

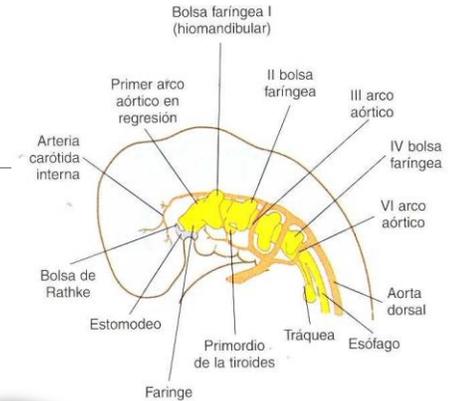


Inmunodeficiencia en los síndromes con delección 22q11

Laura González , Luis Moral, Teresa Toral

Introducción

Dr. DiGeorge reconoció la fuente embriológica común del timo, el corazón y las glándulas paratiroides



S. DiGeorge



S. Cardiofacial



S. Shprintzen



S. Sedlackova

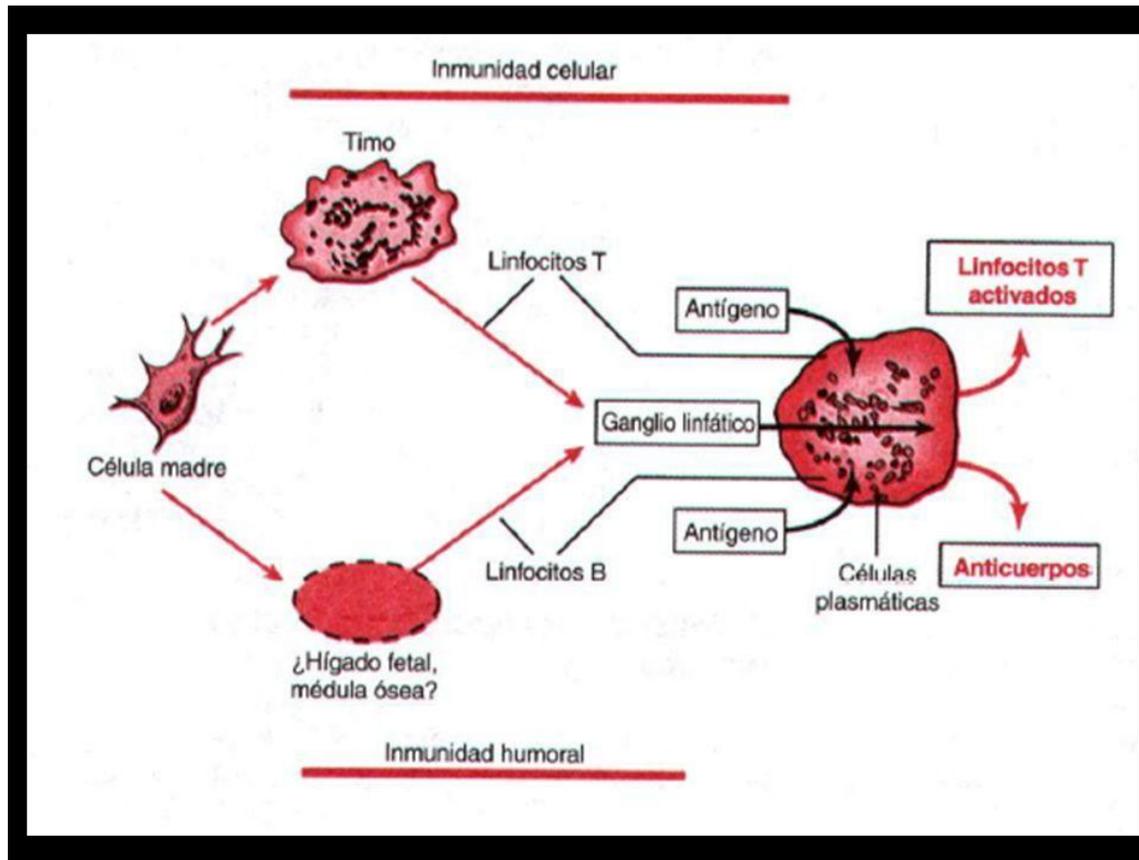
Todos estos están asociados de forma variable con inmunodeficiencia

