

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome de Edwards asociado a inmunodeficiencia combinada

Edwards' syndrome associated to combined immunodeficiency

Dra. Vianed Marsán Suárez,^I Dra. Alina García García,^{II} Dra. Norma de León Ojeda,^{II} Dra. C. Consuelo Macías Abraham,^I Dra. Miriam Sánchez Segura,^I Dra. Dayamí Benítez Rodríguez,^{II} Lic. Lázaro O. del Valle Pérez,^I Lic. Berta Beatriz Socarrás Ferrer,^I Lic. Ada Amalia Arce Hernández^I

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Edwards es originado por un desbalance cromosómico representado por una trisomía 18. Alrededor de 95 % de los pacientes corresponden a trisomía completa, donde están presentes múltiples malformaciones en órganos y sistemas. El 5 % restante pertenece a trisomía parcial o mosaicismo, con un fenotipo incompleto por la ausencia de algunas anomalías típicas del síndrome. La inmunodeficiencia es una manifestación poco frecuente del síndrome Edwards. Se presenta el caso de una paciente de 9 meses de edad con trisomía 18 parcial e infecciones severas recurrentes desde la etapa neonatal, asociadas a anemia, linfopenia, trombocitopenia y neutrofilia. La ecografía mostró una hipoplasia del timo. Se encontraron cifras disminuidas de linfocitos TCD4+, CD8+ y de células asesinas naturales. La cuantificación de linfocitos B fue normal. Se hallaron concentraciones normales de inmunoglobulinas séricas IgM e IgG y disminuidas de IgA. Se encontró una disminución de la actividad hemolítica total de la vía clásica del complemento. No se encontraron alteraciones en la función opsonofagocítica. Se diagnosticó una inmunodeficiencia combinada asociada, hecho que demostró la heterogeneidad de la expresión clínica del síndrome Edwards y la relación entre el defecto cromosómico y la formación del sistema inmune en el período intrauterino.

Palabras clave: síndrome de Edwards, trisomía 18, inmunodeficiencia.

ABSTRACT

Edwards' syndrome is caused by a chromosomal imbalance represented by trisomy 18. Complete trisomy accounts for 95% of patients who present multiple malformations in organs and systems. The remaining 5% presents partial trisomy or mosaicism, with incomplete phenotype due to lack of some typical anomalies of this syndrome. Immunodeficiency is a rare manifestation of Edwards' syndrome. The case of a 9-months old female patient with partial trisomy 18 and recurrent severe infections since the neonatal phase, all associated to anemia, lymphopenia, thrombocytopenia and neutrophilia, was presented in this paper. The echographic test indicated thymus hypoplasia. There were reduced numbers of TCD4+, CD8+ lymphocytes and of natural killer cells. The lymphocyte B count was normal. Normal concentrations of serum IgM and IgG immunoglobulins as well as decreased concentrations of IgA were found. The total hemolytic activity of the classical complement pathway declined. No alteration was found in the opsonocytotoxic function. The diagnosis was associated combined immunodeficiency, which proved the heterogeneity of the clinical expression of Edwards' syndrome and the relationship between the chromosomal defect and the formation of immune system in the intrauterine period.

Key words: Edwards' syndrome, trisomy 18, immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Edwards (SE) o trisomía 18 es un síndrome con múltiples defectos congénitos como consecuencia de un desbalance cromosómico debido a la existencia de 3 cromosomas 18.^{1,2} Tiene una incidencia de 1/3 000 a 1/8 000 recién nacidos vivos, aparece en todas las zonas geográficas, afecta a todas las razas y predomina en el sexo femenino.^{3,4}

Alrededor de 95 % de los enfermos corresponden a trisomía completa. La trisomía parcial y el mosaicismo se presentan con menor frecuencia, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del SE.¹⁻⁵

En 1960, John H. Edwards y col. describieron el primer paciente con trisomía 18, el cual presentaba múltiples malformaciones congénitas.⁶

De los enfermos con SE, 50 % presenta alteraciones del sistema nervioso central, faciales, esqueléticas, renales y digestivas.¹⁻⁸

El diagnóstico definitivo del SE debe realizarse con el estudio citogenético por el que se confirma la trisomía del cromosoma 18.⁹ El diagnóstico diferencial se lleva a cabo con la trisomía 13 o síndrome Patau, y la secuencia de acinesia fetal o síndrome Pena-Shokeir I de Moessinger.

