

Medicentro 2001;5(1)

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

CARTA AL EDITOR

Síndrome de DiGeorge (parcial). Presentación de un paciente

Por:

Dr. Vicente J Hernández Moreno¹, Dra. Caridad Molina Hernández² y Dr. Frank Quintana Gómez¹

1. Especialista de I Grado en Inmunología.
2. Especialista de I Grado en Inmunología. Asistente. ISCM-VC.

Descriptor DeCS: síndrome de DiGeorge**Subject headings:** DiGeorge syndrome

Señor Editor:

El síndrome de DiGeorge (Inmunodeficiencia con hipoparatiroidismo), se caracteriza por aplasia congénita o hipoplasia del timo, linfopenia a expensas de las células T con ausencia de su función en la sangre periférica, función variable de anticuerpos, facies anormal (baja implantación de las orejas, “boca de pescado”, hipertelorismo, lóbulos auriculares con muescas, micrognatia, sesgo antimongoloide de los ojos) cardiopatía congénita e inmunodeficiencia celular¹. Pueden existir anomalías renales asociadas úvula bífida y atresia esofágica². Durante la sexta a octava semanas de vida intrauterina, el timo y las glándulas paratiroides se desarrollan de la evaginación epitelial de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Es probable que el síndrome se presente como resultado de la interferencia del desarrollo embrionario normal, aproximadamente a las doce semanas de gestación. En tales pacientes el timo no falta, pero se halla en una localización anormal o es extremadamente pequeño, aunque su aspecto hístico es normal. Es posible que estos pacientes presenten un síndrome (parcial) de DiGeorge, en el cual la hipertrofia del timo puede llevarse a cabo con el desarrollo subsiguiente de la inmunidad normal. Observaciones familiares sugieren la existencia de una forma hereditaria; se han descrito algunas anomalías que afectan sobre todo al cromosoma 22. Se ha sugerido un patrón de herencia de mutaciones autosómicas dominantes^{1,3}. Otros autores plantean que se debe a cambios en el cromosoma y se basan en los hallazgos de translocaciones y deleciones presentes en los enfermos de familias relacionadas⁴. Se sugiere la obligatoriedad del estudio citogenético de aquellos cuadros que clínicamente correspondan a distintos grados de este síndrome⁵.

Presentación del paciente:

Paciente femenina de 11 meses, nacida de parto por cesárea (34,4 semanas, peso: 1150 g y Apgar 4,7), precedido de embarazo normal hasta las 20 semanas, donde se evidencia un signo de menos. No tuvo lactancia materna. A los tres días de nacida presentó sepsis severa por *Klebsiella pneumoniae*. A los 30 días se diagnostica un soplo sistólico, y se define al diagnóstico como una persistencia del conducto arterioso (PCA) y comunicación interventricular (CIV) sin repercusión hemodinámica. A los 60 días egresa, y al mes presenta un segundo cuadro de neumonía e infecciones respiratorias frecuentes hasta los 10 meses, cuando es interconsultada por inmunología. Tiene el antecedente del padre, que presenta patrón facial dismórfico.

Características clínicas:

El signo más frecuente de los pacientes en las primeras 24 horas, es la hipocalcemia resistente al tratamiento¹. La cardiopatía es muy diversa: se han descrito defectos del tabique (CIA e interventricular), PCA y tronco arterioso, estenosis de la arteria pulmonar, transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot, y arteria subclavia aberrante. El tercer elemento de la triada es la inmunodeficiencia. En las formas completas existe una linfopenia profunda; el estudio de las subpoblaciones linfocitarias muestra casi ausencia de linfocitos T y aumento relativo de los B, las funciones celulares están muy perturbadas, mientras que las humorales son variables, las inmunoglobulinas pueden ser normales o estar disminuidas². Los pacientes que sobreviven el período neonatal presentan infección crónica o recurrente con agentes bacterianos, hongos y protozoarios. Pueden presentar neumonías, infección crónica de las mucosas por candidas, diarreas e incapacidad para crecer. Ocasionalmente ocurre la mejoría espontánea de la inmunidad celular. Se considera que estos pacientes tienen la variante "parcial" del síndrome, pero se desconoce la razón de tal mejoría. Los pacientes con hipocalcemia y cardiopatía congénita, con facies característica o no y con la inmunidad de células T normales, pueden presentar posteriormente deficiencias graves de células T¹.

