

SINDROMUL DIGEORGE

DIGEORGE SYNDROME

Lilia Sinițina¹, dr.med., conf. cercetător, șef Laborator științific Morfopatologie, **Vergil Petrovici**¹, dr.șt.med., șef Serviciu Morfopatologie, **Cristina Tomacinschi**², medic pediatru rezident, **Svetlana Șciuca**², șef Clinică Pneumologie, profesor universitar, dr.hab.șt.med.

¹ IMSP IMC

² Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sindromul DiGeorge reprezintă un grup de tulburări multisistemice, determinat de deleția 22q11.2 și 10p13. Acesta se caracterizează prin triada clasică: hipo-/aplazia timică, hipocalcemie, defecte cardiace, asociindu-se și dismorfismul facial, tulburări de comportament și alte anomalii de dezvoltare. În pofida existenței metodelor de diagnostic, suspectarea acestor pacienți necesită implicarea unei echipe multidisciplinare. De multe ori, din cauza imunodeficienței vădite, se soldează cu deces la vârstă fragedă. În acest articol aducem la cunoștință cazurile a 7 copii cu DGS, diagnosticați post-mortem și modificările clinico-morfopatologice determinate de patologie.

Summary

DiGeorge syndrome is a group of multisystem disorder, determined by deletions 22q11.2 and 10p13. It is characterized by the classical triad: thymic hypoplasia, hypocalcaemia, cardiac defects, associated with facial dysmorphism, behavioral disturbances and other developmental abnormalities. Despite the existing diagnostic methods, the diagnosis of these patients require the involvement of a multidisciplinary team. Often, due to severe immunodeficiency, the death of these patients occurs at an early age. In this article, we report the cases of 7 children, diagnosed post-mortem with SGD and their pathological-morphological changes.

Introducere

Sindromul DiGeorge (DGS) este reprezentat de un grup de tulburări fenotipice similare, incluzând hipoplazia timusului și a paratiroidelor, sindromul velocardiofacial (VCFS sau sindromul Shprintzen) și sindromul anomaliiilor conotrunculare (CTAF). Defectul genetic în sindromul DiGeorge se caracterizează printr-o microdeleție a cromozomului 22q11.2, o regiune cunoscută sub numele de DGS. Toate aceste sindroame, datorită caracteristicilor lor suprapuse, sunt acum desemnate ca un sindrom de deleție 22q11.2 (22q11.2DS) [7]. În 10% din cazuri, cauza DGS e deleția 10p13 [2]. Incidența sindromului DiGeorge în populația generală este de 1 la 4000 până la 1 la 7000 nașteri.

Paradigma anterioară, potrivit căreia DGS reprezintă un sindrom cu transmitere autosomal-dominantă a fost anulată. La ora actuală s-a demonstrat că 90-95% din pacienți au deleții apărute de novo [12]. Tabloul clinic al DGS caracterizând-se prin triada clasică: hipoplazia/aplazia timusului, hipocalcemie și anomalii conotrunculare cardiace [3]. Totuși, doar 1% din pacienți se caracterizează prin absența completă a țesutului timic, rezultând o imunodeficiență profundă. Această formă de DGS, denumită DGS complet, este un tip de imunodeficiență combinată severă (SCID) și este periculoasă pentru viață [8, 11]. Aproape toți pacienții au o tendință mai mare decât cea medie pentru infecții, în special ale tractului respirator, chiar și atunci când testele de laborator ale funcției imune par normale [7]. Pneumonia se asociază la 10% din pacienți, în special în copilăria mică și la preșcolari. Infecțiile recurente ale căilor respiratorii superioare, în special otita medie, sunt mai frecvente și au o

evoluție trenantă [15]. Malformațiile cardiace variază de la 80% la 92%, anomaliiile conotrunculare fiind predominante (tetralogia Fallot, atrezia pulmonară, defecte ale arcului aortic, DSV, truncus arteriosus) [14]. Pe lângă acestea, unii pacienți mai au și un aspect facial caracteristic cu: hipertelorism, micrognatie, filtru scurt, gură cu aspect de pește, fisura palatului dur, uvula bifidă și telecantus cu fisuri palpebrale scurte, nas bulbos, anomalii ale pavilioanelor [4].

