



11220
11220

Universidad Nacional Autónoma de México.

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"
I. S. S. S. T. E.

SINDROME DE DIGEORGE

UN CASO EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL
HOSPITAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRABAJO DE INVESTIGACION

Que para obtener la Especialidad en

INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

presenta

DRA. MIRNA RAMOS ARTANA



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

RESUMEN

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

FIGURAS

BIBLIOGRAFIA

R E S U M E N

El Síndrome de DiGeorge es una inmunodeficiencia congénita caracterizada clínicamente por hipocalcemia, tetania, enfermedad cardiaca congénita, facies inusual y aumento de la susceptibilidad a infección. Patológicamente el síndrome se basa en la ausencia o hipoplasia de timo y glandula paratiroides así como anomalías cardiacas o del arco aórtico. Algunos pacientes muestran completa o parcial inmunodeficiencia de células T y normal o disminuida la inmunidad humoral.

Se hizo una revisión de un caso clínico de Síndrome de DiGeorge y se presenta un caso clínico.

Un niño de 52 días de edad fué admitido en la sala de emergencias, mostraba irritabilidad debida a hipocalcemia.

El exámen reveló anomalías faciales y cardiovasculares, la investigación inmunológica reveló hipogamaglobulinemia, deficiencia de células T, CD4 y CD8 disminuidos con inversión de la relación.

La placa de rayos X mostró cardiomegalia grado II y el timo no fué observado.

El diagnóstico de Síndrome de DiGeorge completo fué basado en las anomalías encontradas.

Palabras claves : Síndrome de DiGeorge , inmunodeficiencia.

S U M M A R Y

DiGeorge's syndrome is a congenital immunodeficiency characterized clinically by hypocalcemic tetany, congenital heart disease, unusual facies, and increased susceptibility to infection. Pathologically, the syndrome is marked by the absence of hypoplasia of the thymus and parathyroid glands as well as cardiac or aortic arch abnormalities. Most patients show partial or complete T cell immunodeficiency and normal or near-normal B-cell immunity.

A review is made on a clinical case of DiGeorge's syndrome is presented.

A 52 days old boy, was admitted through emergency. There was no familial evidence of alcoholism or immunodeficiency. He showed irritability due to hypocalcaemia.

The examination revealed facial and cardiovascular abnormalities and the immunological investigation revealed hypogammaglobulinaemia, deficiency of T cell, CD4 and CD8 diminished and with inverted relation.

Chest X ray showed cardiomegaly grade II, and no thymus was seen.

The diagnosis of the complete DiGeorge's syndrome was based on the abnormalities found.

Key words: DiGeorge's syndrome, immunodeficiency.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

En 1829 Harington reconoció por primera vez la asociación de la ausencia congénita de timo y el desarrollo anormal de la tercera y cuarta -bolsa faríngea. (1)

DiGeorge en 1965 asocia la ausencia de timo con infección e hipoparatiroidismo congénito en tres infantes (1,2,3)

Los estudios de Cleveland en 1968 llevan un enfoque sobre la probable-deficiencia tímica como causante de las anomalías ; es a principios de 1969 en que DiGeorge y Lischner describen los estudios inmunológicos de un paciente con niveles normales de inmunoglobulinas y ausencia de células T , causando gran impacto. (4,5)

Todos estos avances llevaron a Cleveland en 1969 y August en el mismo año a pensar en la restauración de células T con trasplante de timo fetal.

