

Síndrome de DiGeorge (Aplasia o Hipoplasia tímica). Presentación y revisión de la literatura.

DiGeorge Syndrome (Aplasia or thymic hypoplasia). Presentation and revision of literature.

Caridad de las Mercedes Borrero Tablada.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Inmunología. MSc en Enfermedades Infecciosas. Instructor. Hospital Pediátrico Docente "General Luis Milanés". Bayamo. Granma.

RESUMEN

Se presenta lactante femenina de 6m de edad, portadora de síndrome genético con Aplasia Tímica, a la cual se le realizaron estudios inmunológicos y cromosómicos. La patología se caracteriza por un espectro de malformaciones, ausencia o poco desarrollo del timo y las glándulas paratiroides, unido a defectos en el tracto eferente del corazón y anomalías craneofaciales (síndrome velocardiofacial). El término síndrome de delección 22q11.2 describe el problema cromosómico subyacente o bien el término síndrome velocardiofacial (velo-cardio-facial syndrome, VCFS) refiere los principales sistemas del cuerpo. La paciente coincidió con un Síndrome de DiGeorge por infecciones a repetición, fenotípicamente fascie compatible a la de Agenesia o Aplasia tímica al compararse con la de otros pacientes según lo observado en la bibliografía, valores de calcio hacia los límites inferiores e imagen radiológica de timo disminuida de tamaño, contribuyendo al conocimiento y la experiencia para el tratamiento posterior de pacientes con similares patologías.

Descriptor DeCS: SÍNDROME DE DIGEORGE

ABSTRACT

It is presented a female newborn at six months of age with a genetic syndrome of thymic aplasia and she was under immunologic and chromosomal analysis. The pathology was characterized by a spectrum of disorders, lack or poor development of the thymus and parathyroid glands with faults in the efferent tract of the heart and craniofacial anomalies (velo-cardio-facial syndrome VCFS). The term deletion syndrome describes the subjacent cromosomic problem and the term velo- cardio-facial syndrome refers to the main systems of the body. The patient coincided with the DiGeorge syndrome due to recurrent infections phenotypically compatible to the Agenesia or thymic aplasia, and also compared to other patients according to the observed bibliography, the calcium values towards the inferior limits and the lower radiologic image of the thymus, favouring the knowledge and the experience to increase the treatments of similar pathologies in the future.

KEY WORDS: DIGEORGE SYNDROME

Definición

Síndrome congénito caracterizado por un espectro de malformaciones, incluyendo la ausencia del timo , (Fig. 1) y las glándulas paratiroides,¹ lo que da lugar a inmunodeficiencia de células T e hipocalcemia. Otros aspectos son defectos en el tracto eferente del corazón y anomalías craneofaciales (síndrome velocardiofacial).

² La mayoría de los casos resultan de una delección del cromosoma 21q11.2 o una mutación en el gen TBX1.^{1,2}

La historia del síndrome de DiGeorge incluye los siguientes descubrimientos:

A mediados de la década del 60, el médico endocrinólogo Angelo DiGeorge detectó que un grupo particular de características clínicas con frecuencia se presentaban juntas. Éstas características incluían:

Hipoparatiroidismo (glándula paratiroidea hipofuncionante), trastorno que produce hipocalcemia (bajos niveles de calcio en sangre).³

Timo hipoplásico (subdesarrollado) o ausencia de timo, trastorno que produce problemas en el sistema inmunológico.

Defectos cardiacos conotruncales (es decir, tetralogía de Fallot, cayado aórtico interrumpido, comunicación interventricular, anillos vasculares).

Labio leporino y/o paladar hendido.

En la década del 70, el Dr. Robert Shprintzen, patólogo del habla, describió a un grupo de pacientes con características clínicas similares,⁴ incluyendo labio leporino y/o paladar hendido, defectos cardiacos conotruncales, ausencia de timo o timo hipoplásico e hipocalcemia (en algunos casos). El Dr. Shprintzen llamó a este grupo de características síndrome velocardiofacial, aunque también se conoció como síndrome de Shprintzen.

En la década del 80, se desarrolló una tecnología capaz de identificar un defecto cromosómico subyacente en estos síndromes. Se determinó que más del 90 por ciento de todos los pacientes que presentaban las características de los síndromes de DiGeorge y Shprintzen (síndrome velocardiofacial)⁵⁻⁸ tenían una delección cromosómica en la región 22q11. En otras palabras, se trataba del mismo síndrome que, al ser descrito por diversos investigadores de diferentes especialidades, había recibido varios nombres. En la actualidad, muchos médicos e investigadores utilizan el término síndrome de delección 22q11.2 porque el mismo describe el problema cromosómico subyacente o bien el término síndrome velocardiofacial (velo-cardiofacial syndrome, VCFS) porque describe los principales sistemas del cuerpo. Sin embargo, a los efectos del contenido de esta publicación, lo denominaremos síndrome de DiGeorge.

Etiopatogenia: el 90 por ciento de los pacientes con las características de este síndrome carecen de una pequeña parte del cromosoma 22 en la región q11.^{9,10}

Esta región abarca cerca de 30 genes individuales y es responsable de defectos del desarrollo en estructuras específicas de todo el cuerpo. No se sabe por qué esta región del cromosoma 22 es más propensa a ser eliminada, pero se trata de uno de los defectos cromosómicos más frecuentes en los recién nacidos. Se estima que la deleción 22q11 se produce en uno de cada 3000 a 4000 recién nacidos vivos. La mayoría de los casos de deleción 22q11 son episodios nuevos o esporádicos (aparecen por casualidad).¹⁻¹⁰ Sin embargo, en un 10 por ciento de las familias, la deleción es hereditaria y afecta o podría afectar a otros miembros de la familia que corren el riesgo de transmitir esta enfermedad a sus hijos.¹¹ Éste es un gen autosómico dominante, por lo que cualquier persona que sufra esta deleción tiene un 50 por ciento de probabilidades de transmitirla a alguno de sus hijos.¹²⁻¹⁵ Por esta razón, siempre que se diagnostica una deleción, se ofrece a ambos padres la oportunidad de realizarse un análisis de sangre para buscar y detectar dicha deleción. Aproximadamente un 10 por ciento de las personas que tienen las características del síndrome velocardiofacial (VCFS) no sufren una deleción en la región q11 del cromosoma 22.¹⁰⁻¹⁵ Se han asociado otros defectos cromosómicos a estas características, como la diabetes gestacional, el síndrome de alcoholismo fetal y la exposición prenatal al *Accutane*® (un medicamento para el acné quístico).

Características:

Dentro de las características más comunes del síndrome de DiGeorge, se pueden incluir:

Un 69 por ciento de niños con anomalías en el paladar (como labio leporino y/o paladar hendido).¹⁶ Un 30 por ciento con dificultades de alimentación. Un 80 por ciento con defectos cardiacos conotruncales (es decir, tetralogía de Fallot, cayado aórtico interrumpido, comunicación interventricular, anillos vasculares).¹⁷ Un 40 por ciento con pérdida de la audición o exámenes de oído anormales. Un 30 por ciento con anomalías genitourinarias (ausencia o malformación renal). Un 60 por ciento con hipocalcemia (bajos niveles de calcio en la sangre). Un 40 por ciento con retardo mental (generalmente de mínimo a leve).¹⁸⁻²⁰ Cocientes de inteligencia (IQ) que generalmente se encuentran en un rango de 70 a 90. Un 70 por ciento con disfunciones inmunológicas graves (el sistema inmunológico no funciona correctamente debido a linfocitos T anormales, provocando frecuentes infecciones).

11-20

Las características faciales pueden incluir:

Orejas pequeñas y cuadradas en la parte superior, párpados caídos, labio leporino y/o paladar hendido, facies de llanto asimétricas, boca, mentón y zonas laterales de la punta de nariz de tamaño reducido, pómulos prominentes, (Fig.2). Los síntomas

del síndrome de DiGeorge pueden parecerse a los de otros trastornos o problemas médicos.²¹⁻²³

Cuadro Clínico

Se presenta el caso de lactante L. A. L. femenina de 6m de edad, raza blanca, procedencia urbana, producto de parto eutócico pretérmino (36s), buen peso al nacer (5,8lbr), portadora de un síndrome genético con Aplasia Tímica, a la cual se le realizaron estudios inmunológicos y cromosómicos en Ciudad Habana sin concluir, se añade historia de 2 ingresos en el Hospital Pediátrico Docente "General Luis Milanés de Bayamo, Granma, (Fig.3).

