

CAPÍTULO IX

EL SÍNDROME DiGEORGE

El Síndrome Di George es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria causada por el desarrollo anormal de ciertas células y tejidos del cuello durante el crecimiento y diferenciación del feto. Como parte del defecto de desarrollo, la glándula del timo puede ser afectada y la función de los linfocitos T impedida.

El Síndrome DiGeorge

DEFINICIÓN: El Síndrome DiGeorge es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria causada por el desarrollo anormal de ciertas células y tejidos del cuello durante el crecimiento y diferenciación del feto. Los tejidos que dependen de un solo grupo de células embrionarias para su desarrollo fetal normal son llamados “campos”. Aunque los tejidos y órganos que al final se desarrollan de un “campo” pueden parecer no estar relacionados en un niño totalmente formado, si están relacionados ya que se han desarrollado de los mismos tejidos embrionarios o fetales. La mayoría de los pacientes con el Síndrome DiGeorge tienen una pequeña supresión en una parte específica del cromosoma número 22 en la posición 22q11.2. Por lo tanto, otro nombre para este síndrome es el de síndrome de supresión 22q11.2.

El “campo” o región del embrión en desarrollo que se encuentra afectado en el Síndrome DiGeorge controla el desarrollo de la cara, partes del cerebro, el timo, glándulas paratiroides, el corazón y la aorta. El control original del desarrollo de este campo se encuentra en un grupo de células que se originan en la parte posterior del cuello del embrión en desarrollo. Para que los componentes del campo se desarrollen de manera apropiada, las células deben emigrar durante el desarrollo fetal fuera del cuello hacia zonas en desarrollo de la cara, timo, glándulas paratiroides y corazón. Si esto no ocurre, el desarrollo normal de la cara, timo paratiroides y corazón puede que tampoco ocurra. Las anomalías observadas en el síndrome DiGeorge son las consecuencias del desarrollo anormal de este campo.

No todos los pacientes con el síndrome DiGeorge muestran la misma implicación de órganos. Un órgano dado puede no estar involucrado, o estar involucrado de una manera tan ligera que el órgano aparenta ser normal. Los pacientes con el Síndrome DiGeorge pueden tener uno o todos los siguientes:

Apariencia Facial - Los niños afectados pueden tener un arqueamiento hacia arriba de la boca, una barba subdesarrollada, los ojos un tanto inclinados hacia abajo, posición baja de las orejas y porciones defectuosas de las partes superiores de los lóbulos de las orejas. Estas características faciales varían en gran medida de un niño a otro y pueden no ser muy prominentes en muchos niños afectados.

Anomalías de la glándula paratiroidea - Los niños afectados pueden presentar glándulas paratiroides subdesarrolladas (hipoparatiroidismo). Las paratiroides son pequeñas glándulas que se encuentran en el cuello cerca de la glándula tiroides (de ahí el nombre “paratiroides”). Funcionan para controlar el metabolismo normal y los niveles de calcio sanguíneo. Los niños con el Síndrome DiGeorge pueden tener problemas en mantener los niveles normales de calcio, y esto puede provocar que sufran ataques (convulsiones). En

algunos casos, la anomalía paratiroidea es relativamente ligera o no se presenta. El defecto paratiroideo puede volverse menos severo con el tiempo.

Defectos del corazón - Los niños afectados pueden tener una variedad de defectos de corazón (o cardíacos). Estas anomalías involucran principalmente a la aorta y a la parte del corazón de la que se desarrolla la aorta. De la misma manera que con otros órganos afectados en el Síndrome DiGeorge, los defectos del corazón varían de niño a niño. En algunos niños, los defectos del corazón pueden ser muy ligeros o no existir.

Anormalidades de la glándula timo - Los infantes y niños afectados pueden tener anomalías en el timo. La glándula timo se encuentra normalmente en la parte superior del frente del tórax. Sin embargo, el timo comienza su desarrollo en la parte superior del cuello durante los primeros tres meses de desarrollo en el útero. Al ir madurando y creciendo el timo, este cae al tórax a su lugar final debajo del hueso del pecho y encima del corazón.