De 1976 a 1978 DiGeorge,Robinson,Conley y Greenberg terminan la descripción del síndrome iniciando estudios para determinar el origen de tales malformaciones. (7,8,9)

En diversos años y diversos autores hablan sobre las causas genéticas-(1980 Back,1981 Chapelle,1982 Kelly, 1984 Greenberg,1988 August),(10)

En 1988 Greenberg y en 1989 Mascarello reportan dos pacientes con síndrome de DiGeorge y hacen una descripción de la delección en el cromosoma

soma 22q11.21 como causante del síndrome. (11) En 1981 De la Chapelle y Kelly mencionan la "región crítica del síndrome" en el cariotipo.(11 15,16)

En 1989 Greenberg y Mascarello descubren con el microscopio de alta re solución la presencia de la delección cromosómica en pacientes con cariotipo aparentemente normal . (9,15)

GENERALIDADES

Cuando el desarrollo embriológico normal se ve alterado, las malformaciones que se presentan, están representando el arco faríngeo del cual se derivan.(1,15) El síndrome de DiGeorge es una forma de disturbio - del desarrollo embriológico normal de algunos arcos faríngeos (1,16)

Durante la sexta u octava semana de vida embriológica, el timo se desa rrolla como una evaginación del piso de la 3a y 4a bolsa faríngea. Al - canzando a la 12 semana su diferenciación.(16)

Otras estructuras que están anormales en este síndrome , se desarro -- llan no solo de la 3a y 4a bolsa faríngea, por lo que se involucra el desarrollo de muchos arcos faríngeos y no solo el tercero y el cuarto como se menciona. El tipo de anormalidades encontradas en el síndrome - hace notar el defecto en la embriogénesis ocurrido entre la sexta y oc tava semana de vida. (1,15,17,18)

Existen varias teorías para tratar de explicar el origen de esta falla en la embriogénesis . Se ha asociado a un síndrome inducido en ratones

recién nacidos de madres que durante la gestación fueron tratadas con alcohol. (18,19,20)

En humanos hay reportes en niños que son hijos de madres con hábitos de alcoholismo crónico durante el embarazo.(20)

Desde el punto de vista genético se ha determinado la importante asociación del síndrome con la pérdida de la porción proximal del brazo largo del cromosoma 22 ; se han efectuado estudios moleculares para demostrar la pérdida de la secuencia del DNA de dicho cromosoma. Aunque el síndrome de DiGeorge es etiológicamente heterogéneo, hay una fuerte evidencia de sus alteraciones genéticas. (15,16,21)

Aproximadamente del 10 al 15% de los casos están asociados con un desbalance cromosómico y de éstos un gran número se relaciona con la porción proximal del brazo largo del cromosoma 22, denominándola "región crítica a la línea 22q11". Algunos pacientes con cariotipo aparentemente normal en realidad tienen un deterioro intersticial submicroscópico. (18,20,21) El deterioro intersticial de 22q11 es difícil de detectar a causa de lo pequeño que es el cromosoma 22 y su apariencia negativa en las bandas G. A pesar de estas dificultades existen dos reportes con el análisis del cromosoma con técnicas de alta resolución, que han permitido detectar la delección intersticial.(20,21) Otra teoría sugiere la presencia de sustancias humorales deficientes-asociadas a las alteraciones de la maduración linfocitarias (las que responden a la timosina y las que no responden a la timosina).(22)

Las alteraciones fenotípicas son variables y generalmente se encuentran en grupos : faciales, cardíacas, tíficas, paratiroides e inmunológicas. (23,24)

Las malformaciones faciales son : hipertelorismo, surco antimongoloides en ojos, implantación baja de orejas con helix pequeño, micrognatia uvula bífida , paladar alto .

A nivel cardiovascular : lateralización del arco aórtico, arteria -- subclavia izquierda aberrante, estenosis infundibular del ventrículo izquierdo , tetralogía de fallot, atresia de la arteria pulmonar y - comunicaciones anómalas. (21,25)

Las alteraciones de paratiroides se reflejan en la hipocalcemia, hiperfosfatemia y disminución de la hormona paratiroidea.

Las alteraciones tíficas varían desde la hipoplasia hasta la aplasia.

Las alteraciones inmunológicas van desde una inmunodeficiencia parcial hasta una completa, con o sin alteraciones de las inmunoglobulinas.