Primer ingreso: a los dos meses de edad en cuidados intermedios con el diagnóstico de Dermatitis, Malnutrición, Reflujo Gastro -esofágico, Anemia y edemas por hipoproteinemia donde permanece por 24 horas aproximadamente. Es trasladada a la UCIP por riesgo biológico elevado manteniendo igual conducta donde se mantiene durante tres días para trasladarla por mejoría del cuadro nuevamente a Unidad de Cuidados Intermedios. Posteriormente es llevada de vuelta a la UCIP por presentar Sepsis Nosocomial indicando tratamiento con Amikacina, Rocefín y Tamiflú, además de Glóbulos. Fue valorada por Nutrición e Inmunología y esta última especialidad planteó Síndrome de Di George por varias características tales como infecciones a repetición, fenotípicamente fascie compatible a la de Agenesia o Aplasia tímica al compararse con la de otros pacientes según lo observado en la bibliografía, valores de calcio hacia los límites inferiores e imagen radiológica de timo (Área tímica) disminuida de tamaño.

Se mantienen las sepsis y pasa de nuevo a la UCIP unido a fallo hematológico, malnutrición y agravamiento del complejo Síndrome de Di George, al día siguiente Shock séptico combinándose fallo hematológico, digestivo y cardiovascular cumpliéndose tratamiento con (Vanmicina, Ciprofloxacino y Anfotericin B), Plasma, Vit K, Inotrópicos, Captopril. Se indican complementarios inmunológicos para confirmar diagnóstico de Aplasia Tímica. Permanece en UCIM hasta traslado al Hospital "Juan Manuel Márquez" de Ciudad de la Habana para confirmar el diagnóstico del Síndrome de Di George que se corresponde con una de las Inmunodeficiencias primarias. Es internada durante un mes aproximadamente en la sala de Misceláneas del Hospital "Juan Manuel Márquez" para confirmar el diagnóstico, realizándole múltiples complementarios inmunológicos y cromosómicos.

Además de la historia prenatal, los antecedentes médicos y familiares completos y un examen físico, los procedimientos para diagnosticar el síndrome de DiGeorge

pueden incluir análisis de sangre y exámenes para detectar problemas del sistema inmunológico. Radiografías: examen de diagnóstico que utiliza rayos invisibles de energía electromagnética para producir imágenes de los tejidos internos, los huesos y los órganos en una placa radiográfica.²⁴ Ecocardiografía: procedimiento que evalúa la estructura y la función del corazón por medio de la utilización de ondas sonoras, grabándolas en un sensor electrónico que produce una imagen en movimiento del corazón y las válvulas cardiacas.²⁵ Estudios de hibridación in situ fluorescente (fluorescent in situ hybridization, FISH) - generalmente, al identificarse características de defectos cardiacos conotruncales,^{26,27} labio leporino y/o paladar hendido, otras características faciales, hipocalcemia y ausencia de timo, se pide un análisis de sangre para detectar una delección en la región q11 del cromosoma 22.²⁸⁻³⁰ El examen FISH está especialmente diseñado para detectar pequeños grupos de genes eliminados.

La paciente de este trabajo posteriormente de vuelta a Bayamo es evaluada en consulta de puericultura, remitiéndola al hospital "General Luis Milanés" por su pediatra comprobando al examen físico: palidez cutáneo-mucosa, además incremento de la dificultad respiratoria asociada a quejido, escasa tos y somnolencia, ingresándose directo en la UTIP con los diagnósticos: Aplasia tímica, sepsis, desnutrición severa, sospecha de infección por el virus AH1N1 y candidiasis inguinal. Se inicia tratamiento con antibióticos y por segunda ocasión Tamiflú. En el servicio se mantiene sin incremento del peso y con empeoramiento de las lesiones de piel, apareciendo además en mucosa oral. Es valorada también por dermatología. Se exagera el cuadro manifestado por decaimiento e hipotermia, constatándose hiperpotasemia sintomática, requiriendo intubación endotraqueal y apoyo ventilatorio con parámetros bajos durante 24 horas y apoyo inotrópico. Al día siguiente en horas de la noche comienza la distensión abdominal, incremento de la dificultad respiratoria y tejido, se realiza gasometría con resultados normales y Rx de tórax sin alteraciones pleuropulmonares, se decide suspender vía oral y mantener observación estricta, interpretando el estadio final de su enfermedad.

El tratamiento específico del síndrome de Di George será determinado por el médico de su hijo basándose en lo siguiente: la edad de su hijo, su estado general de salud y su historia médica; qué tan avanzada está la enfermedad; el tipo de enfermedad; la tolerancia de su hijo a determinados medicamentos y procedimientos o a terapias específicas; sus expectativas para la evolución de la enfermedad.