Examenul imunologic și FISH sunt metode de diagnostic pe larg utilizate [9]. Array-CGH fiind la moment cea mai exactă și sensibilă metodă [1]. Atât în cazul pacienților cu DGS complet, cât și în cazul celor cu varianta parțială, poate surveni în orice moment un deces prematur din cauza infecțiilor. Pe parcursul anilor au fost încercate două abordări pentru corecția imunodeficienței. Prima este transplantul de celule stem (HSCT) [13]. Abordarea alternativă este utilizarea transplantului de timus, creând posibilitate de producere a celulelor T naive [10]. Aceste metode reconstituie celulele T, dar supraviețuitorii au frecvent complicații autoimune [5].

Scopul studiului

Evaluarea particularităților clinico-morfologice ale cazurilor de sindrom DiGeorge la copii.

Materiale și metode

Studiul descriptiv retrospectiv a inclus 7 copii care au fost internați la IMSP Institutul Mamei și Copilului în intervalul anilor 1991-2017, iar post-mortem a fost confirmat diagnosticul

de sindrom DiGeorge. Vârsta la care s-a constatat decesul copiilor a variat de la 2 zile până la 5 luni, inclusiv 2 copii au decedat în perioada neonatală precoce la vârsta de 2-3 zile; raportul băieți:fete a cazurilor din studiu a fost de 4:3.

Material de cercetare au servit specimene tisulare prelevate intranecropsic din toate organele interne, inclusiv timus, splină, ganglioni, și encefal. Metodele morfopatologice de cercetare au prevăzut efectuarea necropsiei cu utilizarea morfometriei cu organometrie și macrometrie, precum și studiul histologic în colorația H&E. Probele tisulare erau fixate în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 12 ore, ulterior procesate conform standardului morfopatologic. Examinarea histologică s-a efectuat la microscopia convențională cu utilizarea microscopelor: Micros și Carl Zeiss. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Cercetările morfopatologice, inclusiv cele retrospective s-au efectuat în cadrul Serviciului de Morfopatologie a IMSP IMC în perioada a.a. 1991-2017.

Rezultate și discuții

Copiii cu sindromul DiGeorge frecvent decedază în perioada de nou-născut și sugar, diagnosticul clinic, cu mici excepții, fiind altul decât o imunodeficiență primară. M. L. Markert et. al. [10] menționează, că deși pacienții suportau maladii infecțioase severe, erupții cutanate și limfadenopatii în perioada de nou-născut, doar ulterior la autopsie se depista agenezia timusului. De rând cu modificările imunomorfologice la nivel de timus, restructurări morfologice suportă și organele limfoide periferice. Astfel, în sindromul DiGeorge splina apare cu o depleție limfocitară severă a zonei periarteriale, ultima fiind lărgită și substituită cu hematii hemolizate, iar foliculii limfoizi ai ganglionilor limfatici apăreau uneori cu centre reactive hipertrofiate.

Atât în cazul pacienților cu DGS complet, cât și în cazul celor cu varianta parțială, poate surveni în orice moment un deces prematur din cauza infecțiilor, cauzate de limfopenie, fiind necesar un diagnostic precoce și corecție ulterioară. Pe parcursul anilor au fost încercate două abordări pentru corecția imunodeficienței. Prima este transplantul de celule stem (HSCT), dar din cauza absenței timusului, această abordare poate realiza doar o eliberare în circuit a celulelor T posttimice. Deși sunt descrise cazuri de supraviețuire îndelungată, restabilirea imună este deficitară [13]. Abordarea alternativă este utilizarea transplantului de timus, creând posibilitate de producere a celulelor T naive. Țesutul timic postnatal este disponibil imediat deoarece este colectat de la sugari care suferă o intervenție chirurgicală pe cord deschis [11].

Sindromul DiGeorge în cadrul studiului morfopatologic se caracteriza prin agenezia timusului și a glandelor paratiroide sau, mai rar, prin hipoplazie severă a timusului. Histologic, speciamele prelevate din loja timusului, erau constituite din țesut conjunctiv și adipos (fig. 1). Uneori, doar microscopic, se determinau structuri timice înglobate în țesut conjunctiv lax, prezentate prin mici și neînsemnate insulițe de țesut reticulo-epitelial cu tulburări severe ale histogenezei, manifestate prin lipsa corpusculilor epiteliali Hassall și a segregării cortico-medulare. Numărul de limfocite era redus esențial (fig. 2).

Țesuturile limfoide periferice, în special splina și ganglionii limfatici, erau dezvoltate obișnuit, însă în zonele timodependente se observa depleție severă limfocitară, prezentând un tablou morfologic cu totul deosebit, când zona periarterială a foliculului lienal este totalmente lipsită de limfocite (fig. 3).