El 95 % de los pacientes con SE mueren aproximadamente en el primer año de vida por cardiopatías congénitas, apneas e infecciones.^{1,4}

La inmunodeficiencia ha sido reportada en muy pocos pacientes con SE. Este trabajo presenta un caso clínico de trisomía 18 parcial (mosaico) asociado a una inmunodeficiencia combinada (IDC).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 9 meses de edad, color de la piel mestiza, con antecedentes prenatales de feto cefálico y bajo peso materno, que requirió ingreso, y posnatales de nacimiento postérmino por cesárea, con peso de 2 800 g, sin llanto y que requirió de una exanguinotransfusión. No recibió lactancia materna. A los 12 días de nacida se le diagnosticó una cardiopatía congénita (coartación aórtica con persistencia del conducto arterioso y estenosis e hipoplasia del arco aórtico). Presentó una sepsis neonatal generalizada de causa no precisada y a partir del segundo mes de vida, comenzó a mostrar infecciones recurrentes:

- Vías respiratorias altas: adenoiditis, otitis media y catarros frecuentes.
- Vías respiratorias bajas: múltiples neumonías bacterianas.
- Infecciones digestivas: virales, bacterianas y parasitarias.
- Infecciones cutáneas: impétigo, piodermitis y micosis.

Estas infecciones evolucionaron de forma tórpida, con pobre respuesta a los tratamientos habituales y con aparición frecuente de complicaciones como derrames pleurales, bronquiectasias y septicemias.

Además, presentó manifestaciones alérgicas respiratorias como rinitis, laringitis y asma bronquial; y cutáneas, como la dermatitis atópica. No presentó complicaciones tras las inmunizaciones, alergia a medicamentos, ni a alimentos. No existía consanguinidad entre los padres y tenía antecedentes familiares de asma bronquial.

Al examen físico presentó múltiples dismorfias: dolicocefalia, hipertonía manifiesta, micrognatia, paladar muy alto, fisuras palpebrales antimongoloideas y estrechas, orejas displásicas y de baja implantación, manos características con tendencia a puños cerrados y dificultad para abrirlos, con el segundo dedo cabalgado sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, sindactilia entre cuarto y quinto dedos de ambas manos e hipoplasia de las uñas, sobre todo de los pies.

El cariotipo de la paciente en sangre periférica fue de 46, XX/47, XX+18 (17 metafases), mientras que el cariotipo de los padres, resultó normal.

El hemograma mostró cifras disminuidas de hemoglobina: 95 g/L (VN: 105-135 g/L), leucocitos totales normales: $11,5 \times 10^9/L$ (VN: $6-17 \times 10^9/L$), ligera neutrofilia: $9,5 \times 10^9/L$ (VN: $1,5-8,5 \times 10^9/L$), disminución de los linfocitos: 1,5 (VN: $3,0-9,5 \times 10^9/L$) con monocitos y eosinófilos normales: 0,2 (VN: $0,1-1,0 \times 10^9/L$) y 0,3 (VN: $0,2-1 \times 10^9/L$), respectivamente. El conteo de plaquetas estuvo algo disminuido: $122 \times 10^9/L$ (VN: $150-350 \times 10^9/L$). La velocidad de sedimentación globular mostró un ligero aumento: 34 mm/h (VN: 0-10mm/h). La ecografía del timo reveló una disminución de su área: 486 mm^2 (VN: $1\ 000-1\ 400 \text{ mm}^2$).

Los estudios inmunológicos mostraron una disminución en el número de linfocitos T CD3 positivos: 40 % (VN: 57-74 %), fundamentalmente a expensas de la subpoblación T CD4 positiva: 22 % (VN: 40-65 %). Los linfocitos T CD8 positivos

mostraron una ligera disminución: 14 % (VN: 17-32 %) y las células asesinas naturales (AN) se encontraron disminuidas: 10 % (VN: 15-20 %).

La cuantificación de linfocitos B a través de los antígenos CD19 y CD20, fue normal: 19 % (VN: 18-36 %) y 8 % (VN: 5-25 %), respectivamente.

Se obtuvieron concentraciones normales de las inmunoglobulinas (Ig) séricas IgM: 1,06 g/L (VN: 0,3-1,70 g/L) e IgG: 13,8 g/L (VN: 6-8,14 g/L); mientras que la IgA se encontró disminuida: 0,20 g/L (VN: 0,50-2,30 g/L).

Se halló además, una disminución de la actividad hemolítica total de la vía clásica del complemento: 15 CH50 (VN: 21-32 CH50).

La función opsonofagocítica no mostró alteraciones en diferentes intervalos de tiempo: 15 min: 36,17 % (VN: 22,99-53,95 %) y 60 min: 13,08 % (VN: 6,63-28,43 %).

Los resultados del estudio inmunológico confirmaron el diagnóstico de una IDC asociada.

El tratamiento incluyó los 4 pilares fundamentales: general, profiláctico y curativo a las infecciones y especializado.

El tratamiento general consistió en la evaluación nutricional de la paciente mensualmente; la administración de suplementos alimenticios como vitaminas (complejo B, C) y oligoelementos (hierro, zinc) y la orientación a los padres de no fumar en presencia de la paciente.

