

Evolución ecosonográfica e inmunológica en un caso de hipoplasia tímica severa. Introducción de variaciones terapéuticas

Lidia Cecilia Pérez Acevedo^{1*}, Rafael Corredera Fernández², Orlando Antonio Prado Elías³, Bárbara de la Caridad Addine Ramírez⁴, Reynel Marrón González⁵

¹Estudiante de 5^o año de Medicina. Alumna ayudante de Cirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Granma-Cuba.

²Estudiante de 5^o año de Medicina. Alumno ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Granma-Cuba.

³Estudiante de 4^o año de Medicina. Alumno ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Granma-Cuba.

⁴Especialista de I grado en Medicina General Integral. Especialista de I grado en Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Granma-Cuba.

⁵Especialista de I grado en Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes, Granma-Cuba.

Recibido: 17/08/17 | Revisado: 25/09/17 | Aceptado: 04/10/17 | Online: 29/12/17

*Correspondencia: (L.C. Pérez Acevedo). Correo electrónico: operaciones3.dtgr@nauta.cu

Cómo citar este artículo: Pérez LC, Corredera R, Prado OA, Addine BDC, Marrón R. Evolución ecosonográfica e inmunológica en un caso de hipoplasia tímica severa. Introducción de variaciones terapéuticas. 16 de Abril. 2017;56(266):170-174.

Resumen

La hipoplasia tímica concommita con alteraciones linfocitarias y se asocia o no al síndrome de DiGeorge. Se presenta el caso de una paciente femenina de 3 meses de edad de la consulta de inmunología de la provincia Granma y su evolución hasta el 2016 con tres años de edad, con el objetivo de caracterizar la hipoplasia tímica severa asociada a afectación en las poblaciones linfocitarias y su evolución ecosonográfica e inmunológica, en relación con la introducción de cambios en los esquemas terapéuticos convencionales. Se empleó el método clínico-multidisciplinario y el análisis documental del caso. Se diagnosticó una hipoplasia tímica severa con inmunodeficiencia celular. Se trató por esquema convencional con biomodulina T. La falta de respuesta provocó la retirada del tratamiento convencional por seis meses para inhibir posible retroalimentación negativa. Las variaciones introducidas en el esquema convencional de tratamiento produjeron una evolución exitosa tanto clínica como complementaria.

Palabras clave: timo, síndrome de DiGeorge, inmunología

Echographic and immunologic evolution in a case of severe thymic hypoplasia. Introduction of therapeutic variations

Abstract

Thymic hypoplasia is often accompanied by lymphocytic alterations and it is associated with DiGeorge syndrome. A case is reported with the purpose of characterizing severe thymic hypoplasia associated to alterations in lymphocyte populations and its ecographic and immunologic evolution, in relation with the introduction of changes in the conventional therapeutic plan. The case is about a 3-month-old female patient assisted by the Immunology service of Granma province until she was 3 years old. The case was studied with a clinical and multidisciplinary approach. The diagnosis was a severe thymic

hypoplasia with cellular immunodeficiency. The patient was treated with the conventional plan with Biomoduline T, but the lack of response to this treatment led to a retreat of it during 6 months to eliminate any possible negative feedback. The variations introduced in the conventional therapeutic plan were clinically successful and laboratory indicators were within normal parameters.

Keywords: thymus, DiGeorge syndrome, immunology

Introducción

El timo es el principal órgano de producción, maduración y selección de linfocitos T inmunocompetentes¹. La aplasia o hipoplasia de este órgano lleva a la aparición de una inmunodeficiencia primaria. Una de las causas más conocidas de trastornos en el desarrollo normal del timo es el Síndrome de DiGeorge. Este es un síndrome multisistémico, cuya severidad varía en miembros de una misma familia y donde la expresión de los diferentes rasgos no se relaciona con la extensión de la delección^{2,3}.

Se caracteriza por la presencia de hipoplasia o aplasia tímica con reducción de los linfocitos TCD3+ y la consecuente susceptibilidad a infecciones, hipoplasia de las glándulas paratiroideas con hipocalcemia, defectos cardíacos conotruncales (tetralogía de Fallot, cayado aórtico interrumpido, comunicación interventricular, anillos vasculares), anomalías faciales como 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 prominentes⁴⁻⁶, acompañado en ocasiones de malformaciones genitourinarias, intestinales, retraso del neurodesarrollo, coeficiente intelectual disminuido y trastornos psiquiátricos^{7,8}.

Este síndrome, en sus múltiples variantes fenotípicas, se produce por una anomalía cromosómica, una delección en la región q11 del brazo largo del cromosoma 22. Se describe su transmisión por herencia autosómica dominante, ligada al X y en más del 90% de los casos se produce por mutaciones de novo. Sin embargo, en un 10% de los padres se identifica la delección, con riesgo de transmitirla a otros descendientes^{3,6}. También se reporta la aparición de mosaicismo somático, donde la

delección aparece solo en un conjunto de tejidos, por ejemplo en los linfocitos³.

A nivel mundial la hipoplasia tímica asociada al síndrome de DiGeorge tiene una prevalencia estimada de 1 cada 4000 nacimientos y es dos veces más frecuente en varones que en hembras²⁻⁶. En nuestro país se está implementando el registro nacional de inmunodeficiencias primarias y aunque no se conoce la existencia de un número específico de casos, por reportes del grupo nacional se sabe que en Cuba las hipoplasias tímicas son frecuentes y se han diagnosticado casos con delecciones completas y otros con mosaicismos. La técnica de FISH para cariotipo se comenzó a realizar en el 2015 por lo que aún no todos los casos a nivel nacional tienen diagnóstico definitivo.

En la provincia Granma en los últimos tres años se han estudiado 15 casos de hipoplasia tímica, de ellos 7 de origen genético, 6 Di George y uno asociado a otra enfermedad hereditaria; el resto son hipoplasias tímicas secundarias. Esta estadística, unido al hecho de que es una enfermedad infradiagnosticada por la poca frecuencia con que se realizan ultrasonidos de timo en la edad pediátrica, justifica el estudio de esta patología y del caso particular presentado en este estudio, bajo la premisa de que sin el conocimiento sobre la clínica de este síndrome es imposible para la comunidad médica diagnosticarlo.

Además, otro punto que impulsa la presentación de este caso es la introducción efectiva de una variación terapéutica en una paciente que no respondía a esquemas de tratamiento convencionales, lo que abre nuevas perspectivas en el manejo de esta entidad.

Presentación del caso

Motivo de consulta: Infecciones frecuentes y ausencia de sombra tímica.

Historia de la enfermedad actual: Paciente femenina de 3 meses de edad, producto de un parto distócico pretérmino a las 36.2 semanas, normopeso, con evaluación nutricional peso/talla entre el 50 y el 75 percentil, hija de madre Rh negativa con antecedentes perinatales negativos, con caída del cordón umbilical a los 4 días. No recibió lactancia materna exclusiva. Fue vacunada al día de nacida contra la tuberculosis y la hepatitis. Se atiende por primera vez a los tres meses de edad (20/2/13) con 2 infecciones respiratorias agudas no complicadas, una otitis media y 2 urosepsis por clínica y por cituria, con urocultivos negativos.

Antecedentes patológicos personales: muerte de un neonato, sin explicación (hijo de una tía materna)

Examen Físico

Mucosas hipocoloreadas y húmedas. Orejas en rotación posterior, micrognatia, boca pequeña, escleras azuladas, presencia de hernia umbilical. Sistema Nervioso Central. Sostiene la cabeza, gorjea, sonríe, gira sobre el abdomen, reflejos presentes y normales. Se realizaron exámenes complementarios, entre ellos una radiografía de tórax que reveló ausencia de sombra tímica. El ultrasonido de timo realizado en el Hospital Pediátrico Provincial de Camagüey "Eduardo Agramonte Pina" mostró un lóbulo tímico derecho de 9 por 3 mm y un lóbulo izquierdo de 9 por 5 mm, ambos homogéneos. Estas dimensiones corresponden a restos o vestigios tímicos, no lo que se esperaría encontrar en una lactante de tres meses.

Se indicó hemograma completo, el cual reveló una anemia moderada. Se realizó además cuantificación de inmunoglobulinas, que reveló: Inmunoglobulina A: 0.1 g/l (Normal). Inmunoglobulina G: 9.6 (Elevada. La paciente estaba cursando con una infección respiratoria alta en el momento de realización de la prueba).

Inmunoglobulina M: normal. Inmunoglobulina E: 0.73 UI/ml.

También se evaluaron los valores del calcio y el fósforo en sangre: Ca 2.8 mmol /l (Normal). Fósforo 1.2 mmol/L (Normal). La paciente fue evaluada por Cardiología, donde se le realizó un ecocardiograma encontrándose un ligero prolapso de la valva anterior de la válvula mitral, con función sistólica global normal, sin manifestaciones clínicas.

