHOPFER, K. et al. Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E, and Staphylococcus aureus infections. *N. Engl. J. Med.* 300: 835-838, 1979.
18. BERGER, M. et al. IgE antibodies to Staphylococcus aureus and Candida albicans in patient with the syndrome of HIE and recurrent infections. *J. Immunology.* 125: 2437-2443, 1980.
19. DRESKIN, S.C.; GOLDSMITH, P.K. and GALLIN, J.I. Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome: deficiency of anti-staphylococcus aureus: immunoglobulin. *A. J. Clin. Invest.* 75: 26-29, 1985.
20. CLARK, R.A. et al. Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a child with recurrent infections. *Ann. Intern. Med.* 78: 515-519, 1973.
21. GALLIN, J.I. Disorders of phagocyte chemotaxis. *Ann. Intern. Med.* 92: 520-538, 1980.
22. KIRKPATRICK, CH. Lymphocyte function in patients with chemotactic defects. *Ann. Intern. Med.* 92: 531-533, 1980.
23. GALLIN, J.I. Abnormal phagocyte chemotaxis: pathophysiology, clinical manifestations, and management of patients. *Rev. Infect. Dis.* 3: 1196-1199, 1981.
24. GEHA, R.S. et al. Deficiency of Suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J. Clin. Invest.* 68: 783-791, 1981.
25. DRESKIN, S.C. and GALLIN, J.I. Evolution of the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (HIE, Job's) syndrome in a young girl. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80 (5): 746-751, 1987.
26. WESTON, WOL. et al. A hyperimmunoglobulin E syndrome with normal chemotaxis in vitro and defective leukotaxis in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59: 115-119, 1977.
27. MAWHINNEY, H. et al. The hyperimmunoglobulin E syndrome- A neutrophil chemotactic defect reversible by histamine H₂ receptor blockade? *Clin. Immunol. Immunopath.* 17: 483-491, 1980.
28. FRIEDENBERG, W.R. et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Response to transfer factor and ascorbic acid therapy. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 12: 132-141, 1979.
29. WRIGHT, D.G.; KIRKPATRICK, C.H. and GALLIN, J.I. Effects of levamisole on normal and abnormal leukocyte locomotion. *J. Clin. Invest.* 59: 941-950, 1977.
30. BUSCINO, L. et al. A child with atopic features, raised serum IgE and recurrent infection treated with levamisole. *Arch. Dis. Child.* 56: 60-63, 1981.
31. REBORA, A.; DALLEGRI, F. and PARONE, F. Neutrophil dysfunction and repeated infections: influence of levamisole and ascorbic acid. *Br. J. Dermatol.* 102: 49-55, 1980.

32. WEENING, R.S. et al. Perspectives in inflammation. Future trends and developments. Restoration of the neutrophil chemotatic responsiveness by levamisole treatment in patients with recurrent infections, eczema, and hyperimmunoglobulinemia. E. Baltimore: University Park Press. 1977. p. 445-453.
33. LICHTENSTEIN, L. and FAUCCI, A. Current Therapy in Allergy and Immunology. Hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome. Philadelphia: the C.V. Mosby Vompany. 1986. p. 140-144