Manifestaciones clínicas y niveles de inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas.

Immunoglobulin levels and clinical manifestations in a group of genetic diseases patients.

Bárbara Torres Rives,[I] Goitybell Martínez Téllez,[II] Araceli Lantigua Cruz,[III] Cira Rodríguez Pelier,[IV] Liliam Marin Padrón,[V] Denia Tassé Vila,[VI] Yaima Zuñiga Rosales.[VII]

Resumen

La morbimortalidad de los pacientes pediátricos con enfermedades genéticas puede estar influenciada por disregulaciones del sistema inmune. El objetivo de este trabajo fue describir las manifestaciones clínicas y las alteraciones de las inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas. Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo en una serie de casos. La muestra estuvo constituida por 33 pacientes pediátricos con enfermedades genéticas a los que se les realizó hemograma completo y cuantificación de inmunoglobulinas G, M y A mediante turbidimetría. Las manifestaciones clínicas de sospecha de disregulación inmune más frecuentes fueron las infecciones respiratorias agudas recurrentes (95,0 %), las alergias respiratorias recurrentes (76,0 %), las neumopatías inflamatorias recurrentes (71,9 %), las amigdalitis bacterianas recurrentes (51,0 %) y las otitis media recurrentes (46,0 %). El 51,51 % presentó disminución de al menos un isotipo o clase de inmunoglobulinas y el 21,2 % mostró más de una clase afectada. La disminución de la IgA fue la alteración más frecuente. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades genéticas se corresponden con las alteraciones de los niveles de inmunoglobulinas.

Palabras clave: Enfermedades genéticas, inmunoglobulinas, sistema inmune.

Abstract

The morbidity and mortality in pediatric patients suffering from genetic diseases may be influenced by deregulations of the immune system. The objective of this work is to describe the clinical manifestations and immunoglobulins levels alterations in a group of patients with genetic diseases. A descriptive epidemiologic study for a series of cases was carried out. The sample was formed by 33 pediatric patients with genetic diseases to whom a full hemogram and quantification of G, M and A immunoglobulins by turbidimetry were carried out. The most frequent manifestations suspected to be due to immune deregulation were acute recurrent respiratory infections (95,0 %), recurrent respiratory allergies (76,0 %), recurrent inflammatory inflammations (71,9 %), recurrent bacterial tonsillitis (51,0 %) and recurrent otitis media (46,0 %). The level decrease of at least one of the immunoglobulin isotypes was present in 51,51 %, while 21,2 % of them presented more than one affected isotype, the decrease in IgA being the most frequent class. It was shown that clinical manifestations in genetic disease patients corresponded to the alterations in immunoglobulins.

Keywords: Genetic diseases, immunoglobulins, immune system.

[I] Máster en Ciencias en Genética Médica. Especialista Primer Grado en Inmunología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: barbara.torres@infomed.sld.cu.

[II] Máster en Ciencias en Química Farmacéutica. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

[III] Doctora en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Genética Médica. Profesora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

[IV] Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

[V] Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

[VI] Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Hospital Juan Manuel Márquez. La Habana. Cuba.

[VII] Especialista Primer Grado en Inmunología. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

En Cuba la mortalidad por defectos congénitos en el año 2012 fue de 1.1 por cada 1 000 nacidos vivos. Esta cifra es semejante a la que presentan países desarrollados, debido a los resultados del Programa Cubano de Diagnóstico, Manejo y Prevención de las Enfermedades Genéticas y Defectos congénitos.[1]

En los países con bajas tasas de mortalidad, por lo general, las primeras causas de defunciones son las anomalías congénitas.[2]

La integridad del sistema inmune es fundamental para la defensa contra organismos infecciosos y por lo tanto, para la supervivencia. Se han descrito más de 200 enfermedades por inmunodeficiencias primarias o congénitas, muchas de las cuales son infrecuentes y en la mayoría de los casos están asociadas a defectos congénitos. El déficit de anticuerpos es la inmunodeficiencia más frecuente. Dentro de las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas se encuentran algunas enfermedades genéticas como el síndrome Down. Estudios de la respuesta inmune en estos pacientes han permitido considerar a esta enfermedad como una inmunodeficiencia primaria, lo que remarca la importancia de estudiar el sistema inmune de los pacientes con enfermedades genéticas.[3]

Existen enfermedades donde la alteración genética sugiere una disregulación del sistema inmune. La heterogeneidad genética y el efecto pleiotrópico de genes sobre la respuesta inmune contribuyen a la interrelación bidireccional entre ambos sistemas.

La epidemiología de las enfermedades genéticas y defectos congénitos muestra que la morbimortalidad de estos pacientes está influenciada por infecciones u otra disregulación del sistema inmune; sin embargo, no siempre se estudian y diagnostican alteraciones inmunológicas, lo cual puede contribuir a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Este estudio tuvo como objetivo describir las manifestaciones clínicas y las alteraciones de las inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas.

Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo en una serie de casos, donde la muestra quedó conformada por todos los pacientes con enfermedades genéticas que presentaron síntomas y signos de disregulación del sistema inmune, que asistieron a la consulta de Genética Médica del Hospital "Juan Manuel Márquez" de La Habana, Cuba, en el período de 2010-2012.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó hemograma completo y se les realizó cuantificación de las inmunoglobulinas G, A y M por turbidimetría en un analizador químico (ELIMAT, Italia).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica, se cumplieron los requisitos enunciados por la declaración de Helsinki.

Se consideró que el paciente presentó sospecha de disregulación del sistema inmune si presentaba alguna de las características siguientes: dos o más infecciones severas (neumonías, meningitis, otitis, osteomielitis, amigdalitis), uso recurrente de antibióticos, complicaciones frecuentes o respuesta no adecuada a pesar del tratamiento, infecciones profundas o en áreas inusuales (abscesos recurrentes, osteomielitis), fallo del medro o diarreas frecuentes, infecciones por *Molluscum contagiosum*, infecciones persistente por cándidas que no respondan al tratamiento habitual, antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias o de familiares fallecidos en la infancia sin diagnósticos o por sepsis, presencia de lesiones en piel (eczema, candidiasis cutáneas, verrugas severas, *rash*, alopecia, dermatitis seborreica), ausencia de tejido linfoide, alteraciones hematológicas, complicaciones gastrointestinales (síndromes de mala absorción, enteropatías perdedoras de proteínas, alergias alimentarías severas, diarreas crónicas), reacciones anormales a vacunas de gérmenes vivos, enfermedades autoinmunes y endocrinas, retraso de la caída del cordón umbilical, hepatoesplenomegalia y síndromes febriles de origen desconocido.[4] Los resultados de la cuantificación de inmunoglobulinas se definieron como hiperganmaglobulinemia o hipoganmaglobulinemias, cuando los valores fueron mayores o inferiores a lo normal para la edad.[5] Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y porcentaje.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 33 pacientes con enfermedades genéticas (Tabla 1).

Tabla 1. Alteraciones de los niveles de inmunoglobulinas en sueros de pacientes con enfermedades genéticas y sospecha de disregulación inmune.

Enfermedades Genéticas	Total de pacientes	Número de pacientes con disminución de las inmunoglobulinas					
		IgG	IgA	IgM	IgG-IgA	IgG-IgM	IgA-IgM
Ataxia telangectasia	2	1	1				
Síndrome Waardenburg	2		1		1		
Síndrome Sotos	2						1
Neurofibromatosis tipo I	1						
Síndrome Costello	1		1				
Síndrome poliglandular autoinmune tipo I	1					1	
Esclerodermia	1						1
Síndrome Marfán	2						
Síndrome Elher-Danlos	1						
Miopatía estructural congénita	2						
Distrofia miotónica	1						
Epidermolisis bullosa	2						1
Fibrosis quística	1						
Déficit de alfa 1 antitripsina	1		1				
Glucogenosis tipo 1-B	1						
Déficit de galactosa	1						
Triptofanuria (síndrome del pañal azul)	1	1					
Síndrome Turner	2		2				
Síndrome Klinefelter	2		1				
Síndrome Down	5	2		2			
Total	**32**	**4**	**7**	**2**	**1**	**1**	**3**

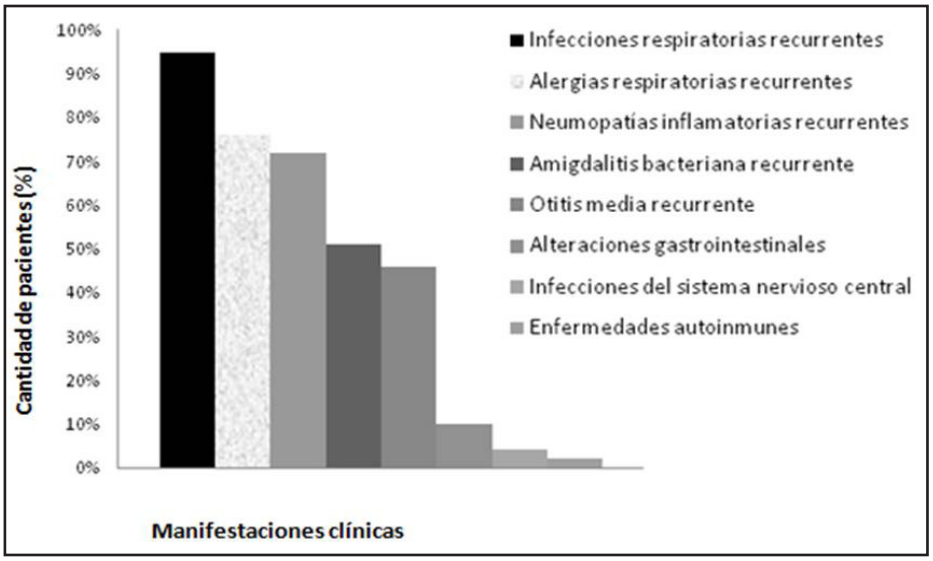
IgG: Inmunoglobulina G. IgM: Inmunoglobulina M. IgA: Inmunoglobulina A.