Para evitar las infecciones, se aconsejó extremar las medidas higiénicas: personales y ambientales, evitar la exposición a microorganismos patógenos, no administrar vacunas con microorganismos vivos atenuados y no usar procedimientos invasivos, como son los cateterismos.

Las infecciones se trataron con agentes de amplio espectro, previa toma de muestra para cultivos.

El tratamiento especializado consistió en la administración de la biomodulina T, producto natural compuesto por fracciones específicas de timo de naturaleza polipeptídica (Laboratorios de Biomoduladores, La Habana, Cuba). 1 bulbo de 3 mg intramuscular, 3 veces por semana durante 8 semanas; posteriormente, 2 veces por semana durante 8 semanas; y por último, una dosis semanal 8 semanas más, bajo estricto control ecográfico del timo entre cada ciclo de tratamiento.

DISCUSIÓN

El SE es la aberración cromosómica más común entre los recién nacidos vivos, después del síndrome de Down (trisomía 21) y que con mayor frecuencia provoca la muerte prenatal y posnatal por malformaciones. Debido a su alta tasa de mortalidad en los recién nacidos, más de 90 % de los casos se le considera una enfermedad de tipo "letal".^{1,2,4,10}

El segmento responsable de la aparición del fenotipo del SE está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 18. La triplicación de varios segmentos de q no produce el mismo fenotipo. Se ha reportado en la literatura que los pacientes con

mosaico muestran un fenotipo más leve, con ausencia de malformaciones en órganos internos, que son clásicas del SE, menor discapacidad intelectual y una mayor supervivencia, porque estos enfermos poseen células con sus 46 cromosomas normales.^{3,5,8,11,12} Por este motivo, en la paciente no se encontraron todas las características clínicas del SE.

Las investigaciones realizadas sugieren que el origen de la trisomía 18 es la no disyunción de los cromosomas, sobre todo durante la meiosis. Alrededor de 50 % de los errores en la separación de los cromosomas en la ovogénesis se presentan en meiosis II. Esto la diferencia de todas las otras trisomías humanas que se han investigado, que normalmente muestran una frecuencia más alta de errores de meiosis I materna.¹⁻³

La trisomía 18 suele presentarse de forma aislada en una familia. En estos casos, el riesgo de recurrencia estimado es de 0,55 %. En la trisomía por translocación, los padres deben ser remitidos a un Servicio de Genética para estudio citogenético^(2,3,9). En el caso clínico que se presenta, el cariotipo de ambos padres fue normal.

EL SE es más frecuente en madres de edad avanzada; a partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/ 2 500 nacidos vivos. En este grupo de mujeres o con hijo anterior de trisomía 18, se debe ofrecer el diagnóstico prenatal mediante amniocentesis en los próximos embarazos.⁹ Ambos padres de la paciente tenían menos de 35 años de edad, lo cual indica que también puede ocurrir en padres jóvenes.

Las anomalías hematológicas (anemia, trombocitopenia y neutrofilia) encontradas en la paciente, también han sido reportadas por otros autores, 83 %, 42 % y 40 %, respectivamente, en 28 enfermos con SE.^{13,14}

La paciente presentó además una hipoplasia tímica, la que se ha reportado en menos de 5 % de los enfermos con SE.¹⁵ El timo es el órgano linfóide primario, donde tiene lugar la maduración de los timocitos y su diferenciación a linfocitos T maduros inmunocompetentes CD4 o CD8 positivos, respectivamente.^{16,17} En la paciente se encontró una reducción de ambas subpoblaciones linfocitarias T CD4 y CD8 y de las células AN, que pudiera estar originada por las deficiencias de determinados factores de crecimiento, receptores específicos, o ambos, indispensables para la maduración y diferenciación de estas poblaciones celulares en el timo.¹⁸

La ausencia en la expresión de la cadena gamma común (γ c) bloquea el desarrollo de los timocitos y causa una IDC severa.¹⁹ Esta γ c es utilizada por varios receptores de interleucinas (IL): 2, 4, 7, 9, 15 y 21. Las IL-7 y 15 constituyen potentes factores de crecimiento y diferenciación para las células T y células AN, respectivamente.^{19,20} La disminución de las células TCD8 positivas y de las AN, pudiera explicar la alta frecuencia de infecciones virales en esta paciente.

La cuantificación de las células B fue normal; sin embargo, se encontraron concentraciones disminuidas de la IgA sérica.

El cambio al isotipo IgA es estimulado por el factor de crecimiento transformante β y por la IL-5, producida por los linfocitos T CD4 positivos. La reducción de estos linfocitos auxiliares afecta la expansión de las células B, el cambio de isotipo, la maduración de afinidad y la diferenciación a células B de memoria.^{21,22} La deficiencia en la paciente, tanto de células TCD4 como de IgA, favoreció la recurrencia de las infecciones bacterianas y parasitarias.