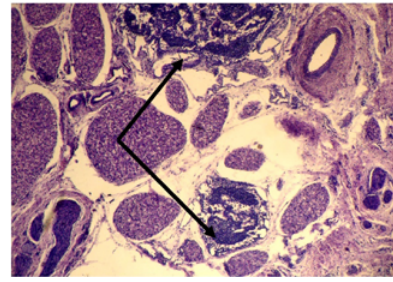


Fig. 1. Sindromul DiGeorge. Țesut timic rudimentar înglobat în țesut adipos brun, în loja timusului (săgeată). Colorare H&E. $\times 50$

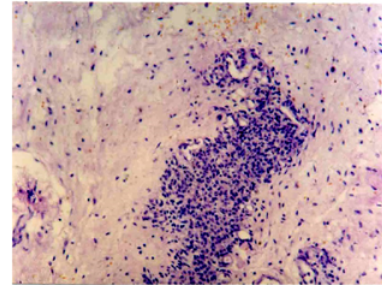


Fig. 2. Sindromul DiGeorge. Prezența unei insulițe de țesut timic displazic, fără segregare cortico-medulară cu delimitare ștearsă de țesutul conjunctiv lax adiacent. Numărul de limfocite e redus esențial, persistând doar în mici grupuri de câte 2-3. Vascularizație accentuată circumscrisă insuliței. Colorație H&E. $\times 100$

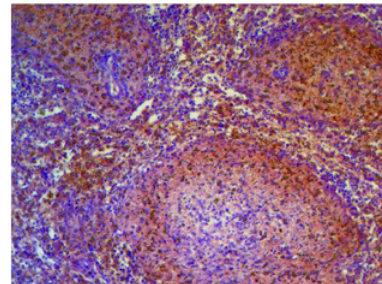


Fig. 3. Splina în sindromul DiGeorge. Depleție totală de limfocite în zona timodependentă a foliculilor limfoizi lienali, hemoragii intrafoliculare periarteriale, hemoliză. Colorație H&E. $\times 100$

În același timp, de rând cu modificările severe ale sistemului imun, la acești copii s-au stabilit diverse stigme de disembrioneneză, cum ar fi pavilioane auriculare jos inserate, hipotelorism sau hipertelorism, micrognatie, boltă palatină înaltă, palatoschizis, nas în formă de șa, etc., precum și diverse malformații congenitale [4]. Studiul efectuat a relevat că ponderea majoră, în cadrul malformațiilor congenitale, revine diferitelor forme ale malformațiilor sistemului cardiovascular, cele mai frecvente fiind defectele septului interventricular și a arcului aortei.

Prezentare de caz

Pacienta G. în vârstă de 3 luni și 7 zile, este spitalizată în stare gravă în IMSP IMC, decedând în primele 2 zile de spitalizare. Investigația morfopatologică a stabilit următorul diagnostic principal constituit din două patologii asociate și complicații:

I afecțiuni: D 82.1 Imunodeficiență congenitală (sindromul DiGeorge): agenezia timusului și paratiroidelor, depleție limfocitară paracorticală limfonodulară și foliculară gastro-intestinală și lienală cu absența zonelor T-dependente (fig. 4, 5), stigme de disembrioneneză: hipotelorism moderat, deformarea pavilioanelor auriculare, micrognatie ușoară; malnutriție.

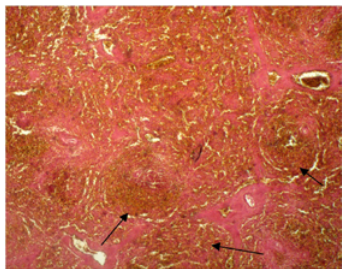


Fig. 4. Splina – Deplețiune marcantă limfocitară din pulpa și structurile foliculare, inclusiv paratrabeculare: umbre de folicul cu aspecte ale persistării zonei T - dependente peri-arteriale și hemoragie Colorația H&E. × 25.

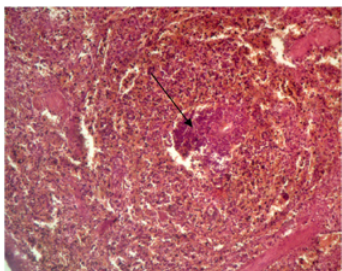


Fig. 5. Splina – Folliculi lienal cu deplețiune marcantă – absența zonei de mantie B - celular dependente, umbre de reziduuri ale zonei T – celular dependente (săgeată) diminuate peri-arterial Colorația H&E. × 25.

