

# Síndrome de Wiskott-Aldrich. Caso clínico

## *Wiskott-Aldrich syndrome. Case report*

Dr. Daniel Pacheco-Rosas<sup>a</sup>, Dr. Alan Pomerantz<sup>b</sup> y Dr. Ruben Blachman-Braun<sup>b</sup>

### RESUMEN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria, con una incidencia de 3,5 a 5,2 por cada millón de recién nacidos masculinos. Se caracteriza por tener un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. En estos pacientes, se ha descrito la tríada clásica de inmunodeficiencia, microtrombocitopenia y eczema. Presentamos un paciente de 5 años de edad, hispanico, con antecedentes de numerosas infecciones desde el primer año de vida. Actualmente, presenta desnutrición crónica, talla baja secundaria y retraso en el desarrollo del lenguaje. Se diagnosticó una mutación poco frecuente del gen asociado al síndrome de Wiskott-Aldrich.

**Palabras clave:** *síndrome de Wiskott-Aldrich, síndromes de inmunodeficiencia, sepsis.*

### ABSTRACT

The Wiskott-Aldrich syndrome is a rare X-linked recessive immunodeficiency, with an estimated incidence of 3.5 to 5.2 cases per million males. It is characterized by immunodeficiency, microthrombocytopenia and eczema. We present a 5-year-old Hispanic male, with a medical history of numerous infectious diseases, compromised health, chronic malnutrition, language delay and failure to thrive. An infrequent mutation in the Wiskott-Aldrich syndrome gene was found.

**Key words:** *Wiskott-Aldrich syndrome, immunologic deficiency syndromes, sepsis.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e137>

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich (*Wiskott-Aldrich syndrome*; WAS, por sus siglas en inglés) es una inmunodeficiencia primaria descrita originalmente en 1937. Tiene una incidencia de 3,5 a 5,2 por cada millón de recién nacidos masculinos y la supervivencia promedio de estos pacientes es de 6,5 años.<sup>1</sup> El WAS se caracteriza por tener una herencia recesiva ligada al cromosoma X.

a. Servicio de Infectología Pediátrica. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal, México.

b. Médico Interno de Pregrado. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México, México.

### Correspondencia:

Dr. Ruben Blachman-Braun: [rubenblach@gmail.com](mailto:rubenblach@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2014

Aceptado: 26-11-2014

El espectro clínico del WAS es variable, aunque se ha considerado que un tercio de los pacientes comienzan a temprana edad con la tríada clásica de inmunodeficiencia, microtrombocitopenia y eczema.<sup>2,3</sup>

Se comunica un caso de un paciente con WAS, en una población poco reportada y con una mutación infrecuente.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino hispanico de 5 años de edad, el cual presentó, durante el primer año de vida, alergia a las proteínas de la leche, íleo metabólico secundario a un desequilibrio hidroelectrolítico adjudicado a un cuadro emético, endocarditis bacteriana secundaria a la colocación de un catéter venoso central, otitis media por *Pseudomonas aeruginosa*, bronquitis y dermatitis atópica. A los dos años, después de un cuadro clínico de abdomen agudo, se le realizó apendicetomía y resección intestinal con anastomosis término-terminal. Durante este período, se observó que el volumen plaquetario del paciente oscilaba entre 3,4 y 4,4 fl, y, al analizar los diferentes subgrupos de inmunoglobulinas, se observó que IgM e IgG se encontraban disminuidas y tanto IgA como IgE se encontraban elevadas. Se consideró, dentro del diagnóstico diferencial, una inmunodeficiencia congénita o un síndrome de falla medular. Sin embargo, la presencia de microtrombocitopenia, infecciones recurrentes y eczema hizo que, en ese momento, el diagnóstico de WAS pareciera el más adecuado. Consecutivamente, se comenzó un tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, el cual ha sido utilizado de forma indefinida.

A los 3 años, presentó un cuadro disentérico, asociado a una enteropatía, trombocitopenia autoinmune y otitis crónica supurativa secundaria a *Mycobacterium tuberculosis*. Posteriormente, se realizó una panendoscopia, en la que se reportó esofagitis leve, incompetencia hiatal y pancolitis ulcerativa, por lo que se realizó funduplicatura. Durante este período, se confirmó el diagnóstico de este síndrome mediante la secuenciación de una mutación poco frecuente del gen WAS: Q2303X (codón de detención prematura en el

exón 7, que produjo una proteína no funcional). Al contar con el diagnóstico de certeza, se consideró al paciente como potencial receptor de trasplantes de células hematopoyéticas, hecho que se descartó por las comorbilidades, principalmente de carácter infeccioso, presentadas por el paciente.

A los cuatro años, el paciente presentó un cuadro de otitis media crónica y colitis inflamatoria. El estudio patológico reveló infiltrado de células inflamatorias a expensas de neutrófilos y eosinófilos. Posteriormente, padeció sepsis y se detectó un absceso pélvico. Al poco tiempo, apareció una fístula enterocutánea; a las pocas semanas, presentó fiebre y bacteriemia, incremento de gasto fecal y salida de material purulento por la fístula. Días después, el cuadro mejoró y el paciente logró ser estabilizado. Actualmente, la condición del paciente es delicada, con crecimiento alterado por desnutrición crónica, talla baja y retraso en el desarrollo del lenguaje.

El paciente fue evaluado por el Departamento de Salud Mental, debido a la presencia de llanto excesivo, tristeza, insomnio y preocupación. El equipo de salud mental diagnosticó trastorno adaptativo con sintomatología ansiosa, y se encuentra en tratamiento con psicoterapia.

## DISCUSIÓN

El gen asociado al WAS se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en la posición 11.23-11.22. Consta de 12 exones que codifican a una proteína de 502 aminoácidos, conocida como la proteína del WAS (WASp). Esta se expresa en células de la línea hematopoyética no eritrocitaria, timo y bazo. La WASp es fundamental para la respuesta de los linfocitos T, producción de plaquetas, regulación de la apoptosis linfocitaria y función normal de las inmunoglobulinas.<sup>1-5</sup>

Aproximadamente 300 diferentes mutaciones se han encontrado en el gen WAS, de las cuales la mayoría son mutaciones con cambio de sentido y agrupadas de manera más regular en los primeros 4 exones, así como en los exones 7 y 10.<sup>6-9</sup> Es importante destacar que el paciente descrito tiene un tipo de mutación infrecuente, debido a que es una mutación sin sentido.

La sospecha clínica de este síndrome requiere una gran habilidad clínica y conocimiento de los fenotipos asociados a la mutación del gen WAS. Se han descrito cuatro fenotipos: 1) WAS, el fenotipo más grave, en el que se presenta la tríada clásica de microtrombocitopenia, eczema y susceptibilidad a las infecciones, así como

un mayor riesgo para padecer enfermedades autoinmunes y malignidades del sistema linfático. Este fenotipo generalmente es causado por la ausencia de la expresión de la WASp o por la presencia de una proteína truncada; 2) trombocitopenia ligada al X, manifestada con microtrombocitopenia e infrecuentemente eczema, inmunodeficiencia, autoinmunidad y malignidad. Este fenotipo generalmente está adjudicado a una menor expresión de la WASp; 3) neutropenia ligada al cromosoma X, manifestada únicamente con inmunodeficiencia, y suele presentar una mutación de ganancia de función en el gen WAS; 4) trombocitopenia ligada al X intermitente, en la que se observan plaquetas pequeñas con o sin trombocitopenia y, en ocasiones, inmunodeficiencia.<sup>4-6,10</sup>

Las manifestaciones clínicas que sugieren la presencia de WAS pueden presentarse desde el nacimiento e incluyen Petequias, lesiones purpúricas y diarrea con presencia de sangre. Una orientación para el diagnóstico temprano de esta patología es la presencia de sangrado excesivo después de un evento quirúrgico, así como eczema. La presencia de microtrombocitopenia es el desorden más comúnmente encontrado al momento del diagnóstico y las infecciones observadas con más frecuencia son otitis media mucosa, neumonías bacterianas e infecciones de la piel.<sup>5</sup>