Al finalizar los 3 ciclos de tratamiento con la biomodulina T se observó una mejoría clínica, ecográfica y serológica. El área tímica mostró un valor normal de: 1 031 mm²; la IgA aumentó su concentración sérica a 0,30 g/L; el número de linfocitos totales (T CD3) aumentó a 52 %; las subpoblaciones linfocitarias T CD4 a 33 %; T CD8 a 16 %; y las células AN a 13 %. La actividad hemolítica total de la vía clásica del complemento mostró un valor normal de 22 CH50.

La biomodulina T demostró tener una acción citorrestauradora e inmunomoduladora, al estimular la mitosis linfoblastoide y con ello la diferenciación de los linfocitos T derivados de un timo hipoplásico con la posterior activación, proliferación y diferenciación de las células B.

La IDC diagnosticada en esta paciente demostró la heterogeneidad en la expresión del SE e indica la influencia que puede tener la alteración cromosómica en la formación del sistema inmune en el periodo intrauterino.

La coexistencia de una IDC en esta paciente provocó un incremento en la susceptibilidad a las infecciones en la frecuencia de manifestaciones alérgicas y contribuyó a una evolución clínica más tórpida de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones KL. Trisomy 18 Syndrome. In: Jones KL, editor. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 16-7.
2. Valdés S, Gómez A. Genética. Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 8-16.
3. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: Population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet A*. 2008;146(7):820-6.
4. Lin HY, Lin SP, Chen YJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet A*. 2006;140(9):945-51.
5. Pal S, Siti MI, Ankathil R, Zilfalil BA. Two cases of isochromosom 18q syndrome. *Singapore Med J*. 2007;48(5):146-50.
6. Edwards, JH, Hamden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960;1(7128):787-90.
7. Alvarez JP, Contreras GS, David A, Santana O. Síndrome de Edwards: presentación de un caso clínico. *Col Med Estado Táchira*. 2005;14:8-51.
8. Shaw J. Trisomy 18: a case study. *Neonatal Netw*. 2008;27(1):33-41.
9. Graf MD, Gill P, Krew M, Schwartz S. Prenatal detection of structural abnormalities of chromosome 18: associations with interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) and maternal serum screening. *Prenat Diagn*. 2002;22:645-8.
10. Morris JK, Sawa GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A*. 2008;146(7):827-32.

11. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Genet A*. 2007;143(5):505-17.
12. Schubert R, Eggermann T, Hofstaetter C, von Netzer B, Knöpfle G, Schwanitz G. Clinical, cytogenetic, and molecular findings in 45,X/47,XX,+18 mosaicism: clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2002;110(3):278-82.
13. Wiedmeier SE, Henry E, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with trisomy 18n and trisomy 13: Data from a multi-hospital healthcare system. *Am J Med Genet A*. 2008;146:312-20.
14. Sahoo T, Naeem R, Pham K. A patient with isochromosome 18q, radial-thumb aplasia, thrombocytopenia and an unbalanced 10; 18 chromosome translocation. *Am J Med Genet A*. 2005;133:93-8.
15. Calvani M, D'Amelio R, Madonna V, Franchi F, Fiorilli M, Serra GB. Mosaic trisomy 18 and thymic dysplasia. *Minerva Pediatr*. 1977;29(23):1471-9.
16. Nishino M, Ashiku SK, Kocher O, Thurer RL, Boisselle PM, Hatabu H. The thymus: A comprehensive. Review. *Radio Graphics*. 2006;26(2):335-48.
17. Blackburn C, Manley N. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nature Rev Immunol*. 2004;4(4):278-89.
18. Robey E, Schlissel MS. Lymphocyte development. *Curr Opin Immunol*. 2003;15(2):155-7.
19. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:625-55.
20. Mills DM, Cambier JC. B lymphocyte interactions during cognate interactions with CD4+ T lymphocyte: molecular dynamics and immunological consequences. *Sem Immunol*. 2003;15(6):325-9.
21. McHeyzer-Williams M, McHeyzer-Williams L, Panus J, Pogue-Caley R, Bikah G, Driver D, et al. Helper T-cell-regulated B-cell immunity. *Microbes Infect*. 2003;5(3):205-12.
22. Abbas AK, Lichtman AH. B cell activation and antibody production. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 189-215.

Recibido: 15 de septiembre de 2010.

Aprobado: 6 de diciembre de 2010.

Vianed Marsán Suárez. Instituto de Hematología e Inmunología. AP 8070. CP 10800. La Habana, Cuba. Teléf.: (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu