

## PRESENTACIÓN DE CASOS

### Síndrome de Roberts asociado con inmunodeficiencia

#### Roberts syndrome associated with immunodeficiency

**Dra. Miriam Sánchez-Segura,<sup>1</sup> Dra. Vianed Marsán-Suárez,<sup>1</sup> Dra. Consuelo Macías-Abraham,<sup>1</sup> Dra. Norma de León-Ojeda,<sup>1,2</sup> Dra. Alina García-García,<sup>1,2</sup> Dra. Isabel Toledo-Rodríguez,<sup>1,3</sup> Lic. Lázaro del Valle-Pérez,<sup>1</sup> Lic. Berta Beatriz Socarrás-Ferrer<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Roberts es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva extremadamente rara. Se caracteriza clínicamente por retardo pre y posnatal del crecimiento, acortamiento severo de los miembros con defectos radiales, oligodactilia y anomalías craneofaciales, causada por mutación en el gen ESCO2, el cual codifica para una acetiltransferasa involucrada en la regulación de la cohesión de las cromátides hermanas. Hasta donde se conoce, no se ha descrito en este síndrome ningún déficit del sistema inmunológico. Se presenta el caso de un niño de 1 año y medio de edad, con síndrome de Roberts, con procesos infecciosos recurrentes, algunos severos, desde el primer año de vida. En los estudios inmunológicos se observó disminución de los niveles de IgA, del número de linfocitos T CD3 positivos y de los CD4 positivos, con cuantificación normal de células B, así como alteración de la función opsonofagocítica. Se diagnosticó una inmunodeficiencia combinada asociada con un defecto de la fagocitosis. La identificación de una inmunodeficiencia asociada con este síndrome genético sugiere que corresponde con una enfermedad genéticamente heterogénea y la utilidad de la valoración inmunológica en los pacientes con defectos genéticos e infecciones recurrentes.

**Palabras clave:** Síndrome de Roberts, inmunodeficiencia, malformaciones congénitas.

---

## ABSTRACTS

Roberts syndrome is an extremely rare genetic disease of autosomal recessive. It is clinically characterized by pre and postnatal growth delaying, severe limb shortening, radial defects, oligodactyly, and craniofacial anomalies caused by mutation in the ESCO2 gene. This mutation encodes an acetyltransferase involved in regulating cohesion of sister chromatids. To our knowledge, no deficit of the immunological system has been described in this syndrome. We present here, a case of a one year and a half boy, with Roberts syndrome, recurrent infectious processes, some of them severe, since his first year of life. Immunological studies showed decreased levels of IgA, decreased number of CD3 positive T lymphocytes and decreased CD4 positive; they also showed cells with normal B quantification and opsonophagocytic function impairment. A combined immunodeficiency associated with defective phagocytosis was diagnosed. Identifying an immunodeficiency associated with this genetic syndrome suggests that it corresponds to a genetically heterogeneous disease. This also shows the usefulness of the immunological assessment in patients with genetic defects and recurrent infections.

**Key words:** Roberts syndrome, inmunodeficiencia, malformaciones congénitas.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Roberts es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva extremadamente rara. Se caracteriza clínicamente por retardo pre y posnatal del crecimiento, acortamiento severo de los miembros con defectos radiales, oligodactilia y anomalías craneofaciales, causada por mutación en el gen ESCO2, el cual codifica para una acetiltransferasa involucrada en la regulación de la cohesión de las cromátides hermanas.<sup>1-3</sup>

Esta enfermedad afecta por igual a individuos de ambos sexos y aunque es muy rara se ha encontrado en todas las áreas geográficas del mundo, con un total aproximado de unos 150 casos de diversas etnias reportados en la literatura.<sup>4,5</sup>

La primera descripción fue hecha por *Roberts* en 1919 y redescrita por *Apeltz* en 1966. Más tarde, en 1969, *Herrmann* la describió como síndrome de pseudotalidomida o síndrome de focomelia SC, por la presencia de defectos reductivos en los miembros, similares a los observados en la embriopatía por talidomida. Luego *Hall* lo denominó síndrome de hipomelia-hipotricosis y hemangioma facial en 1972.<sup>6-9</sup>