El timo controla el desarrollo y maduración de un tipo de linfocitos, los linfocitos T (la "T" es por "Timo"). Los linfocitos T son esenciales para resistir a ciertas infecciones por virus y hongos. Los linfocitos T ayudan también a los linfocitos B a desarrollarse en células plasmáticas y producen inmunoglobulinas o anticuerpos (véase capítulo del Sistema Inmune Normal). Los pacientes con el Síndrome DiGeorge pueden presentar defectos en las funciones de sus linfocitos T, y como resultado, tienen una mayor susceptibilidad a infecciones por virus, hongos y bacterias. De la misma forma que en otros defectos en el Síndrome DiGeorge, los defectos de los linfocitos T varían de paciente a paciente. Por otra parte, las deficiencias pequeñas o ligeras pueden desaparecer con el tiempo.

Características clínicas varias - además de las características ya mencionadas, los pacientes con el Síndrome DiGeorge pueden en ocasiones tener una variedad de otras anomalías del desarrollo incluyendo paladar hendido, función impedida del paladar, aparición tardía del habla y dificultad para comer y degluir. Además, algunos pacientes presentan problemas de aprendizaje e hiperactividad.

DIAGNÓSTICO: El diagnóstico del Síndrome DiGeorge es usualmente basado en las señas y síntomas que se presentan al nacimiento o se desarrollan poco tiempo después del nacimiento. Algunos niños pueden presentar los rasgos faciales característicos del Síndrome DiGeorge. Los niños afectados pueden también mostrar señas de niveles bajos de calcio en la sangre como resultado del hipoparatiroidismo. Esto puede aparecer como bajo calcio en sangre en análisis sanguíneo rutinario. O bien, el niño puede parecer inquieto o tener ataques (convulsiones). Los niños afectados pueden también mostrar señas y síntomas de un defecto cardíaco. Pueden tener un soplo cardíaco que aparece en un examen físico de rutina, pueden mostrar señas de insuficiencia cardíaca o pueden tener bajo contenido de oxígeno en la sangre arterial y verse "azules" o cianóticos. Por último, los niños afectados pueden presentar señas de infección dado el subdesarrollo de la glándula del timo y la baja función de los linfocitos T. Algunos niños presentan señas o síntomas al nacimiento mientras que se encuentran en el cunero del hospital; otros pueden no mostrar señas o síntomas hasta que pasan varias semanas o meses del nacimiento.

Existe un grado alto de variación de un niño a otro en el Síndrome DiGeorge. En algunos niños, todos los distintos órganos y tejidos se encuentran afectados. Estos niños

presentan las características faciales típicas, bajo calcio en sangre por hipoparatiroidismo, defectos cardiacos y deficiencia en el número y función de los linfocitos-T. En otros niños, pueden no estar afectados todos los distintos órganos y tejidos y los órganos y tejidos que se encuentran afectados, pueden estarlo en distintos grados. No solo difieren los niños en cuanto a los órganos y tejidos que son afectados, sino que difieren también entre ellos en cuanto al grado de severidad en el que se encuentran afectados órganos o tejidos dados.

En el pasado, el diagnóstico del Síndrome DiGeorge se efectuaba cuando se encontraban presentes al menos tres de los hallazgos característicos descritos anteriormente. Sin embargo, muchos casos leves se pasaron por alto. En años recientes, la base genética del síndrome ha sido descubierta. Más del 90% de los pacientes con diagnóstico clínico del Síndrome DiGeorge presentan una pequeña supresión de una porción específica del cromosoma número 22 en la posición 22q11.2. Esto puede identificarse de varias maneras, pero la forma más común es un análisis FISH (de Hibridación Fluorescente in Situ).