Diagnóstico inmunológico:

Por lo general, la cuenta total de linfocitos es baja (menor de 1200 células/ul) pero puede estar normal o elevada⁸. En ausencia de estrés, una radiografía lateral de mediastino revela la ausencia de sombra tímica. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada son de poco valor en la primera infancia. Los linfocitos T están muy disminuidos y son incapaces de responder a estímulos mitogénicos y células alogénicas, la capacidad de formar rosetas está disminuida. En algunos pacientes los estudios de la función de las células T son variables y van desde cantidades de células T deprimidas con función normal, hasta ausencia total de la inmunidad mediada por células T. Los anticuerpos pueden estar normales o disminuidos, con bajos niveles de calcio y elevado valor del fósforo en la sangre; puede existir ausencia de hormonas paratiroides⁶.

Se realizaron los siguientes exámenes complementarios:

Exámenes	Resultados	Rangos normales
1. Hemogramas con diferenciales:		
HB: (g/l)	12: 9,9 y 10,2 Anisocitosis e hipocremia	11,5-14,5
Diferencial:		
Leucocitos:	12,0; 9,1 y 9,8 x 10 ⁹ /l	5-10 x 10 ⁹ /l
Segmentados:	0,50; 0,19 y 0,21	55-65 %
Linfocitos:	0,40; 0,85 y 0,72 %	25-40 %
Eosinófilos:	0,6; 0,4 y 0,2 %	0-1 %
Monocitos:	0,4; 0,1 y 0,5 %	3-8 %
2. Calcio (mmol/l)	1,8; 1,99; 2,06 y 2,1	2,25-2,74

3. Fósforo (mmol/l)	0,47, 1,81 y 1,8		0,6-1,6
4. Electroforesis de proteínas	Primera	Segunda	
PT	67,0 g/l	64,0 g/l	60-80 g/l
Albúmina:	40,9 g/l	38,4 g/l	32-50 g/l
Alfa 1:	2,7 g/l	1,9 g/l	2-4 g/l
Alfa 2:	6,7 g/l	5,8 g/l	5-9 g/l
Beta:	6,7 g/l	7,7 g/l	6-11 g/l
Gamma:	10,3 g/l	10,2 g/l	7-16 g/l
5. Cuantificación de inmunoglobulinas			
IgG	7,3 g/l		10,75 g/l
IgM	3,8 g/l		0,42-0,80 g/l
IgA:	1,2 g/l		0,34-1,08 g/l
6. Oligoelementos:			
Cu:	58 µg/dl.		Hasta 85 µg/dl
Zn:	199µg/dl.		Hasta 120 µg/dl
Mg:	1,7 mg/dl		Hasta 2,2 mg/l
7. Subpoblaciones linfocitarias:	Primer estudio	Segundo estudio	
CD3.	0 %	40 %	61-69 %
CD4:	0 %	0 %	36-52 %
CD8:	38 %	42 %	25-33 %
8. Inmunocomplejos circulantes:	0,030		Hasta 0,040

9. Estudio imagenológico: Rayos X vista AP: Signos de hiperaereación, infiltrado inflamatorio peribronquial que toma hilios y cuernos inferiores. A pesar del proceso inflamatorio bilateral, no se observa sombra tímica y se comprueba mediastino muy estrecho. TAC de tino: se observa hipodensidad en espacio retrosternal, dado por presencia de tino, lateralización de la tráquea y órganos del mediastino.

10. Cariotipo en sangre periférica: Muestra cromosomas prometafásicos de 850 bandas con resultados 46, XX en 30 metafases analizadas. No pudedestacarse la existencia de una delección intersticial en 22q11 a nivel submicroscópico.

Discusión diagnóstica:

Muchos lactantes con cardiopatía congénita grave e insuficiencia cardíaca congestiva subsiguiente presentan hipocalcemia transitoria; se debe sospechar que estos lactantes tienen el síndrome de DiGeorge. Cuando se encuentran los rasgos faciales mencionados anteriormente, además de hipocalcemia y cardiopatía, la sospecha es mayor. Los estudios de inmunidad mediada por células establecen un diagnóstico, excepto en aquellos lactantes con el síndrome de DiGeorge que han adquirido inmunidad efectiva mediada por células en el transcurso del tiempo. Es esencial que todos los lactantes con cardiopatía congénita e hipocalcemia sean tratados hasta el