En este síndrome malformativo puede encontrarse, además, encefalocele frontal con hendidura mediofacial completa, labio leporino, paladar hendido, microbraquicefalia, retraso mental, hipertelorismo, exoftalmo, micrognatia, orejas de implantación baja, hemangiomas faciales, hipoplasia del ala de la nariz con orificios antevertidos, cataratas, opacidad corneal, contracturas articulares, deformidades de los pies, criotorquídea y cardiopatías congénitas como la comunicación interventricular y la persistencia del conducto arterioso.<sup>10,11</sup>

El diagnóstico de síndrome de Roberts se basa principalmente en la evaluación clínica, una historia detallada del paciente y la identificación de las anormalidades características. Este puede ser confirmado por el análisis cromosómico mediante técnica de banda C, que detecta la separación prematura del centrómero en varios cromosomas, característica de

la enfermedad. La ausencia de esta anomalía no excluye el diagnóstico, y se ha reportado ausencia en algunos casos clínicamente diagnosticados.<sup>11,12</sup>

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome Cornelia de Lange, el síndrome TAR (trombocitopenia y ausencia del radio) y con el síndrome Baller-Gerold, principalmente, con los que comparte algunas de las malformaciones congénitas descritas.<sup>4,12</sup>

En nuestro conocimiento, este síndrome no ha sido reportado en la literatura asociado con algún tipo de inmunodeficiencia, por lo que resulta de interés la presentación de este caso de síndrome de Roberts.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 1 año y 6 meses de edad, color de la piel blanca, con antecedentes prenatales de feto cefálico y madre con embarazo normal, sin que existiera ningún grado de consanguinidad entre los padres.

Nació por cesárea urgente debido a sufrimiento fetal agudo, a las 38,6 semanas, con bajo peso al nacer (1 860 g). Al nacimiento se diagnosticó defecto por reducción de extremidades. Al mes de nacido recibió atención por la consulta de Genética, donde se le detectaron múltiples malformaciones congénitas: microcefalia, fontanela anterior pequeña, hipotelorismo ocular, fisuras palpebrales cortas, opacidad corneal, *nevus flammeus* (angioma plano) que involucra la frente, región interciliar y llega hasta la punta de la nariz, alas nasales hipoplásicas, boca pequeña y en carpa, de labios finos, y micrognatia. En miembros superiores: meromelia de antebrazos, manos pequeñas con surco palmar transverso, hipoplasia de todos los dedos, especialmente de los pulgares, con pulgar derecho no articulado. En miembros inferiores: piernas anguladas, con hoyuelos periarticulares en rodillas, pies en posición varoequina, clinodactilia del segundo dedo del pie izquierdo y en genitales externos se apreció una fímosis congénita.

En el examen óseo realizado al paciente se detectó ausencia bilateral del radio con cíbitos hipoplásicos e hipoplasia de fíbula con tibias anguladas. Por estos hallazgos clínicos relacionados con la especialidad de Genética, se diagnosticó un síndrome de Roberts. El estudio ecocardiográfico reveló la presencia de una cardiopatía congénita: persistencia del conducto arterioso (PCA).

El cariotipo en sangre periférica por técnica de banda G fue normal, 46 xy (8 metafases) y se mantuvo con buena salud hasta el año de edad, en que comenzó a presentar procesos infecciosos recurrentes: catarros con secreción purulenta, forunculosis en piel de evolución tórpida que motivó ingreso, síndrome diarreico de posible etiología infecciosa, herpangina con fiebre elevada y toma del estado general y parasitismo intestinal (infestación por áscaris lumbriscoide).

El hemograma con diferencial mostró cifra de hemoglobina: 122 g/L (VN: 130-160 g/L), leucocitos totales normales:  $9,3 \times 10^9 /L$  (VN:  $4,5-11 \times 10^9 /L$ ) conteo absoluto de neutrófilos normal:  $5,6 \times 10^9 /L$  (VN:  $1,8-7,5 \times 10^9 /L$ ); normalidad de la cifra de linfocitos:  $3,2 \times 10^9 /L$  (VN:  $1,0-4,8 \times 10^9 /L$ ), con eosinófilos ligeramente elevados 0,37 (VN:  $0,05-0,2 \times 10^9 /L$ ) y monocitos normales: 0,9 (VN:  $0,1-1,0 \times 10^9 /L$ ). El recuento de plaquetas se comportó normal:  $240 \times 10^9 /L$  (VN:  $150-350 \times 10^9 /L$ ).