El abordaje diagnóstico del WAS incluye una biometría hemática con frotis de sangre periférica, subpoblaciones linfocitarias, citometría de flujo con la adición de anticuerpos anti-WASp y secuenciación del gen WAS. Es importante realizar la secuenciación del gen, ya que la citometría de flujo podría pasar por alto a pacientes con expresión mutada de la WASp. Además, la secuenciación del gen podría determinar la gravedad del fenotipo, ya que se ha observado que, en estos pacientes, existe una asociación entre el genotipo y fenotipo.<sup>5-8,11</sup>

El tratamiento debe ser enfocado a cada proceso aislado que padezca el paciente (transfusión plaquetaria para la prevención de hemorragias, el uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con deficiencia de anticuerpos, el uso de rituximab en pacientes con citopenias autoinmunes, etc.). Por el aspecto psicológico, debe estar involucrado el personal de salud mental. Sin embargo, el enfoque terapéutico debe estar encaminado al tratamiento curativo. Actualmente, el más recurrido es el trasplante de médula ósea.<sup>5</sup> Se ha

recomendado que este provenga de un donador relacionado, con la utilización de un régimen mieloablatoivo a base de busulfan, ciclofosfamida y globulina antitímocito. En menores de 5 años, se ha observado que la utilización de un donador no relacionado tiene resultados similares en cuanto a la mortalidad (aunque no así en cuanto a las morbilidades relacionadas con el trasplante).<sup>5,9</sup>

En pacientes con comorbilidades e infecciones subyacentes, se puede utilizar un régimen mieloablatoivo de intensidad reducida. También, se puede considerar otra fuente de células madres, como son las de cordón umbilical y las de sangre periférica, aunque en estas existe un mayor riesgo de enfermedad de injerto contra huésped.<sup>4</sup>

En casos en los que no se puede ofrecer un trasplante alogénico de médula ósea, los trasplantes autólogos de médula ósea genéticamente modificados, a través de algunos tipos de retrovirus (ej., lentivirus), los cuales son utilizados como vectores, parecen ser prometedores y se espera que, en un futuro, sean utilizados rutinariamente en el tratamiento del WAS y otras inmunodeficiencias de origen genético.<sup>4,12</sup>

Desafortunadamente, el pronóstico del paciente es desalentador. En este momento, no contamos con un donador compatible y, pese a que se intentó ingresar al paciente a un protocolo de trasplante alogénico de médula ósea genéticamente modificada, este no cumplió los requerimientos de inclusión debido a las morbilidades subyacentes, entre las que se destacan su estado nutricional e infecciones subyacentes.

## CONCLUSIÓN

Se presenta un niño con WAS con una mutación infrecuente y fenotipo grave, en el que

la presencia de múltiples comorbilidades no ha permitido un tratamiento curativo con trasplante de células hematopoyéticas o la inclusión de este a un protocolo que permitiera la utilización de un trasplante alogénico de médula ósea genéticamente modificada. ■

## REFERENCIAS

1. Baptista-González H, Álvarez-Amaya C. Evolución clínica en dos pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich. *Gac Med Mex* 2005;141(1):47-51.
2. Lee EK, Eem YJ, Chung NG, Kim MS, et al. A case of familial X-linked thrombocytopenia with a novel WAS gene mutation. *Korean J Pediatr* 2013;56(6):265-8.
3. Park SK, Kim CS, Song DK, Kim JY, et al. A familial case of Wiskott-Aldrich Syndrome with a hotspot mutation in exon 2 of the WAS Gene. *J Korean Med Sci* 2007;22(6):998-1001.
4. Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014;7:55-66.
5. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(1 Suppl):84-90.
6. Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int* 2012;61(2):183-9.
7. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103(2):456-64.
8. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004;104(13):4010-9.
9. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:26-43.
10. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15(1):30-6.
11. Galy A, Thrasher AJ. Gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(6):545-50.
12. Park JY, Kob M, Prodeus AP, Rosen FS, et al. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):104-10.