Fueron descartadas alteraciones otorrinolaringológicas y en la consulta de Genética Médica se identificaron los rasgos dismórficos descritos, pero no existían elementos para completar el diagnóstico de un síndrome genético. En la esfera endocrina tampoco se detectaron trastornos y en cuanto a la nutrición el desarrollo pondo-estatural de la paciente era acorde a su edad.

Discusión

Inicialmente, el caso impresiona un diagnóstico de hipoplasia tímica severa con déficit de IgA. Se decide estudiar el caso para descartar una inmunodeficiencia primaria, específicamente un síndrome de DiGeorge incompleto.

Se indica tratamiento inicial con biomodulina T a razón de 2 bulbos semanales por 8 semanas y Hebertrans, ½ bulbo semanal por 8 semanas. Se indica conteo de subpoblaciones linfocitarias y se orienta regresar a consulta en mes y medio.

En la siguiente consulta (6/6/13) se recibe resultado de subpoblaciones linfocitarias y del ultrasonido de timo, también realizado en el Hospital Pediátrico de Camagüey. Subpoblaciones linfocitarias (05/03/13) por citometría de flujo: CD3+ Y CD4+ -5,22 % VN (33-58 %) (Disminución importante). CD 57+ Y CD16+ 3,69 % VN (2-14%) (Normal). CD19 12,78% VN (14-39%) (Ligeramente disminuido).

Luego de 3 meses de iniciado el tratamiento, el ultrasonido de timo no muestra variación en las medidas, por lo cual se decide subir la dosis de Biomodulina T a 3 bulbos semanales por 8 semanas y se

mantiene el tratamiento con Hebertrans a igual dosis y por igual período de tiempo. Se indica ultrasonido a realizarse en tres meses y se cita para consulta en esa fecha.

El resultado de este ultrasonido muestra un lóbulo izquierdo de 9.6 por 6.5 mm y un lóbulo derecho de 11 por 7 mm, de textura homogénea, evidenciándose un aumento de tamaño del timo muy escaso para ese estadio del tratamiento. Se indica cariotipo y se repite la indicación de calcio, fósforo, hemograma completo, eritrosedimentación, proteínas totales y fraccionadas, perfil de inmunoglobulinas y conteo de poblaciones linfocitarias. Se mantiene igual tratamiento.

Se realiza consulta un mes más tarde y se reciben los resultados de los complementarios indicados, los cuales se encontraban dentro de límites normales. Se decide suspender el tratamiento con Hebertrans por 2 semanas y mantener biomodulina T a 3 bulbos semanales por 8 semanas. Se indica Sulfato de Zinc 5 cc diarios por 14 días.

Se reconsulta a la paciente a los 15 meses de edad y se constata un retraso en la dentición, con una fórmula dentaria de 0/0. Se suspende el tratamiento con biomodulina T por 6 meses ya que la paciente estaba presentando un cuadro predominantemente alérgico y la biomodulina estimula ambos patrones, Th1 y Th2 y es necesario estimular solo el patrón Th1, lo que se logra con el tratamiento con Hebertrans. Por otra parte, retirar la biomodulina permitiría llegar a un estado basal y eliminar cualquier posible retroalimentación negativa, para luego retomar el tratamiento a más alta dosis. Se indica además Levamisol 2cc dos veces por semana más vitaminoterapia.

Se recibe cariotipo negativo, el cual se realizó a los 8 meses de edad, por técnica de FISH con una resolución de 450 bandas, en una muestra de sangre normal. Se analizaron 10 células en metafase, que presentaban un cariotipo 46xx, normal. Al examen físico se constata baja talla y poca ganancia de peso, así como adenopatías pequeñas, blandas, móviles en región inguinal. El ultrasonido de timo mostró un órgano sin

aumento de tamaño con respecto al ultrasonido anterior. Se indica Hebertrans 1 bulbo semanal por 8 semanas y calostro 1 cápsula 3 veces por semana por dos meses y luego 1 vez a la semana por un mes más.

Luego de 7 meses, se decide reiniciar el tratamiento con Biomodulina T a razón de 4 bulbos semanales por 4 semanas y luego 3 bulbos semanales por tres meses. Se mantiene el tratamiento con Hebertrans y se indica realizar conteo de poblaciones linfocitarias dentro de tres meses. En noviembre se realiza otro ultrasonido de timo en el Hospital "Ángel Arturo Aballi" que mostró las siguientes dimensiones: Lóbulo derecho: 19 x 3 x 6 mm; Lóbulo izquierdo: 19 x 2 x 6 mm. Área: 95 mm². (Disminuido de forma importante.)