Introducción

- Incidencia 1:4000-6000
- En España al año nacen de forma aproximada 65-100 pacientes afectados por Síndrome 22q11 (S.22q11)
- Hasta el 1% de estos pacientes presenta inmunodeficiencia combinada grave

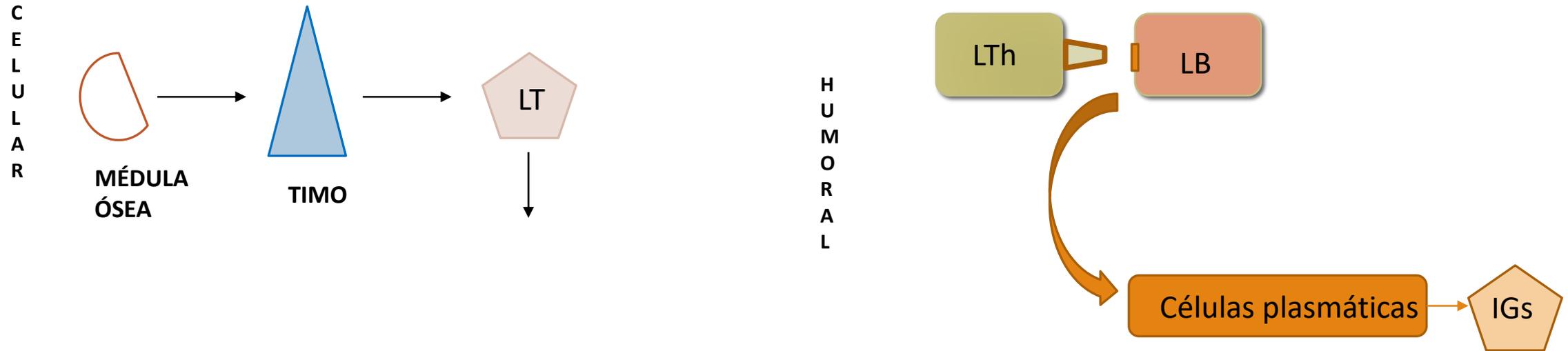


Sistema inmune normal



- Las células madre linfoides comienzan a poblar el timo en la 8ª semana de gestación
- El timo desempeña un papel crucial en el desarrollo de los linfocitos T (LT)
- LT se forman en la médula ósea y migran al timo siendo LT doble negativo (CD4/CD8)
- En la unión cortico-medular, reordenamiento genético y selección positiva (diferenciación CD4 - CD8)

Sistema inmune normal



CD4 - antígeno extracelular (MHC II)
CD8 – antígenos intracelulares y virales (MHC I)

Sistema inmune en síndromes con delección 22q11

- La inmunodeficiencia observada es secundaria a aplasia o hipoplasia tímica
 - La gravedad de la inmunodeficiencia no parece estar relacionada con otras características fenotípicas
 - El espectro de severidad de la déficit inmunitario varía ampliamente; la mayoría de los pacientes tienen una inmunidad celular normal
-
- **Inmunodeficiencia grave ($\leq 1\%$ de los casos):** ausencia de LT o recuento muy bajo de LT (<p5 para la edad) con producción variable de inmunoglobulinas; en algunos casos inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
 - **Déficit leve de linfocitos T:** recuento de LT bajo, con respuesta proliferativa de LT normal con afección variable de la inmunidad humoral

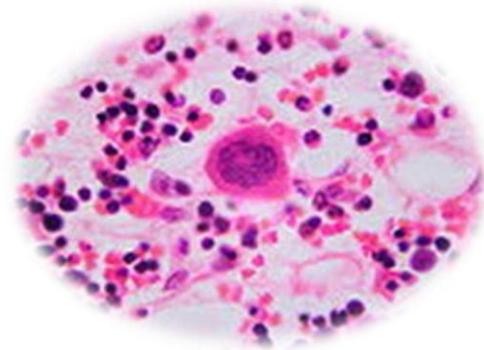
Diagnóstico

- **Pruebas de imagen – radiografía de tórax:**
 - Se ha utilizado tradicionalmente para evaluar la presencia de timo
 - La imagen en radiografía de tórax del timo no predice función inmune
 - La posibilidad de existencia de timo ectópico hace que actualmente **no se recomiende como prueba diagnóstica de la inmunodeficiencia**