El tratamiento también dependerá de las características específicas de cada niño en particular y puede incluir lo siguiente:

Los defectos cardiacos serán evaluados por un cardiólogo. Un cirujano plástico y un patólogo del habla evaluarán el labio leporino y el paladar hendido. Los especialistas gastrointestinales y del habla evaluarán las dificultades de alimentación. Se realizarán evaluaciones inmunológicas en todos los niños que padezcan esta delección. Para controlar el trastorno de los linfocitos T y las infecciones recurrentes, se debe evitar la aplicación de vacunas con virus vivos y todos los productos derivados de la sangre, para la realización de transfusiones (si fueran necesarias) deberán irradiarse, a menos que los mismos sean aprobados por un médico especialista en inmunología.³¹

En la lactante que se presenta evolutivamente se fueron instalando disfunciones de órganos (digestivo, cardiovascular y respiratorio). Sufrió un primer Paro Cardiorespiratorio saliendo del mismo por lo que se acoplada nuevamente a Ventilación Artificial Mecánica y posteriormente tras un segundo paro no se recupera a pesar de las medidas de reanimación cerebro-cardiopulmonar avanzada, falleciendo a los 6 meses de edad según lo que se recoge en la literatura internacional. Causas clínicas de muerte: 1. Aplasia Tímica. 2. Sepsis Generalizada. 3. Shock séptico.

Según resultados de la Necropsia: a) Shock séptico. b) Aplasia Tímica

Otras causas asociadas: a) Desnutrición Proteico Energética.

Conclusiones: El síndrome de Di George es un trastorno genético con cuadros variables presentes en cada persona que lo padece. Sin embargo, las condiciones que son comunes del síndrome incluyen determinados defectos cardiacos, efectos en el aspecto del rostro y ausencia o subdesarrollo del timo y las glándulas paratiroides.

Perspectivas a largo plazo para los niños con síndrome DiGeorge:

Un porcentaje de niños con defectos cardíacos y problemas graves del sistema inmunológico no sobrevivirán el primer año de vida. Sin embargo, aplicando el tratamiento adecuado para los defectos cardíacos, los trastornos del sistema inmunológico y otros problemas de salud, la gran mayoría de niños con delección 22q11.2 sobrevivirán y podrán desarrollarse. Generalmente, estos niños necesitarán ayuda extra en el período escolar y un cuidado a largo plazo para sus necesidades individuales.

Figuras:

Fig.1 Timo. Órgano Central de Respuesta Inmune.

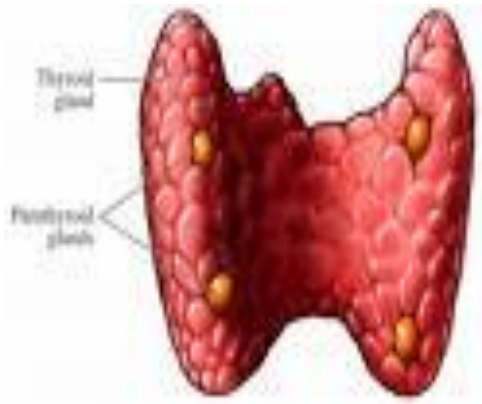


Fig. 2. Foto de lactante con Síndrome de DiGeorge extraída de la bibliografía consultada.