primer año de edad. La hipocalcemia asociada al DiGeorge es permanente en la mayoría de los casos, en contraste con lo observado en la cardiopatía congénita con insuficiencia cardíaca congestiva. El hipoparatiroidismo congénito, por lo general, no está asociado con la cardiopatía congénita¹. Los estudios inmunológicos en enfermos con síndrome de DiGeorge y con enfermedad por inmunodeficiencia grave combinada, pueden ser idénticos en el período neonatal. La presencia de hipocalcemia, cardiopatía congénita y facies anormal permite hacer la diferenciación del síndrome de DiGeorge de la enfermedad por inmunodeficiencia grave combinada. Los pacientes con síndrome de alcoholismo fetal pueden tener anomalías semejantes, faciales y cardíacas, así como infecciones recurrentes que se asocian a disminución de la inmunidad mediada por células¹. El síndrome de DiGeorge es una inmunodeficiencia congénita de rara presentación. Puede producirse pérdida de la porción proximal del brazo largo del cromosoma 22; esta microdelección es relativa a un gran número de malformaciones que se describen como CATCH 22⁷; no obstante, se puede encontrar presente en pacientes que padecen otras malformaciones cardiovasculares como: Interrupción del arco aórtico, truncus arteriosus y tetralogía de Fallot, que no presentan los demás síntomas del DiGeorge⁸. Quienes padecen este síndrome tienen gran número de alteraciones que pueden cursar con grados variables, lo que ha permitido caracterizar tres formas de manifestación: completa, parcial y transitoria⁹. Aunque en la bibliografía consultada se plantea la coexistencia de anomalías en la glándula tiroidea y esta niña presenta signos como el exoftalmos, no se observaron alteraciones en este órgano que sean sugestivas de plantear la presencia de hipoparatiroidismo¹⁰.

Impresión diagnóstica:

Síndrome de DiGeorge (parcial), dado por la ectopia del timo, inmunodeficiencia celular severa, hipocalcemia, cardiopatía, facies anormal con presencia de orejas de implantación baja, hipertelorismo, boca de pez, cráneo en torre, exoftalmos, y micrognatia (Figura).

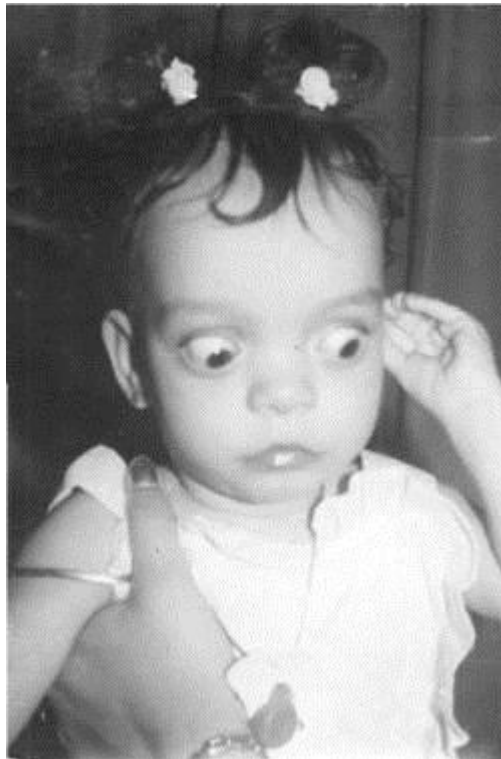


Figura Obsérvese las características faciales propias del síndrome de DiGeorge.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stites PD, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells J. Inmunología básica y clínica. 5ª ed. La Habana : Científico Técnica; 1985.
2. Grisell C. Anomalías hereditarias de la inmunidad específica. Anales Nestlé (Inmunodeficiencias en Pediatría) 1989;46(3):161-167.
3. Larsen WJ. Development of the heart, the neck and eyes and ears. En: Essentials of human embryology. New York : Churchill Livingston; 1998. p. 220-272.
4. McKusle K. Mendelian inheritance in man. Catalogue of autosomal dominant, autosomal recessive and X linked phenotypes. 6ª ed. Baltimore : The Johns Hopkins University Press; 1989.
5. Saitua G, Molina M, Arrete P, Ereno C, Delgado A. Trisomía parcial del cromosoma 1.46 xx dir.drup (1q-q32-q34). Bol Med Hosp Infant Mex 1986;43(5):309-311.
6. Stites PD, Terr A. Inmunología básica y clínica. 7ª ed. México : El Manual Moderno; 1993.
7. Lazanakis M, Rodgers R, Economides D. Increased nuchal translucency and CATCH 22. Prenat-Diagn 1998;18(5):507-510.
8. Goldmuntz E, Clark BJ, Michell LE, Jawad AE, Gunen BF, Reed L, et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. J Am Coll Cardiol 1998;32(2):492-498.
9. Ramos A, Orea S, Flores S. Estudio inmunogenético de un caso de síndrome de DiGeorge. Alergia 1993;40(6):145-149.
10. Scuccimarn R, Rodd C. Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature. Montreal. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11(2):273-276.