Diagnóstico

- **Pruebas de laboratorio – hemograma y estudio de sangre periférica**
 - Debe realizarse a todos los pacientes en los que se sospeche S.22q11
 - Útil para determinación del número total de linfocitos
 - Un recuento de linfocitos inferior al total del número normal para la edad debe hacer sospechar la presencia de inmunodeficiencia
 - No constituye una prueba diagnóstica por sí misma



Diagnóstico

- **Pruebas de laboratorio – citometría de flujo: estudio de poblaciones linfocitarias e inmunofenotipo**
 - Debe realizarse a todos los pacientes en los que se sospeche S.22q11
 - Permite evaluar el déficit de células T

POBLACIÓN DE CÉLULAS	MARCADORES
Células B	CD3- CD19+, CD20+, CD3-HLA-DR+
Células T maduras (periféricas)	CD3+
Células T helper	CD3+ ,CD4+
Celulas T citotóxicas	CD3+ ,CD8+
Células NK	CD3-, CD16+, o CD56+
Células T activadas	CD3+, HLA-DR+

Diagnóstico

Ante sospecha de S.22q11 :

Hemograma y estudio de sangre periférica

linfocitos totales disminuidos

- Sugestivo de inmunodeficiencia
- No confirma ni descarta

Estudio de poblaciones linfocitarias

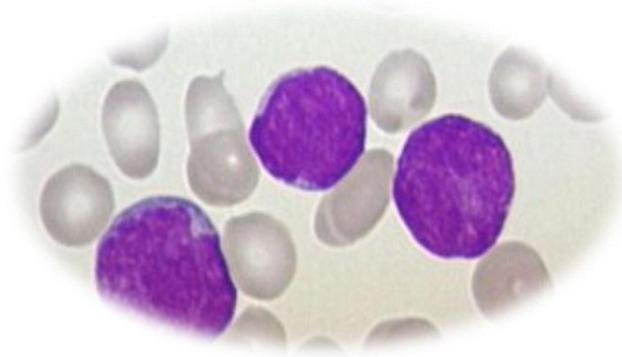
CD3 < p5 para la edad

- Inmunodeficiencia probable

Diagnóstico

- **Pruebas de laboratorio – respuestas proliferativas linfocitarias a mitógenos y antígenos**

Se utilizan para evaluar la función linfocitaria, provocando «in vitro» la activación y la proliferación de los linfocitos mediante diferentes moléculas, que simulan la activación natural del linfocito T



Diagnóstico

■ Pruebas de laboratorio – respuestas proliferativas linfocitarias a mitógenos y antígenos

Se obtienen células mononucleares de sangre periférica se colocan en un medio de cultivo con nucleótidos, algunos de ellos con una base marcada



- Proliferación de linfocitos «in vitro» en respuesta a un estímulo (mitógeno o antígeno) se puede evaluar mediante la medida de la incorporación de la base marcada al ADN que se sintetiza de novo
- Una proliferación normal tras el uso de un mitógeno concreto implica que toda la vía de activación, desde el punto donde actúa el mitógeno hasta estadios finales de la proliferación es normal

Diagnóstico

- En pacientes en los que los resultados analíticos sugieran inmunodeficiencia, habrá que valorar estudio de inmunoglobulinas (posponer hasta edad en la que los hallazgos sean valorables)
- El seguimiento de las inmunodeficiencias leves (99%) incluye:
 - Valorar en función de la evolución clínica del paciente uso de profilaxis antibiótica
 - Vacunación completa. No están contraindicadas las vacunas de virus vivos
 - Comprobación mediante serología la presencia de anticuerpos específicos a tétanos y haemophilus influenzae
 - Tener presente posibilidad de patología autoinmune
- El seguimiento de la inmunodeficiencia combinada grave precisa derivación a centro de referencia para valorar trasplante de progenitores hematopoyéticos vs trasplante de timo

Conclusiones

- La inmunodeficiencia combinada grave secundaria a S. 22q11 es un problema relativamente frecuente
- Es necesario un diagnóstico precoz de dichos pacientes
- En todos los pacientes en los que se sospeche S.22q11 debe realizarse como despistaje inicial de inmunodeficiencia: estudio de sangre periférica y poblaciones linfocitarias
- El diagnóstico de inmunodeficiencia combinada grave condiciona necesidad de derivación a centro de referencia