En los estudios inmunológicos realizados se obtuvieron concentraciones normales de las inmunoglobulinas (Ig) séricas IgG: 8,11 g/L (VN: 6,28-14 g/L) e IgM: 1,05 g/L (VN:

0,30-1,70 g/L) con cifra disminuida de IgA: 0,20 g/L (VN: 0,5-2,30 g/L). Se encontraron valores normales de los componentes C3 y C4 del Sistema del Complemento. El valor de C3 fue de 1,25 g/L (VN: 0,8-1,6 g/L), mientras que el de C4 fue de 0,4 g/L (VN: 0,2-0,4 g/L). La actividad hemolítica total de la vía clásica del complemento fue también normal: 22,9 CH50 (VN: 27 6,5 CH50). Los niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) fueron de 0,07 (VN: 0-0,130). La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias mostró una disminución en el número de linfocitos T CD3 positivos: 42 % (VN: 57-74 %) y de los CD4 positivos: 33 % (VN: 40-65 %), con cifras normales de las células T CD8 positivas: 32 % (VN: 17-32 %) y del marcador de células B CD20: 14 % (VN: 5-15 %).

La evaluación de la función fagocítica de los polimorfonucleares neutrófilos medida en diferentes intervalos de tiempo, mostró resultados patológicos, con valor de 79,86 % a los 15 minutos (VN: 22,99-53,95 %) y de 41, 66 % a los 60 minutos (VN: 6,63-28,43 %).

De acuerdo con los resultados del estudio inmunológico realizado a nuestro paciente, se concluyó que presentaba una inmunodeficiencia combinada asociada con un defecto de la fagocitosis.

El paciente recibió atención por un equipo médico multidisciplinario en la consulta de Neurodesarrollo, donde fue evaluado de manera integral por genetista, fisiatra, logopeda, neurólogo y psicólogo, para lograr su rehabilitación.

Además, se le realizó tratamiento ortopédico, en el que se le aplicaron yesos y ortesis para corregir pie varoequino, que más tarde requirió de tratamiento quirúrgico.

También recibe atención y seguimiento periódico por consulta de Nutrición, donde se le orienta a los padres la dieta que debe seguir el paciente, los requerimientos nutricionales con suplementos de vitaminas del complejo B, la vitamina C, A y oligoelementos como el zinc, ya que se comprobó que mantiene déficit energético nutricional.

Recibe, además, evaluación periódica con estudios ecocardiográficos por la especialidad de Cardiología pediátrica y por consulta de Oftalmología.

Para evitar la recurrencia de los procesos infecciosos se orientaron medidas de higiene personal y ambiental, evitar el contacto con personas enfermas, la exposición a ambientes contaminados con gérmenes, no recibir vacunación que contenga gérmenes vivos atenuados y evitar en lo posible los procedimientos invasivos, como el uso de sondas y catéteres. Las infecciones fueron tratadas con antibióticos de amplio espectro, según los resultados de los cultivos.

El tratamiento inmunológico consistió en la administración de levamisol por vía oral en la dosis de 2,5 mg/kg de peso una vez a la semana durante 8 semanas, seguido por el factor de transferencia en dosis de una unidad semanal durante 8 semanas, por vía subcutánea o intramuscular. Ante la aparición de neutropenia absoluta, se suspendió el tratamiento con levamisol y se le indicó el factor de transferencia en dosis de una unidad 2 veces por semana por 12 semanas.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Roberts o también llamado síndrome de pseudotalidomida, es una enfermedad de origen genético con un patrón autosómico recesivo, que cursa con malformaciones congénitas múltiples y una separación prematura de la heterocromatina centromérica de los cromosomas en el 50 % de los casos.<sup>13</sup>

Investigaciones relativamente recientes identificaron al gen responsable de la enfermedad, denominado ESCO2, situado en el brazo corto (p) del cromosoma humano (8p21.1).<sup>12</sup> El producto de este gen es miembro de una familia de proteínas evolutivamente conservadas, Eco1/Ctf7, de la vía de las cohesinas, requerida para el establecimiento de la cohesión de las cromátidas hermanas durante la fase S del ciclo celular. El síndrome de Roberts es causado por mutaciones del gen ESCO2, de las cuales ya se han descrito 26. En todos los pacientes citogenéticamente diagnosticados como síndrome de Roberts se han encontrado mutaciones del gen.<sup>2,3,11,14,15</sup>

El riesgo de recurrencia de esta enfermedad es del 25 % en las parejas con historia familiar positiva. Su expresión es variable, sin establecer relación causal con factores tóxicos o infecciosos durante el embarazo, aunque se han encontrado antecedentes de ingesta de clonidina y alteración placentaria sugestiva de corioamnionitis con bacteriología negativa.<sup>10,16</sup> En el caso que se presenta, la evolución del embarazo fue normal y no se recogen antecedentes de interés.