En enero de 2015 se realiza un nuevo conteo de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo que muestra que los valores de las poblaciones linfocitarias se han normalizado. CD3+ y CD4+ 26,65 VN (23-48%) (Normal). CD57+ CD16+ 3,69 VN (2-14%). CD19+ 17,19 VN (14-44%)

La paciente sufre una adenitis bacteriana importante en febrero de 2016, realizándosele, como parte de los estudios complementarios una radiografía de tórax, donde se observa una sombra en la región tímica. Teniendo en cuenta sus antecedentes de hipoplasia de este órgano, se sospecha inicialmente la presencia de un timoma u otro tumor del mediastino, por lo que es evaluada por ultrasonido en el Centro Provincial de Genética de Granma el 19 de febrero de 2016 donde se observa un timo de dimensiones normales. Lóbulo derecho 3,9x 2,1x 2,4 cm; Lóbulo izquierdo 2,1 x 3,8 cm. Ambos lóbulos de textura homogénea y ecogenicidad normal.

Se realiza consulta el 21 de noviembre de 2016, donde se constata una clara mejoría clínica. La paciente presentaba un peso normal, la dentición estaba completa con respecto a su edad y no había presentado infecciones importantes, apenas catarros esporádicos de corta duración sin complicaciones.

Diagnóstico

En este caso, la presencia de rasgos faciales dismórficos y de un timo hipoplásico evaluado por ultrasonografía, asociado a disminución de las subpoblaciones de linfocitos CD3+ y CD4+, evaluados por citometría de flujo, hicieron sospechar inicialmente de un síndrome de DiGeorge incompleto.

Sin embargo, la ausencia de alteraciones en el neurodesarrollo y de malformaciones cardiovasculares conotronics importantes, con valores de calcio y fósforo séricos normales, así como el curso benigno de los procesos infecciosos en la paciente no se correspondían con esta enfermedad.

Finalmente el cariotipo realizado por técnica de FISH descartó esta patología concluyéndose que la paciente presentaba una hipoplasia tímica severa con inmunodeficiencia celular.

Tratamiento

Inicialmente se decidió indicar tratamiento con Hebertrans y Biomodulina T siguiendo esquemas convencionales, pero tras 9 meses de tratamiento con Biomodulina T el crecimiento del timo era muy escaso, por lo que se retiró el tratamiento con este fármaco por un período de 6 meses para así llegar a un estado basal y eliminar cualquier retroalimentación negativa. Luego se retomó el tratamiento pero a dosis más alta obteniéndose los resultados deseados.

Tres meses más tarde se realizó un conteo de poblaciones linfocitarias por citometría de flujo con parámetros normales y un año más tarde un ultrasonido de timo que reveló un órgano de dimensiones normales. Estos hallazgos unidos a la mejoría clínica que experimentó la paciente permiten demostrar el éxito de la variación terapéutica implementada.

Autoría

Todos los autores participaron en igual medida en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. De la Guardia O, Ustariz C, García MA, Morera LM, Chang A, Lavaut K. Hipoplasia tímica en un niño con fibrosis quística. *Rev Cubana Hematol Inmunol.* 2014;30(1).
2. Marsán V, Valle L, Macías C. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. *Rev Cubana Hematol Inmunol.* 2013;29(4).
3. Bassett A, McDonald-McGinn D, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, Marino B, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *JPEDS* [Internet]. 2011 [citado 13 Mar 2017]; 39(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
4. Borrero CM. Síndrome de DiGeorge (Aplasia o Hipoplasia tímica). Presentación y revisión de la literatura. *Multimed* [Internet]. 2011 [citado 13 Mar 2017]; 15(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/volumen15-2.html>
5. Dinarevic S, Vukas E. Cardiac aspects of DiGeorge syndrome: a report of two cases with molecular analysis. *J Health Sci* [Internet]. 2014;4(1).
6. Vásquez-Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C, Lince R, et al. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infectio* [Internet]. 2016 [citado 13 Mar 2017]; 20(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.002>
7. Cascella M, Muzio MR. Early onset intellectual disability in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 13 Mar 2017];86(4):[aprox.4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.019>
8. Sierra L, Casaseca P, García A, Martín V. Síndrome de DiGeorge. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2014 [citado 13 Mar 2017]; 7(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2014000200010>