Fig. 3. Foto de la lactante L.A.L



Referencias Bibliográficas

1. Rafael Fabiano RM, Zen Paulo RG., Roman T, Graziadio C, Paskulin Giorgio A. Síndrome de deleção: compreendendo o CATCH22. Rev. Paul. Pediatr. [artículo en Internet]. 2009 [Consultado 2 Febrero 2011]; 27(2): [211-220]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-
2. Aglony IM, Lizama CM, Méndez RC, Navarrete SC, Garay GF, Repetto LG. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de DiGeorge. Rev. Méd. Chile [artículo en Internet]. 2004 [Consultado 2 Febrero 2011]; 132(1): [26-32]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-
3. Fomin A, Pastorino AC, Kim Chong A, Pereira CA, Carneiro-Sampaio M, Abe-Jacob CM. DiGeorge Syndrome: a not so rare disease. Clinics [artículo en Internet]. 2010 [Consultado 2 febrero 2011]; 65(9): [865-869]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-
4. Di George AM. Congenital absence of the thymus and its immunological consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. Birth Defects 1968; 4: 116-21.
5. Conley ME, Beckwith JB, Mancner JFK, Tenckhoff L. The spectrum of the DiGeorge syndrome. J Pediatr 1979; 94: 883-90.
6. Barrett D, Amann AJ, Wara DW, Cowan MJ, Fisher TJ, Stiehm RE. Clinical and immunological spectrum of DiGeorge syndrome. J Clin Lab Immunol 1981; 6: 1-6.
7. Muller M, Peter HH, Juppner H, Kallfelz HC, Krohn HP, Muller K et al. The DiGeorge syndrome I. Clinical evaluation and course of partial and complete forms of the syndrome. Eur J Pediatr 1988; 147: 496-502.
8. Muller W, Peter HH, Kallfelz HC, Franz A, Rieger CH. The DiGeorge sequence II. Immunological findings in partial and complete forms of the disorder. Eur J Pediatr 1989; 149: 96-103.
9. Greenberg F. What defines DiGeorge anomaly? J Pediatr 1989; 115: 412-3.
10. Bastian J, Law S, Vogler L, Lawton A, Herrod H, Anderson S et al. Prediction of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomaly. J Pediatr 1989; 115: 391-6.
11. Freedom RM, Rosen FS, Nadas AS. Congenital cardiovascular disease and anomalies of third and fourth pharyngeal pouch. Circulation 1972; 46: 165-72.
12. Bockman DL, Kirby ML. Dependence of thymus development on derivatives of neural crest. Science 1984; 223: 498-500.
13. De la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. Hum Genet 1981; 57: 253-6.
14. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B. Prevalence of 22q11 microdeletion in DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndromes: Implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. J Med Genet 1993; 30: 813-7.
15. De Decker HP, Lawrenson PB. The 22q11.2 deletion: from diversity to a single gen theory. Genet Med 2001; 3: 2-5.
16. Muñoz S, Garay F, Flores I, Heusser F, Talesnik E, Aracena M et al. Heterogeneidad de la presentación clínica del síndrome de microdelección del cromosoma 22, región q11. Rev Méd Chile 2001; 129: 515-21.
17. Comans-Bitter WM, De Groot R, Van den Beemd, Neijens H, Wim CJ, Groenveld K et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocytes subpopulations. J Pediatr 1997; 130: 388-93.
18. Buckley RH, Schiff R, Sampson HA. Development of immunity in severe primary T cell deficiency haploidentical bone marrow transplantation. J Immunol 1986; 136: 2398-407.
19. Burn J, Wilson DI, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: Part of CATCH 22. J Med Genet 1993; 30: 852-6.

20. Tobías ES, Morrison N, Whiteford ML, Tolmie JL. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch Dis Child* 1999; 81: 513-4.
21. Van Mierop LHS, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-7.
22. García E, Camacho J, Gómez MJ, Del Castillo E, Martínez MJ, López JP. Transient congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 659-61.
23. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet-Med* 2001; 3: 19-22.
24. Markert ML, Majure M, Harville T, Hulka G, Oldham KT. Severe laryngomalacia and bronchomalacia in DiGeorge syndrome and CHARGE association. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 364-9.
25. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary disease in children with severe combined immunodeficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 324-30.
26. Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: A current review. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-30.
27. Wells TR, Landing BH, Galliani CA, Thomas RA. Abnormal growth of the thyroid cartilage in the DiGeorge syndrome. *Pediatr Pathol* 1986; 6: 209-25.
28. Sein K, Wells TR, Landing BH, Chow CR. Short trachea with reduced number of cartilage rings: A hitherto unrecognized feature of DiGeorge syndrome. *Pediatr Pathol* 1985; 4: 81-8.
29. Carlson C, Sirotkin H, Goldberg R, McKie J, Pantanjali SR, Weissman SM et al. Molecular definition of 22q11 deletion in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 620-9.
30. Iascone MR, Vottorini S, Sacchelli M, Spadoni I, Simi P. Molecular characterization of 22q11 deletion in a three generation family with maternal transmission. *Am J Med Genet* 2002; 108: 319-21.
31. Pizzuti A, Novelli G, Ratti A, Amati F, Mari A, Calabrese G et al. UFD1L, a developmentally expressed ubiquitination gene, is deleted in CATCH 22 syndrome. *Human Mol Genet* 1997; 6: 259-65.