De acuerdo al tipo de alteraciones que se presenten se puede expresar una forma completa, una forma incompleta y una forma transitoria del síndrome.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Fu  admitido en el servicio de urgencias , un lactante menor de 52 días de edad, por haber presentado en su domicilio crisis convulsivas tonico cl nicas . El paciente es producto de segunda gesta de una mujer de 31-años de edad, con un aborto espontáneo previo y un hombre de 32 años , - ambos sin antecedentes de alcoholismo o alguna inmunodeficiencia fami - liar ; el embarazo cursó con amenaza de aborto en el primer trimestre, - manejada con reposo ; vulvovaginitis en el 5o mes tratada con ovulos - de nitrofurantoina , posteriormente normoevolutivo. Fu  obtenido por - cesárea por ruptura prematura de membranas de 6 horas de evolución sin - trabajo de parto, con un peso de 3,200 Kg y calificado con Apgar 8-9 - y Silverman Anderson 0-0 .

El exámen físico al momento de ingreso mostró al paciente conciente, p  - lido, hidratado, hipotermico, con hipertelorismo, hendidura palpebral - estrecha, pabellones auriculares con implantación baja, labio y pala - dar hendido . Silverman Anderson 2 caracterizado por disociación tora - co-abdominal y tiros intercostales bajos, estertores crepitantes en - región apical izquierda, ruidos cardiacos rítmicos, con frecuencia de - 100 por minuto y adecuada intensidad, soplo holosistólico grado III -- IV en borde izquierdo del esternon con irradiación a axila , dorso y - resto del area cardiaca, segundo ruido único; hepatomegalia 2-2-I en - líneas convencionales, genitales hipoplásicos con criptorquidea ; plie

que simiano en manos.

Los exámenes de laboratorio mostraron anemia (Hb 10.5 g/dl , eritrocitos 3,12 g/dl) , leucocitos normales (7600/mm) con un número normal de linfocitos (2800/mm) y eosinófilos (3.12%). El conteo plaquetario fue normal, las proteínas sericas totales y los niveles de gamaglobulina - estuvieron bajos (proteínas totales 5.5 g/dl , albúmina 73% , alfa 1-globulina 3.6% , alfa 2 globulina 11.2% , beta globulina 10.4%, gama - globulina 1.5%). Los electrolitos sericos revelaron hipocalcemia (5.5 mg/dl), hiperfosfatemia (6.2 mg/dl), sodio (134 mg/dl), potasio (3.8 - mg/dl), glucosa (78 mg/dl), magnesio (2.0 mg/dl) . Los niveles de paratormona fueron (0.03ng/ml), triyodotironina serica (0.95 ng/ml), tiroxina total (11.0 ng/ml) , tiroxina libre (1.6 ng/ml) .

OTROS ESTUDIOS

Radiografía de tórax , electrocardiograma , ecocardiograma y cariotipo.

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS

Se determinaron niveles sericos de IgG , IgA e IgE . Se obtuvieron niveles de C3 y C4 además de cuantificación de células CD3,CD4 y CD8 . Las inmunoglobulinas fueron medidas por nefelometría cinética en un Nefelómetro ICS Ansalyser II de Beckman.

Los niveles de complemento por Nefelometría de laser .

Para la determinación de linfocitos CD3 , CD4 y CD8 se utilizaron anticuerpos monoclonales tipo Bhering , empleando inmunofluorescencia indirecta con isotiocianato de fluoresceina acoplado a anticuerpos de ra -
tón.

RESULTADOS

Las radiografías de torax mostraron cardiomegalia grado II , vascularidad aumentada, pedículo estrecho y ausencia de la silueta tímica.

El electrocardiograma mostró ritmo sinusal , eje a 110° , con patrón -rs en precordiales derechas y RS en izquierdas . (Fig. 1)

Ecocardiograma bidimensional en el que se observó seno coronario dilatado , vasos posteriores dilatados , tronco común con probable desembocadura anómala parcial a ventrículo izquierdo , amplia comunicación interventricular .

Cariotipo , en el que utilizaron bandas G para analizar 20 células en metafase y metafase temprana y observaron un cariotipo masculino de 46 cromosomas (cariograma XY) sin aberraciones estructurales . (Fig.2)

Estudios inmunológicos : El número de linfocitos circulantes fué normal , pero el número de CD3 positivo estuvo disminuido. El porcentaje de linfocitos CD4 y CD8 estuvo invertido.

Subpoblacion de linfocitos :	CD4 = 9%	Normal= 60% del total
	CD8 = 26%	Normal= 45% del total
	CD3 = 3%	Normal= 30% del total

La relación CD4 / CD8 fué de 0.8

Inmunoglobulinas :

IgG	=	596 UI	Normal	=	800 - 1800 UI
IgA	=	33 UI	Normal	=	90 - 450 UI
IgM	=	70 UI	Normal	=	60 - 250 UI

Complemento :

C3	=	68	Normal	=	55 - 120
C4	=	18	Normal	=	20 - 50

EVOLUCION CLINICA

Después de su ingreso por convulsiones tonico-clónicas se detectó hipocalcemia (la que aunada a sus malformaciones faciales motivaron su estudio) que fué el primer punto de tratamiento , siendo resistente al mismo, ya que el gluconato de calcio aplicado, elevó los niveles sericos de calcio, descendiendo estos a niveles más bajos en menos de 24- horas.

Su evolución fué tórpida ya que la cardiopatía de la que era portador- causó su descompensación hemodinámica, complicada con un cuadro bron

quial grave, llegando a presentar septicemia , se manejó en la unidad de cuidados intensivos , presentando paro cardiorrespiratorio irreversible a las manibras habituales .

D I S C U S I O N

El Síndrome de DiGeorge, como padecimiento de rara presentación, representa un caso de suma importancia.

A su ingreso el paciente mostraba malformaciones faciales y crisis convulsivas por hipocalcemia, de primera intención estas dos características nos deben hacer sospechar el padecimiento e iniciar los estudios pertinentes tendientes a demostrarlo. En nuestro caso pudimos clasificarlo como un caso de DiGeorge completo, aunque no pudimos encontrar las alteraciones genéticas es posible que tal vez tenga un deterioro submicroscópico no observable con los medios comunes. Es importante intentar la estimulación con fitohemaglutinina para valorar la respuesta mitógena a la misma. determinar el grado de alteración inmunológica y pensar en las formas de tratamiento, si corregimos la hipocalcemia y controlamos las infecciones que habitualmente presentan estos pacientes, es posible pensar en el trasplante de timo. Se puede efectuar un trasplante si se obtiene timo de un feto de 10 a 14 semanas de gestación, por histerotomía o de un embarazo tubarico, esto bajo condiciones esteriles, debe ser fragmentado y trasplantarse dentro de las 2 horas siguientes. Antiguamente se implantó en musculo, actualmente se prefiere la via intraperitoneal, utilizando un miliporo de liberación lenta. La evi

dencia de reconstitución inmunológica ocurre 4 a 6 días después, se debe hacer un seguimiento cuando menos 6 años para determinar la estabilidad del paciente.

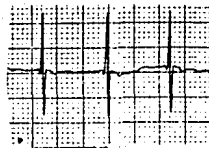
Otras formas de tratamiento que se han ensayado son : cultivo de epitelio tímico, inyecciones de timosina bovina y otros factores tímicos hasta el trasplante de médula ósea .