Historias clínicas de los pacientes. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. Cuba.

La edad media de los pacientes fue de 7,7 años con un rango de 1 mes a 16 años de edad. El 54,0 % de los pacientes (18/33) fueron del sexo masculino.

Las manifestaciones clínicas de sospecha de disregulación inmune más frecuentes fueron las infecciones respiratorias agudas recurrentes (95,0 %), excluyendo las amigdalitis y otitis, las alergias respiratorias recurrentes (76,0 %), las neumopatías inflamatorias recurrentes (71,9 %), amigdalitis bacteriana recurrente (51,0 %) y otitis media recurrente (46,0 %) (Figura 1).

Figura 1. Manifestaciones clínicas de sospecha de disregulación de la respuesta inmune.



De los pacientes estudiados el 51,51 % (17/33) presentaron disminución de al menos un isotipo o clase de inmunoglobulinas y el 21,2 % (7/33) mostraron más de una clase afectada (Tabla 1).
Del total de pacientes con alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas, el 41 % (7/33) eran menores de cinco años de edad sin diferencia entre los sexos.
La disminución de la IgA fue la alteración más frecuente observada en los pacientes estudiados. De un total de 10 pacientes con este déficit, dos tuvieron además disminución de la IgM y solo uno tuvo disminución de la IgG (Tabla 1).
La disminución de IgG se presentó en seis pacientes (18 %) y la disminución de la IgM en cinco pacientes (15 %).
El sexo no se asoció con la disminución de ninguna clase de inmunoglobulinas.
El promedio de edad de diagnóstico de la hipoganmaglobulinemia fue de 7,7 ± 5,17 años.
No existió asociación entre la disminución sérica de los niveles de inmunoglobulinas y la presencia de infecciones graves (p=0,3328).
De 17 pacientes con hipoganmaglobulinemia, 11 (64 %) requirieron tratamiento profiláctico con antibióticos y todos recibieron tratamiento con inmunoestimulantes (factor de transferencia e inmunoglobulinas humana normal 10 %, ambos administrados por vía intramuscular), a ninguno se le administró inmunoglobulinas por vía endovenosas.
En 11 enfermedades se detectaron alteraciones de las inmuglobulinas (Tabla 1).