II afecțiuni: J 17.1 Bronhopneumonie virotico-bacteriană polisegmentară leucocitară microfocal distructivă lobară inferioară bilaterală cu bronșită muculo-purulentă obturativă (fig. 6), în pneumonită citomegalovirotică (CMV) (fig. 7) a lobului superior pe dreapta S1-S2 cu tromboză vasculară și hemosiderofagie (B 25), pleurezie exsudativ-fibrinoasă bilaterală.

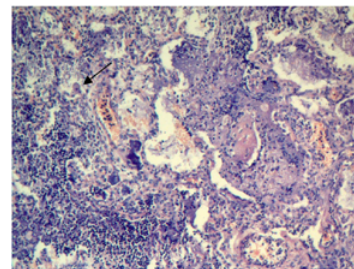


Fig. 6. Pulmon – pneumonie leucocitar-fibrinoasă microfocal distructivă, celule unice CMV. Colorația H&E. × 25

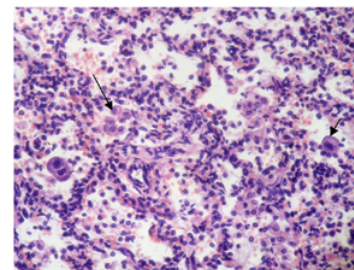


Fig. 7. Pulmon – zone de pneumonie segmentară interstițială cu alveolită CMV în diverse stadii. Colorația H&E. × 100

Complicații: I96.0. Insuficiență cardio-pulmonară: FOP-0,4cm, hidropizia cavităților seroase, hepatomegalie congestivă de stază, ascită, peritonită fibrinoasă (100 ml). Emfizem pulmonar interstițial cu pneumo-mediastinum. Encefalopatie discirculatorie: edem, ischemie focală cerebrală cu tumefacție (comă-clinic). Septicemie: leucocitoză intravasculară, sindromul SCID: agregatii eritrocitare, hemoragii per diapedezum. SDR tip adult: modificări edemo-hemoragice cu evoluție segmentară în membrane hialine. Sindrom toxico-distrofic poliorganic. Edem pulmonar.

Concluzii

Sindromul DiGeorge este o imunodeficiență primară severă asociată cu hipoplazia glandelor paratiroide, care se manifestă precoce cu infecții generalizate și riscuri majore de deces în perioada neonatală și sugar. Suspectarea, diagnosticul și corecția precoce pot prelungi și îmbunătăți durata vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. ABEER A. BAHAMAT, et al, The evaluation of DiGeorge syndrome gene deletion using molecular cytogenetic techniques, BMC Genomics 2014, 15(Suppl 2):P30 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/S2/P30>
2. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. DiGeorge Syndrome Overview. Accessed at www.aaaai.org/conditions-and-treatments/primary-immunodeficiency-disease/digeorge-syndrome.aspx
3. BASSETT A.S., MCDONALD-MCGINN D.M., DEVRIENDT K., et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2011
4. BUTTS S.C. The facial phenotype of the velo-cardio-facial syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009
5. DAVIES E.G. et al. Thymus Transplantation for Complete DiGeorge Syndrome: European Experience, J Allergy Clin Immunol. 2017, Apr 08
6. ERAWATI V. BAWLE. DiGeorge Syndrome. Medscape, 2017
7. GENNERY A.R., BARGE D., O'SULLIVAN J.J., FLOOD T.J., CANT A.J. (2002) Autoantibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. Arch Dis Child, 1986
8. HARRIS J.M., HAZENBERG M.D., POULIN J.F., et al. Multiparameter evaluation of human thymic function: interpretations and caveats. Clin Immunol, 2005
9. KIMBERLEY A.M. FISH diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. Newborn Infant Nurs Rev. 2008
10. MARKERT M.L., DEVLIN B.H., ALEXIEFF M.J., et al. Review of 54 patients with complete DiGeorge anomaly enrolled in protocols for thymus transplantation: outcome of 44 consecutive transplants. Blood 2007
11. MARKERT, M.L., DEVLIN, B.H., MCCARTHY, E.A. Thymus transplantation. Clin Immunol. 2010;135: 236–246
12. MCDONALD-MCGINN D.M., et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative. Genet. Med. 2001; 3:23–29
13. MCGHEE, S.A., LLORET, M.G., STIEHM, E.R. Immunologic reconstitution in 22q deletion (DiGeorge) syndrome. Immunol Res.2009;45: 37–45
14. MOMMA K. Cardiovascular anomalies associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Cardiol 105, 2010
15. SULLIVAN K.E. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2004