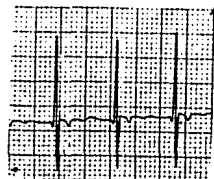
D I



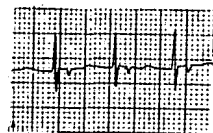
D II



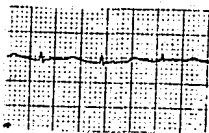
D III



AVL



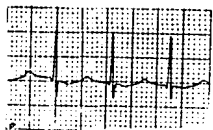
AVR



AVF



V I



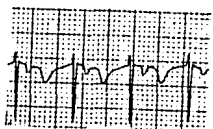
V 2



V 3



V 4



V 5



V 6

FIGURA 1



Sección de Genética

HOSPITAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE

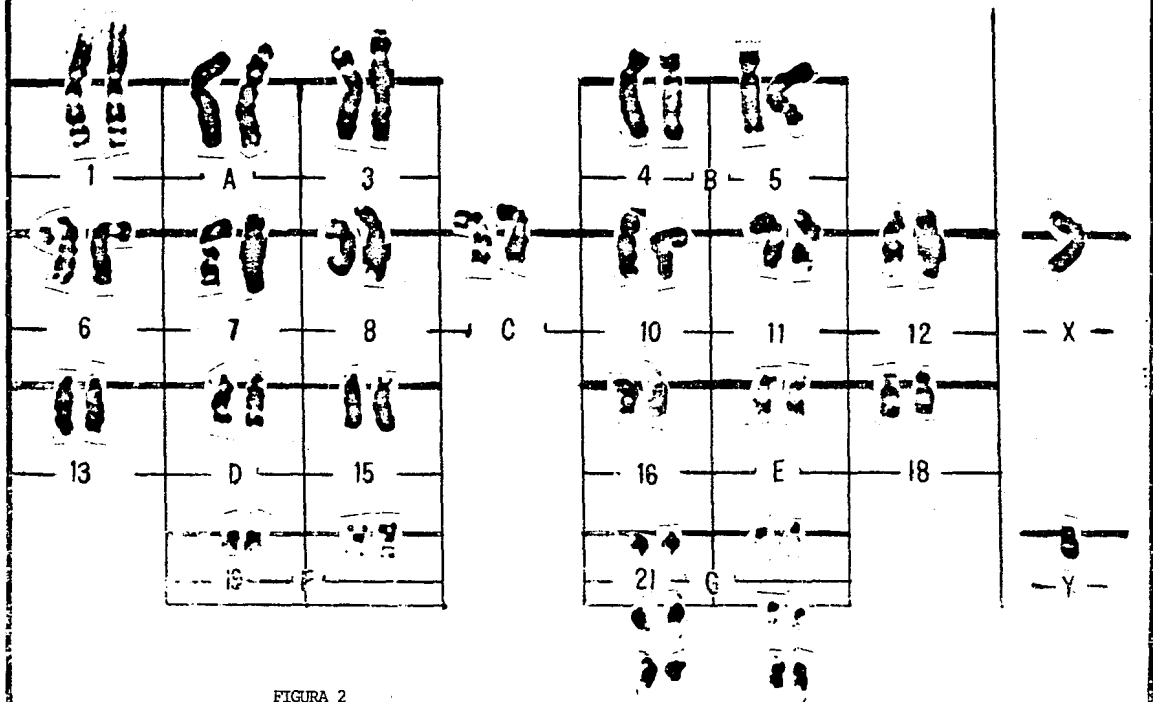


FIGURA 2

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Stiehm E.Richard;Immunologic disorders in infants and - children, Edition 1989; pp: 257-261, W.B. Saundere Compa ny.
- 2.- M.Mayuni, H.Kimata, Y.Suehiro, S.Hosoi . DiGeorge's syndro me with hipogamaglobulinaemia:a patient with excess su presaor T cell activity treated with fetal thymus trans plantation. Eur.J.Pediatric 1989; 148; pp 518-522.
- 3.- Jhon Bastian, MD, D.Law, L.Vogler, Alexander Eawton. Pre - dictions of persistent immunodeficiency in the DiGeorge anomali. The Journal of Pediatrics September 1989; 115; (3); pp 391-196.
- 4.- Fibison W.J., Burdaf M. McDermid H. Greenberg F. Molecu lar estudies of DiGeorge's syndrome. American Journal - Genetic; May 1990; 46 (5); pp 888-95 .
- 5.- Nukina S, Nishimura Y . A case of incomplete DiGeorge's- syndrome associated with partial monosomy 22q11 due to maternal 14;22 traslocation. September 1989;34 (3);pp - 235-41.
- 6.- Borsy MS., Ridway D; Noya J. Successful bone marrow - - transplantation with split lymphoid chimerism in DiGeor ge's syndrome. Journal Clinical Immunology ; September- 1989; 9 (5); pp 386-92.
- 7.- Maswinkel-MoijPD; Papadopulus SE; Gerritsen EJ; Facial - dysmorphia, parathyroid and thymic disfunction in the fa ther of a new born with DiGeorge's syndrome . European- Journal Pediatric ; December 1989; 149 (3) pp 179-83.
- 8.- Muller w. Peter HH , Kallfelz HC; The DiGeorge sequence European Journal Pediatric; November 1989; 149 (2) ; pp 96-103.
- 9.- Etzioni A; Pollack S. Hipogamaglobulinaemia in DiGeorge- sequence. European Journal Pediatric November 1989 ;49- (2) ;pp 143-44 .

- 10.- Mayumi M;Kimata H;Suehiro Y. DiGeorge disturb . European Journal Pediatric; April 1989;148 (6); pp: 518-22.