Discusión

Las infecciones recurrentes, dentro de ellas las respiratorias, son comunes en los primeros años de vida; aunque son los síntomas más frecuentes de sospecha de inmunodeficiencias, no todos los infantes con infecciones recurrentes tienen alteraciones del sistema inmune.[6]
Factores no inmunológicos contribuyen al aumento de la frecuencia de enfermedades y complicaciones respiratorias en edades tempranas de la vida, como por ejemplo, en niños que asisten a círculos infantiles y tienen una mayor exposición a agentes infecciosos, en expuestos crónicamente al humo del cigarro, con hipertrofia de las adenoides, con hiperreactividad bronquial u otros procesos de hipersensibilidad, con anormalidades anatómicas del sistema respiratorio, con reflujo gastroesofágico, y en niños con tratamientos inadecuados en la primera infección.[4]
Las infecciones recurrentes respiratorias son las manifestaciones clínicas de disregulación inmune de presentación y complicación más frecuente de las inmunodeficiencias por defectos de los anticuerpos. Es habitual el retardo del diagnóstico y tratamiento de estas entidades, y en no pocas ocasiones se informa que el daño pulmonar (bronquiectasia o insuficiencia respiratoria crónica) es la causa de morbilidad más común en este tipo de pacientes.[7,8]
Hasta el 90 % de los pacientes con inmunodeficiencia variable común presentan múltiples episodios infecciosos respiratorios bajos previos al diagnóstico. En un artículo publicado sobre los síntomas de presentación en pacientes con inmunodeficiencias, que incluyó seis trabajos, se reportó que las infecciones respiratorias, incluyendo las neumopatías inflamatorias, se presentaron en un rango de 37 al 90 % como síntoma de presentación en pacientes con inmunodeficiencias,[4,7] frecuencias muy similares a las encontradas en este estudio.
En los pacientes con enfermedades genéticas el estado de discapacidad intelectual, las alteraciones anatómicas y fisiológicas concomitantes, las hospitalizaciones y manipulaciones médicas frecuentes, así como las alteraciones de determinados genes involucrados en el funcionamiento normal del sistema inmune, favorecen la presencia de infecciones recurrentes.[9]
Del 20 al 40 % de los pacientes con inmunodeficiencia presentan alteraciones gastrointestinales. Del 6 al 38 % de los pacientes con sospecha de inmunodeficiencia presentan estas mismas alteraciones como síntoma predominante del cuadro clínico.[8] Estos resultados son semejantes a los obtenidos en este estudio (Figura 1).
Las manifestaciones de enfermedad autoinmune en pacientes con inmunodeficiencias aparecen con una frecuencia variable. Las manifestaciones autoinmunes hematológicas son las más comunes y pueden aparecer hasta en el 50 % de los pacientes. Aunque pudieran constituir un síntoma de presentación de las inmunodeficiencias, lo más frecuente es que aparezcan como complicación de las mismas.[10]
En el presente estudio la frecuencia de manifestaciones autoinmunes fue baja (2 %), lo que pudiera responder a la temprana edad de los pacientes y además al poco tiempo con síntomas de diregulación del sistema inmune que en ocasiones es la causa de la aparición de las manifestaciones de autoinmunidad.
El promedio de edad de diagnóstico de la hipoganmaglobulinemia fue de 7,7 ± 5,17 años. Es frecuente el retardo en el diagnóstico de las inmunodeficiencias y por consiguiente la aparición de complicaciones y la demora de una terapéutica eficaz.[3] Las razones para el diagnóstico demorado de

las alteraciones del sistema inmune no son claras, pero se han planteado explicaciones plausibles como son que las infecciones recurrentes pueden ser aceptadas como variaciones normales. Existe una percepción que las inmunodeficiencias primarias de anticuerpos se presentan exclusivamente en la infancia temprana, sin embargo el 95 % de los pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos se presentan después de los 6 años de edad, con un pico en la tercera y cuarta década de la vida; otra posible explicación es que las infecciones recurrentes y otras características de las inmunodeficiencias primarias puede ser difíciles de distinguir de otras condiciones como sarcoidiosis, bronquiectasia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.[7]

No existió asociación entre la disminución sérica de los niveles de inmunoglobulinas y la presencia de infecciones graves (p=0,3328), lo cual no está acorde con lo planteado por otros autores.[8]

Más de la mitad de los pacientes presentaron hipoganmaglobulinemia, síntoma común de las inmunodeficiencias humorales o de anticuerpos, las cuales son las más frecuentes según el componente inmune afectado, constituyen el 60 % de todas las inmunodeficiencias.[11]

Existen varias causas de hipoganmaglobulinemias en la infancia: congénitas (debida a un defecto genético primario), secundaria a otros factores y las inmunodeficiencias transitorias o fisiológicas (debida a inmadurez del sistema inmune).[12,13]

Los desórdenes genéticos impactan sobre procesos celulares, afectando múltiples linajes celulares u órganos, y el sistema inmune puede ser uno de ellos. Pueden generarse alteraciones del sistema inmune como ocurre en la ataxia telangectasia, el síndrome Bloom y el síndrome Nijmegen, entre muchas otras enfermedades.[9,11,14]

El 41 % de los pacientes con hipoganmaglobulinemia de uno o más isotipos fueron menores de cinco años, pudiendo corresponder con una inmunodeficiencia transitoria de la infancia (ITI). Desafortunadamente no se evaluó la capacidad de sintetizar anticuerpos específicos en respuesta a la vacunación o enfermedades, que en el caso de estar afectada se pudiera corresponder con una inmunodeficiencia variable común, que aunque no es frecuente en menores de 5 años, se han descrito casos.[7]

Entre los tres y seis meses de edad, las inmunoglobulinas maternas transferidas al neonato, decrecen provocando una hipoganmaglobulinemia fisiológica; entre los 30 y 40 meses de edad los infantes espontáneamente comienzan a sintetizar sus propias inmunoglobulinas, de no ocurrir esto por un retraso en la maduración y producción de inmunoglobulinas, aparecen las ITI, las cuales pueden prolongarse hasta los 4, 5 y hasta los 6 años de edad.[14,15]