El uso del análisis FISH (por sus siglas en inglés) ha dado mayor precisión al diagnóstico del Síndrome DiGeorge.

TERAPIA: La terapia para el Síndrome DiGeorge esta enfocada a corregir los defectos en los órganos y tejidos que se encuentran afectados. Por lo tanto, la terapia depende de la naturaleza del defecto y su severidad. El tratamiento para el bajo calcio e hipoparatiroidismo pueden incluir suplementos de calcio y el reemplazo de la hormona paratiroidea faltante. Un defecto del corazón (o cardiaco) puede requerir medicamentos para mejorar la función del corazón o cirugía correctiva. Si se requiere cirugía, la naturaleza exacta de ésta depende del defecto cardiaco. La cirugía puede efectuarse antes de corregir cualquier defecto inmune. Sin embargo, todas las precauciones que usualmente se toman en niños con inmunodeficiencias en células T necesitan ser observadas, tales como la radiación a todos los productos sanguíneos para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (véase capítulo de Terapia Médica Específica).

Tal como se menciona con anterioridad, el defecto inmunológico de la función de los linfocitos T varía de un niño a otro. Por lo tanto la necesidad de terapia de los linfocitos T varía de un niño a otro. Muchos niños con el Síndrome DiGeorge tienen la función de los linfocitos T perfectamente normal y no requieren terapia para inmunodeficiencia. Otros niños tienen en un principio defectos muy leves en la función de los linfocitos T mismos que mejoran con el crecimiento. Esta mejora espontánea y el aumento de la inmunidad de los linfocitos T se relacionan con el crecimiento de una glándula del timo pequeña, pero normal. En la mayoría de los casos del Síndrome DiGeorge, el pequeño timo en última instancia crece lo suficiente como para proveer una función adecuada de los linfocitos T. En el resto de los niños, (aproximadamente un 25%) el timo se encuentra ya sea completamente ausente o nunca crece lo suficiente para desarrollar el número adecuado de linfocitos T. La severidad del defecto depende de que tanto tejido del timo desarrolle el niño. En algunos niños con el Síndrome DiGeorge, el defecto en los linfocitos T es lo suficientemente significativo para causar que los linfocitos B no produzcan anticuerpos suficientes. Esto ocurre porque los anticuerpos son producidos por linfocitos B bajo la dirección de linfocitos T específicos (véase capítulo Sistema Inmune Normal).

Como puede ser visto en el anterior párrafo, no todos los niños con el Síndrome DiGeorge requieren terapia para su inmunodeficiencia. En los niños que no requieren terapia para sus inmunodeficiencias, algunas formas de transplantes de tejido normal del

sistema inmune pueden ser de gran ayuda. El defecto inmune en el Síndrome DiGeorge involucra al timo y a los linfocitos T. Dado lo anterior, se han practicado trasplantes de timo en niños con el Síndrome DiGeorge. De hecho, desde 1968 se han realizado con éxito trasplantes de timos fetales para el Síndrome DiGeorge. Es difícil determinar el grado total de éxito dadas las diferentes técnicas y porque algunos niños que recibieron el trasplante pudieron haber mejorado espontáneamente sin el trasplante. Recientemente, se han efectuado trasplantes de médula ósea de hermanos donadores compatibles (véase capítulo de Terapia) en pacientes con defectos severos de linfocitos T y B con resultados exitosos. De igual manera, los métodos más nuevos de trasplantes de timo han mejorado los resultados de largo plazo.

EXPECTATIVAS: El panorama para un niño con el Síndrome DiGeorge depende del grado en el que se encuentra afectado el niño. La severidad de la enfermedad cardíaca es usualmente el factor determinante de mayor importancia. Tal como se menciona anteriormente, la mayoría de los niños no tienen defectos inmunes o bien tienen problemas pasajeros con el sistema inmune. En caso de que la inmunodeficiencia sea grave y persistente, será necesaria la corrección.