- 11.- Connley M.E.. Beckwith J.B. The espectrum of the DiGeorge's syndrome. Journal Pediatric; 1989; 94: pp 883-90.
- 12.- Reinherz E.L.;Cooper MD;Schollossman SF. Abnormalities of T cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency disorders. Journal Clinical Investiga -- tion 1989;68;pp 699-705.
- 13.- DiGeorge AM. Discussions on a new concept of the cellular basis of immunology . Journal Pediatric; 1965; 67;pp 907-908.
- 14.- Sieber O, Durie BG, Hattler BG. Spontaneous evolution of immune competence in DiGeorge's syndrome. Pediatric Res. November 1974 ; 8; p 144 .
- 15.- Lodewyk HS;Van Mierop MD; Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge's syndromeand importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. American Journal Cardiology 1986; 585;pp 133-7
- 16.- Muller W; Peter HH. The DiGeorge's syndrome sequence.2 - part. Immunologic finding in partial and complete forms of disorders. European Journal Pediatric; April 1990;(6) pp 318-24
- 17.- Arthur J. Amman . Aplasia timica congénita . Inmunología Básica y Clínica .Edit.Manual moderno1986; p:403-405
- 18.- Feinberg A; Vogelstein B. A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity. Anal Biochem; 1988; 137; pp 266-67
- 19.- Ewald S.J. Lymphocyte popilations in fetal alcohol syndrome. Alcoholism (N.Y.) ; August 1989 ; 13 (4); pp485-9
- 20.- Cleveland WW; Robertson ER; Rischbieth HG. Successful restoration of immunity in the DiGeorge's syndrome with thymic epithelial transplant. Archives Disease Child ; - 1978; 53; p 580-4

- 21.- Thong YH,Robertson ER; Fetal thymic transplantation in a case of DiGeorge's syndrome . Lancet 1988; 2 ; pp 1211-4
- 22.- Mascarello JT,Bastian F, Jones MC. Interstitial deletion of chromosome 22 in a patient with the DiGeorge's malformation sequence . American Journal Medical Genetic .1989 32; p 112-14
- 23.- Whitlock J.A. Dev.V.G. Philips J.A. ;Cytogenetic and molecular characterization of DiGeorge's syndrome. Pediatric 1989; 25; p 147
- 24.- Hunter AGW; Ray M; Wang HS; Phenotypic correlation in patients with ring chromosome 22 . Journal Pediatric;1982 101; pp 197-200
- 25.- Goldsobel AB, Haas A. Stiehm ER. Bone marrow transplantation in DiGeorge's syndrome . Journal Pediatric 1987;111 pp 40-4.