No se conoce con exactitud la etiología de la ITI, estudios recientes han sugerido que pudiera existir un defecto intrínseco de las células B con una respuesta anormal de anticuerpos especialmente a *Streptococcus pneumoniae*, virus respiratorios y a *Haemophilus influenzae tipo B*. También se ha planteado una disminución de la función de los linfocitos T cooperadores.[14,15]

De las hipoganmaglobulinemias, el déficit de IgA es la inmunodeficiencia más común descrita, en nuestro estudio fue la alteración más frecuente encontrada. Esta entidad tiene una variable incidencia, en dependencia del grupo étnico, por ejemplo, en Estados Unidos se reporta en comunidades estudiadas desde 1:223 a 1:1 000 y en donantes voluntarios sanos desde 1:333 a 1:3 000, en poblaciones asiáticas se reporta muy baja incidencia (en China de 1:2 600 a 1: 5 300 y en Japón de 1: 14 840 a 1: 18 500).[16]

El déficit parcial de IgA puede cursar de forma asintomática o caracterizarse por infecciones sinopulmonares recurrentes, infecciones gastrointestinales, desórdenes alérgicos, autoinmunes y procesos malignos.[16] Esta manifestaciones clínicas fueron las más frecuentes en este estudio (Figura 1).

Las alteraciones del sistema inmune encontradas en los pacientes estudiados con enfermedades genéticas (Tabla 1), no siempre se describen como parte de la caracterización de la enfermedad. Sin embargo, es frecuente encontrar, en la misma región genética en que se localiza la enfermedad, genes que codifican para moléculas del sistema inmune.

El síndrome Waardenburg tipo 1, ocurre por mutaciones de pérdida de función de los genes de cajas pareadas humanos (Pax 3 y Pax 6). Estos genes codifican proteínas que se unen al ADN y factores de transcripción que desempeñan un importante papel en el proceso de desarrollo en todo el reino animal. Los genes Pax 5, intervienen en el desarrollo de las células blancas del sistema inmune y los genes Pax 9 en la organogénesis del timo, órgano esencial para la producción de linfocitos T.[17,18] No se han descrito alteraciones del sistema inmune en estos pacientes, sin embargo, en la región 2q35, donde se encuentra una de las variantes de esta enfermedad, se han identificado genes relacionados con enfermedades del sistema inmune como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa con microcefalia con retardo del crecimiento y sensibilidad a las radiaciones

ionizantes (OMIN # 611291). En esa misma región se localiza otro gen (transportador divalente de iones), que cuando sufre modificaciones genéticas ocurren alteraciones del sistema inmune (OMIN # 600266, OMIN # 6002364). También en esa misma región se encuentran genes que codifican para el receptor de la quimiocina CXCR1, molécula importante en la respuesta inmune (OMIN # 146929).

La ataxia telangectasia (A-T) se caracteriza por un cuadro progresivo de ataxia cerebelosa, telangiectasias vasculares, inmunodeficiencia variable con afectación de los linfocitos T y B y un incremento de la susceptibilidad a la malignidad, particularmente al desarrollo de linfomas y leucemias. Las alteraciones de las inmunoglobulinas encontradas en ambas pacientes se corresponde con lo reportado en la literatura para la A-T, donde se describe que del 10 al 40 % de los pacientes presentan disminución de IgA e IgG con aumento o no de la IgM. También se han descrito deficiencia de subclases de tipo IgG_2, IgG_4 y deficiencia de IgE y de células T.[9]

La neurofibromatosis tipo I y el síndrome Costello son enfermedades genéticas que pertenecen a las rasopatías o enfermedades por alteraciones de la vía Ras/MAPK (proteína kinasa activada por mitógeno). Aunque en el estudio se encontraron alteraciones en los niveles de inmunolglobulinas, en la literatura no se describen modificaciones del sistema inmune. Es conocido que la integridad la vía MAPK /Ras juega un papel fundamental en el buen funcionamiento de la respuesta inmune humoral y celular, específicamente en la producción de efectores como anticuerpos y citocinas.[19]

En los pacientes con síndrome Sotos tipo I, se describen infecciones y alergias respiratorias. El gen NSD1 codifica la histona metiltransferasa que actúa como un factor transcripcional intermedio En estos pacientes se describen mutaciones en este gen.[20] La misma región del gen NSD1(5q35.2-q35.3), se relaciona con el fenotipo de la leucemia mieloide aguda, con el síndrome Beckwith-Wiedemann y con el receptor de crecimiento fibroblástico, involucrado en el crecimiento neoplásico y procesos metastásicos (OMIN:117550).[21]