En nuestro paciente, los defectos reductivos y otras afectaciones de los miembros superiores fueron mayores que las de los miembros inferiores, lo cual ha sido descrito por otros investigadores.<sup>10,16,17</sup> Además, se le diagnosticó una inmunodeficiencia combinada asociada con un defecto de la fagocitosis, la cual no ha sido reportada en la literatura revisada para esta enfermedad. Se encontró una disminución de las subpoblaciones de células T CD3+ y CD4+. Las células T conforman el eje central de la respuesta inmune específica y expresan moléculas coestimuladoras y secretoras de citocinas que dirigen las funciones efectoras, tanto de la inmunidad humoral como celular. Es por ello que los defectos de la inmunidad celular se consideran inmunodeficiencias combinadas, pues involucran alteraciones funcionales, tanto de los linfocitos T como de los B.<sup>18</sup> Aunque el defecto subyacente en la inmunodeficiencia combinada se encuentra en la cadena  $\gamma$  del receptor de IL-2, esta enfermedad es consecuencia de la incapacidad de la citocina linfopoyética IL-7, cuyo receptor utiliza la misma cadena  $\gamma$  para la señalización de estimular el crecimiento de los timocitos inmaduros.<sup>19</sup> La presencia de enfermedades virales en el paciente podría explicarse por la disminución que presenta de subpoblaciones linfocitarias T.

Se encontró una disminución significativa de la IgA sérica. La deficiencia de IgA es la deficiencia primaria de anticuerpos (Acs) más común.<sup>20,21</sup> El defecto en estos pacientes es un bloqueo en la diferenciación de las células B hacia células plasmáticas secretoras de IgA, que pudiera deberse a un defecto intrínseco de la célula B o a anomalías de la colaboración de las células T, como la producción de citocinas, entre las que se encuentran el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) y la IL-5, o a defectos de la respuesta a estas de la célula B.<sup>19</sup> Las infecciones respiratorias bacterianas así como las parasitarias padecidas por el paciente, pudieran explicarse por el déficit de la IgA unido al defecto de la inmunidad celular, si se toma en consideración el efecto de los linfocitos T cooperadores sobre los linfocitos B en cuanto al estímulo de la expansión clonal, el cambio de isotipo, la maduración de la afinidad y la diferenciación en células de memoria.<sup>22</sup>

La fagocitosis es una característica importante de la inmunidad inespecífica.<sup>23</sup> Una característica importante de los pacientes con defecto de la fagocitosis es la presencia de infecciones recurrentes en las superficies epiteliales y la frecuencia de diseminación.<sup>24</sup> La forunculosis de evolución tórpida en este paciente puede ser explicada por el marcado defecto de la función fagocítica.