Los pacientes con esclerodermia y síndrome poliglandular autoinmune tipo I, mostraron hipoganmaglobulinemia. Ambas enfermedades son de tipo autoinmune y es conocido que la autoinmunidad y las inmunodeficiencias se interrelacionan y tienen carácter bidireccional, pues una enfermedad autoinmune puede ser causa de inmunodeficiencia y viceversa. En las enfermedades autoinmunes aparecen inmunodeficiencias secundarias a estas enfermedades por el desarrollo de autoanticuerpos, células T autorreactivas o ambas, que destruyen linfocitos T, B y células fagocíticas, debido a alteraciones en la inmunoregulación.[22]

En el caso del síndrome poliglandular tipo I, es considerado una inmunodeficiencia por disregulación inmunológica, específicamente como síndromes de inmunodeficiencia con autoinmunidad.[23] En la esclerodermia, se ha descrito que varios genes pueden estar involucrados en la aparición de la enfermedad y muchos de ellos codifican proteínas con importantes funciones del sistema inmune, por lo que pudiera estar relacionado con las alteraciones inmunológicas descritas. Ejemplo de esto es el gen STAT 4, localizado en el locus 2q32.2-q32.3, el cual juega un importante papel en la interconexión entre la respuesta inmune específica e inespecífica (OMIN #181750).

Los pacientes con epidermolisis bullosa, presentan lesiones dermatológicas recidivantes y severas, las infecciones frecuentes que se presentan pueden originar secundariamente inmunodeficiencias, aunque no se reporten alteraciones del sistema inmune, contrariamente a lo encontrado en este estudio. En la misma banda donde se localiza la alteración genética para este tipo de epidermólisis bullosa (12q 13.13), se describen varias enfermedades como la inmunodeficiencia con hiper IgM y disfunción inmune con inactivación de células T por defecto en la entrada de calcio, a su vez se codifican varias proteínas que participan en la respuesta inmune, como el interferón ganma e IRAK 4.[1,14]

Se ha reportado que en pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina se asocian enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, las vasculitis (OMIN # 613490) y otras alteraciones de la respuesta inmune, relacionado con la potente función inhibidora de proteasas, presentes también en células del sistema inmune, como los linfocitos y neutrófilos. Recientemente se han reportado nuevas evidencias sobre las propiedades antiinflamatoria, inmunomoduladora y antibacteriana de la alfa 1 antitripsina, que explican la co-ocurrencia de enfermedades severas en pacientes con este déficit. Esta enfermedad ocurre por mutaciones en el gen SERPINA1 localizado en el locus 14q 32.12.[24]

La triptofanuria (síndrome del pañal azul) cursa con hipercalcemia y nefrocalcinosis, asociada a defectos en el sistema T de transporte de aminoácidos-1 (TATI 1). Además del triptófano se afecta el transporte de otros aminoácidos como la tirosina, fenilalanina y la L-dopa (OMIN # 211000). El gen (SLC16A10)

que codifica para este transportador se localiza en la región 6q21-22.[25] La paciente estudiada presentó disminución de la IgG (Tabla 1). En esta enfermedad no se describen alteraciones de la respuesta inmune y no se conoce con exactitud su etiopatogenia.

El síndrome Turner se caracteriza por anormalidades numéricas, estructurales o ambas, del cromosoma X. Se reporta que existe un aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes asociadas a disgenesia gonadal y baja estatura entre otras características clínicas que pudieran existir. Varios estudios confirman que la tiroiditis de Hashimoto es el desorden autoinmune más común en personas con síndrome Turner. Se describe además, una alta incidencia de autoanticuerpos antitiroideos. Se asocia además al hipotiroidismo, la diabetes mellitus tipo I, el hipertiroidismo por enfermedad de Graves, enfermedad celiaca, psoriasis, artritis reumatoidea, alopecia universal y enfermedad inflamatoria intestinal.[26,27] En la literatura revisada se describen casos con síndrome Turner con hipoganmaglobulinemia transitoria de la infancia.[28] En la presente investigación se observó hipoganmaglobulinemia en estos pacientes.

En el síndrome Klinefelter se describen alteraciones no solo de disgenesia gonadal, sino también alteraciones en otros sistemas: renal, cardiaco, hepático, digestivo e inmune; la incidencia de enfermedades autoinmunes está aumentada, dentro de las que se destaca la diabetes mellitus tipo I, y más recientemente se reporta el lupus eritematoso sistémico, atribuyéndose esta susceptibilidad a la anormal inactivación del cromosoma X y al polimorfimo genético de Xq28.[29-31] En los pacientes estudiados con este síndrome se identificó disminución de IgA parcial, que en la literatura se relaciona con la aparición de enfermedades autoinmune.[15]

El síndrome Down es considerado el síndrome genético más común asociado a defectos inmunes. No está claramente definido si este síndrome es una inmunodeficiencia primaria o secundaria. Algunos autores postulan que las alteraciones inmunes son consecuencia del envejecimiento característico de este síndrome y otros le dan mayor importancia a la relación existente entre los genes sobreexpresados que codifican en el cromosoma 21 y se relacionan con la respuesta inmune.[32]

Los pacientes con síndrome Down muestran una arquitectura tímica anormal influenciada por genes presentes en el cromosoma 21, lo que provoca una disminución en la producción, maduración y proliferación de linfocitos T cooperadores, citotóxicos y reguladores.[33]

De los 5 pacientes con síndrome Down, 4 presentaron disminución ligera de algún isotipo de inmunoglobulina.

Kusters y colaboradores, referente al síndrome Down, plantean que aunque las inmunoglobulinas se mantienen estables con la edad, los anticuerpos que se generan son de baja afinidad y que alrededor de los 3 años de edad se produce una hiperganmaglobulinemia con incremento de las IgG, IgG_1 y IgG_3, con disminución de la IgM, IgG_2 e IgG_4, lo que demuestra una disregulación en el proceso de hipermutación somática.[33] Los 4 pacientes con disminución de las inmunoglobulinas fueron menores de 3 años de edad.

En estos pacientes el repertorio restrictivo de linfocitos T y B con los anticuerpos de baja afinidad permiten la inmunodeficiencia e inmunodisregulación, resultando en una alta tasa de infecciones, malignidades y fenómenos autoinmunes como la artritis reumatoide entre otros.[32] También se reporta anormalidades en la función de los neutrófilos, específicamente la fagocitosis, el estallido respiratorio y la quimiotaxis de estas células.[33]

De 17 los pacientes con hipoganmaglobulinemia, 11 (64 %) requirieron tratamiento profiláctico con antibióticos y todos recibieron tratamiento con inmunoestimulantes (factor de transferencia, Inmunoferón e inmunoglobulinas humana normal 10 %), a ninguno se le administró inmunoglobulinas endovenosas. Algunos autores no refieren beneficios con el uso de antibióticos profilácticos. En nuestro estudio, no todos los pacientes que recibieron esta terapia estuvieron libres de infecciones.

En todos los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoestimulantes disminuyeron las infecciones recurrentes y todos requirieron más de 1 ciclo de tratamiento. Ninguno de ellos presentó ingresos en unidades de cuidados intensivos una vez comenzada la terapia inmunomoduladora. Nuestros resultados coinciden con algunos estudios publicados donde la terapia dirigída a mejorar la respuesta inmune reduce la tasa de infecciones, los días de uso de antibióticos, días de fiebre y hospitalizaciones.[8]

En nuestra investigación, aunque limitada en los estudios del sistema inmune, se pone de manifiesto la importancia de la evaluación de la respuesta inmune en pacientes con enfermedades genéticas. En muchas de las enfermedades estudiadas a pesar de que no se informan alteraciones en el sistema inmune, las manifestaciones de disregulación del mismo forman parte del cuadro clínico. También, se evidencia cómo en muchas enfermedades genéticas el mecanismo

etiopatogénico de la enfermedad puede de alguna manera influir en el buen funcionamiento del sistema inmune, al coincidir en la misma región cromosómica genes que codifican proteínas que participan en una respuesta inmune normal y mutaciones descritas para la enfermedad genética.

Los resultados permiten concluir que las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades genéticas estudiados se corresponden con las alteraciones de los niveles de inmunoglobulinas; lo que lleva a recomendar que los pacientes con enfermedades genéticas y sospecha de disregulación del sistema inmune deben ser interconsultados tempranamente con un especialista en inmunología para evaluar y tratar las alteraciones de las repuesta inmune, que pudieran estar presentes.

Referencias bibliográficas

1. Anuario estadístico de salud 2012. República de Cuba.[Internet] 2012 [fecha de acceso 17 de enero de 2014]. URL disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario 2012.pdf.
2. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
3. Conley M, Notarangelo L, Etzioni A. A diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan Ameriam Group for immunodeficiency) and ESID (European Society for immunodeficiencies). Clin Immunol.1999;93(3):190-197.
4. Vries, E. and G. Driessen, Educational paper. Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. Eur J Pediatr. 2011;170:169-177.
5. Soldin SJ, Bailey J, et al: Pediatric reference ranges for immunoglobulins G, A and M on the Bhering nephelometer. Clin Chem. 1996;42:308.
6. Qian JH, Zhu JX, Zhu XD, Chen TX. Clinical features and follow-up of Chinese patients with symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy. Chin Med J (Engl). 2009;122(16):1877-83.
7. Maarschalk-Ellerbroek L J HAIM, Montfrans J M, Ellerbroek P M. The Spectrum of Disease Manifestations in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Partial Antibody Deficiency in a University Hospital. J Clin Immunol. 2012;32:907-21.
8. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, Hyde C, ChapeL H. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clinical and Experimental Immunology. 2007;149:410-23.
9. Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Syndromic forms of primary immunodeficiency. Eur J Pediatr. 2011;170:295-308.
10. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, Schwartzberg PL, M. SR. Rheumatologic and Autoimmune Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(1):78-84.
11. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(6):1161–1178.
12. Ballow M, Notarangelo L, Grimbacher B, Cunningham-Rundles C, Stein M, Helbert M, et al. Immunodeficiencies. Clinical and Experimental Immunology.2012;158 (Suppl. 1):14–22.
13. Neslihan E K, Guzide , Nesrin G, Basak Y, Elif A, Necil K. New Laboratory Findings in Turkish Patients with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2010;9(4):237-243.
14. Fried A J, Bonilla F. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clinical microbiology reviews. 2009;22(3):396-414.
15. Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New laboratory findings in Turkish patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2010;9(4):237-43.
16. Yel L. Selective IgA Deficiency. J Clin Immunol. 2010;30:10-6.
17. Matus D, Pang K, Daly M y Martin M. () Expression of Pax gene family members in the anthozoan cnidarian, *Nematostella vectensis*. Evolution & Development. 2007;9(1):25-38.
18. Marsán SV, Del Valle PL, Macías AC. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.2013; 29(4).
19. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Tolerancia Inmunológica. Inmunología celular y molecular. Barcelona: Elseiver Saunders; 2009:411-432.
20. Lapunzina P. Síndrome de Sotos. Protoc diagn ter pediatr .[Internet] 2010 [fecha de acceso 28 de agosto de 2013]. URL disponible en : http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome de sotos.pdf
21. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#117550 }: {Date last edited}: 05/02/2013. World Wide Web URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.

22. Lahera ST. Conexión entre la inmunodeficiencua primaria y autoinmunidad. Rev Cubana Hemat Inmunol y Hemot. 2010;26(1):198-205.
23. Martínez GM. Diagnóstico molecular de enfermedades de base genética que afectan al sistema inmune. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007.
24. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Köhnlein T, Welte T. The discovery of α1-antitrypsin and its role in health and disease. Respir Med. 2011;105(8):1129-39.
25. Kim D, Kanai Y, Matsuo H, Kim J, Chairoungdua A, Kobayashi Y, *et al*. The human T-type amino acid transporter-1: characterization, gene organization, and chromosomal location. Genomics. 2002;79(1):95-103.
26. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner´s síndrome in adulthood. Endocr Rev. 2002;23:120-140.
27. Grossi A, Palma A, Zanni G, Novelli A, Loddo S, Cappa M, Fierabracci A. Multiorgan autoimmunity in a Turner syndrome patient with partial monosomy 2q and trisomy 10p. Gene. 2013 Feb 25;515(2):439-43.
28. Korkmaz HA, Ozkan F, Buyükinan M, Celik T. A case of Turner Syndrome with Concomitant Hypoganmaglobulinemia of Infancy and Central Diabetes Insipidus. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(1):62-64.
29. Pienkowski C, Cartault A, Caula-Legriel S, Ajaltouni Z, Daudin M, Tauber M. Klinefelter's syndrome and Turner's syndrome. For a better management. Gynecol Obstet Fertil. 2011;39(9):521-4.
30. Dillon S, Aggarwal R, Harding JW, Li LJ, Weissman MH, Li S, Cavett JW, Sevier ST, Ojwang JW, D'Souza A, Harley JB, Scofield RH. Klinefelter's syndrome (47,XXY) among men with systemic lupus erythematosus. Acta Paediatr. 2011;100(6):819-23.
31. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH.Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. J Autoimmun. 2009;33(1):31-4.
32. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndromece. Clinical and Experimental Immunology. 2011;164:9-16.
33. Kusters M, Verstegen R, Vries E. Down Syndrome: Is It Really Characterized by Precocious Immunosenescence? Aging and Desease. 2011;2(6):538-45.