El hallazgo de una inmunodeficiencia combinada en un paciente con un síndrome genético, en esta ocasión, el síndrome de Roberts, es expresión de la heterogeneidad de las enfermedades que cursan con malformaciones congénitas, y de la importancia que adquiere la evaluación del estudio del sistema inmune en pacientes con síndrome genético e historia de procesos infecciosos recurrentes, para alcanzar una atención más integral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Temtamy SA, Ismail S, Helmy NA. Roberts syndrome: study of 4 new Regyptian cases with comparison of clinical and cytogenetic findings. *Genet Couns.* 2006;17(1):1-13.
2. Schule B, Oviedo A, Johnston K, Pai S, Francke U. Inactivating mutations in ESCO2 cause phocomelia and Roberts Syndrome: no phenotype genotype correlation. *Am J Human Genet.* 2005 Oct 31;77(6):1117-28.
3. Gordillo M, Vega H, Trainer AH, Hou F, Sakai N, Luque P, et al. The molecular mechanism underlying Roberts syndrome involves loss of ESCO2 acetyltransferase activity. *Hum Mol Genet.* 2008 April 8;17(14):2172-80.
4. Kugler M. Roberts syndrome: Inherited disorders causes abnormal bone development. *About Com: Rare Dis. About.* [cited 2010 Aug 18];Available from: <http://rarediseases.about.com/od/rarediseasesr/a/042205.htm>
5. Wikipedia. Roberts Syndrome. [cited 2010 Sept 9];Available from: [http://en.wikipedia.org/wiki/Roberts\\_Syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Roberts_Syndrome)
6. Roberts JB. A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of upper jaw and imperfect development of the bones of the four extremities. *Ann Surg.* 1919;70:252-4.
7. Appelt J, Gerken H, Lenz W. Tetraphokopmelie mmit lippenkiefer-graumens-palte-ein Klitoris hypertrophie-ein Syndrom. *Paediat Padol.* 1966;2:119-24.
8. Herrmann J, Opitz JM. The Sc phocomelia and the Roberts syndrome. Nosologic aspects. *Eur J Pediatr.* 1977 Jun 1;125(2):117-34.
9. Hall BD, Greenberg MH. Hypomelia-hypotrichosis-facial hemangioma syndrome. *Am J Dis Child.* 1972 Jun;123(6):602-4.
10. Suly Solano I, López C, Jáquez F, Rodríguez Grullón JM. Síndrome de Roberts: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Méd Domin.* 1997 julio-agosto;19(4):143-5.
11. Vega H, Waisfisz Q, Gordillo M, Sakai N, Yanagihara I, Yamada M, et al. Roberts syndrome is caused by mutations in ESCO2, a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion. *Nat Genet.* 2005 May;37(5):468-70.
12. Roberts syndrome causes, symptoms and treatment and related disorders de Healthwise. New York. [cited 2010 Aug 24] Disponible en: <http://www.everydayhealth.com/health-center/roberts-syndrome.aspx>
13. Ascurra M, Rodríguez S, Herreros MB, Nissen JC. Focomelia de Roberts. *Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud.* 2002, vol.1, no.1 [citado 9 Agosto 2010] p.44-47. Disponible en: <http://www.iics.una.py/n/TEMA8.pdf> ISSN 1812-9528.
14. Gartenberg M. Heterochromatin and the cohesion of sister chromatids. *Chromosome Res.* 2009;17(2):229-38.
15. McNairn AJ, Gerton JL. Cohesinopathies: One ring, many obligations. *Mutat Res.* 2008 Dec 1;647(1-2):103-11.

16. Murthy J, Dewan M, Hussai A. Roberts-SC syndrome, a rare syndrome and cleft palate repair. Indian J Plast Surg. 2008 Jul;41(2):222-5.
17. Vega H, Trainer AH, Gordillo M, Crosier M, Kayserili H, Skovby F, et al. Phenotypic variability in 49 cases of ESCO2 mutations, including novel missense and codon deletion in the acetyltransferase domain, correlates with ESCO2 expression and establishes the critical criteria for Roberts syndrome. J Med Genet. 2010 Jan;47(1):30-7.
18. Montoya CJ, Salgado H, López JA, Patiño PJ. Inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas normales: linfocitopenia idiopática de células T CD4+. [Monografía en internet]. Revista de Inmunoalergia. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/alergia/alergia9300-inmunodefi.htm>
19. Abbas K, LIchtman A, Pillai S. Inmunodeficiencia congénitas y adquiridas. En: Inmunología celular y molecular. 6ta. ed. Madrid: Saunders;2008. p. 462-86.
20. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. J Clin Immunol. 2009 Jan;29(1):130-6.
21. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Español T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. Int Arch Allergy Immunol. 2008;147(2):87-92.
22. Abbas K, LIchtman A, Pillai S. Activación de los linfocitos B y síntesis de anticuerpos. En: Inmunología celular y molecular. 6ta. ed. Madrid: Saunders;2008. p. 189-214.
23. Wikipedia. Sistema inmunitario. [citado 2010 Oct 26] Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_inmunitario](http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_inmunitario)
24. Andrews T, Sullivan KL. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. Clin Microbiol Rev. 2003 Oct;16(4):597-621.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2012.

Dra. *Miriam Sánchez-Segura*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu) Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihi>