

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Ruth Fúnes, Virna Rivas*, Dr. José Antonio Samrax

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X que afecta a las células de linaje hematopoyético. En su forma clásica, el WAS tiene un patrón de síntomas característico que incluye: trombo-citopenia congénita, una inmunosupresión mixta primaria y eczema crónico. Así mismo los pacientes tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades linfoproliferativas malignas (1).

El síndrome fue descrito inicialmente por el doctor Alfred Wiskott en 1937 en tres hermanos que presentaban trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes de oído.

Diecisiete años después el Dr. Robert Aldrich demostró que este Síndrome se heredaba como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X.

En 1960 se identificaron las características de la inmunodeficiencia subyacente y el Síndrome se añadió a la lista de inmunodeficiencias primarias (2).

Epidemiología

Es un síndrome poco frecuente, se presenta en 2 - 4 casos por cada millón de recién nacidos masculinos (3).

El sexo femenino no se ve afectado pero es portador

del gen alterado heredándolo solamente a sus hijos varones (4).

Etiología

El WAS se hereda como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X cuyo gen anormal ha sido localizado en la región p 11.22- p 11.23 (2); este gen anormal afecta a la proteína que ahora se conoce como proteína del síndrome de Wiskott Aldrich (WASp) que contiene 501 aminoácidos y cuya expresión está limitada a las células de linaje hematopoyético.

La función exacta de esta proteína no está completamente dilucidada, pero al parecer funciona como puente entre la señalización y el movimiento de los filamentos de actina en el citoesqueleto de las células hematopoyéticas (en especial linfocitos T, linfocitos B y plaquetas) (5).

Usualmente los hijos varones son los afectados con las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X ya que éstos solamente poseen un cromosoma X, por lo que un solo gen WAS alterado en dicho cromosoma causará el síndrome (6).

Fisiopatología

La alteración genética produce una inactivación de la WASp que se expresa en todas las células de la línea hematopoyética e interviene en la transmisión de señales desde los receptores de superficie al

* Estudiante de Sexto año de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

× Profesor Titular, Depto. de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

citoesqueleto, lo cual se traduce en defectos de la motilidad de las células inmunes, especialmente en las células dendríticas y los neutrófilos así como en los linfocitos B y T, defectos de fagocitosis, alteraciones en la activación celular, así como la regulación de la apoptosis linfocitaria. Hechos que explican la inmunodeficiencia mixta (7, 8).

A diferencia de la trombocitopenia, que se presenta desde el nacimiento, las manifestaciones inmunológicas son progresivas, con una disminución en el número de linfocitos T (particularmente en las células CD4) y una producción deficiente de anticuerpos.

La WASp también se encuentra involucrada en la formación de las plaquetas, en el mantenimiento de la integridad de las mismas en la circulación, y de la agregación plaquetaria en sitios de lesión tisular (9).

De igual forma son afectados los mastocitos ya que la inactivación de la WASp produce defectos en el citoesqueleto de los mastocitos dando como resultado una aumentada degranulación y la producción de citoquinas (10).

Manifestaciones clínicas:

Hemorragias

Estos pacientes presentan petequias y hematomas en un 78% según estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica por Sullivan KE realizado en 1994.

Así mismo la trombocitopenia severa produce sangrados gastrointestinales abundantes especialmente durante la infancia siendo esta una de las principales causas de muerte (8).

Infecciones recurrentes

Entre las infecciones frecuentes que presentan los pacientes incluye: otitis media, sinusitis y neumonía.

Las infecciones más graves, como la sepsis o la meningitis son menos frecuentes (12). La piel también puede sufrir infecciones bacterianas como consecuencia del rascado intenso de zonas afectada por eczema el cual se puede complicar con una infección secundaria como la celulitis o abscesos (11).

Eczema

El eczema predomina como un dato clínico cardinal en 80 % de los pacientes. Rara vez aparece desde el nacimiento, y frecuentemente inicia en el primer año de la vida (3). Es más intenso en los meses calurosos del año y debido al prurito las lesiones se infectan de manera secundaria.

En los bebés, el eczema puede aparecer como eccema grave en la zona del pañal, o presentarse de forma generalizada, afectando todo el cuerpo (11).

En niños mayores, el eczema puede limitarse a los pliegues formados en la parte frontal del codo, alrededor de la muñeca y del cuello, y detrás de las rodillas; o también puede afectar a gran parte de la superficie total de la piel.

Enfermedades linfoproliferativas

Puede ocurrir en el 13% de los pacientes con WAS. La mayoría de ellos afectan a los linfocitos B y dan lugar a linfomas y leucemia (13).

Dada la baja incidencia del WAS, el siguiente caso permite actualizar el abordaje y tratamiento de un paciente pediátrico con inmunodeficiencia mixta primaria de origen genético.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente pediátrico masculino, de 10 meses de edad, mestizo, procedente de Tegucigalpa, Francisco Morazán, que ingreso a la Sala de Lactantes del Hos-

pital Materno Infantil el 16 Octubre 2008 por presentar cuadro de Diarrea aguda con sangre (Disentería). Tenía un antecedente neonatal de eczema crónico; antecedentes de infecciones a repetición caracterizadas por una otitis media y cuadro diarreico previo a su ingreso.

Los datos laboratoriales demostraron una trombocitopenia de 49,000 plaquetas que fue confirmado con el hallazgo de plaquetas pequeñas al Frotis de sangre periférica.

Se le realizó pruebas inmunológicas encontrándose una IgM ligeramente disminuida, IgG normal, IgA elevada e IgE sumamente elevada (1,489 UI/ml; V.N.: hasta 10 UI/ml). Se realizó un conteo de Linfocitos CD4 el cual demostró un valor disminuido para su edad con 1,140 cel/mm³.

Luego de presentar purpura trombocitopenica se decide investigar el caso como un posible WAS por su probable asociación con infecciones frecuentes y eczema crónico.

En Noviembre 2008 reingresó por presentar Neumonía Basal Bilateral y un reingreso posterior por presentar equimosis de pie derecho secundario a trauma; persistiendo su trombocitopenia.

Al examen físico se encontró lactante menor con peso: 6.4 kg, talla: 65 cm y perímetro cefálico: 44 cm; con percentiles de P/E: < 5, T/E: < 5, P. cefálico: 25, P/T: 25. La exploración de cabeza presentó áreas de descamación en zona de la fontanela anterior por rascado crónico y lesiones eritematosas en área occipital.

A nivel de tronco se observó máculas hiperpigmentadas generalizadas residuales secundarias a eczema anterior. y placas eritematoescamosas en pliegue umbilical, axilares, poplíteo e inguinal y área del pañal.

Este paciente en relación a su clínica, evolución y datos laboratoriales cumple con las características de Síndrome de Wiskott Aldrich por lo cual se hace el diagnóstico del mismo.

En conclusión este caso con una incidencia mundial extremadamente baja, nos deja aprendizaje ya que revela que en nuestra población existe todo tipo de patología inmunológica primaria y que ser diagnosticada va a depender de la acuciosidad e interés médico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio citogenético, a través de una técnica de metilación llamada RFLP (de las siglas en inglés *linkage analysis using restriction fragment length polymorphisms*) la cual utilizando marcadores detecta los genes inactivos en el cromosoma X con una sensibilidad del 90% y se utiliza como análisis primario en países industrializados tanto en el diagnóstico prenatal, así como en aquellos casos en los que existe la sospecha y poder realizar una intervención temprana para mejorar la calidad de vida de estos pacientes (14).

Confirmación Mediante Estudios de Laboratorio

Recuento de niveles de inmuno-globulina en suero

Comprende la medición cuantitativa de los niveles séricos de todos los tipos de inmunoglobulina (inmunoglobulina G [IgG] normal pero defec-tuosa, inmunoglobulina E [IgE] e inmuno-globulina A [IgA] aumentadas, inmunoglobulina M [IgM] disminuida).

Examen funcional de los componentes del sistema inmune humoral y celular

- Examen de la función humoral midiendo la habilidad del paciente de crear anticuerpos en respuesta a una vacuna estándar de antígenos

polisacáridos o proteicos, (ejemplo la vacuna contra el neumococo, toxoide tetánico) usando títulos de anticuerpos pre inmunización y post inmunización

- Medición de la función celular mediante el análisis de la respuesta proliferativa linfocítica con la reacción a una batería de test en la piel con la hipersensibilidad retardada tipo IV la cual consiste en antígenos de tipo trichophytum y toxoide.
- Los pacientes con WAS presentan una respuesta defectuosa contra vacunas de polisacáridos, así como la respuesta de los antígenos proteicos y la proliferación linfocítica puede ser defectuosa.

Conteo completo de células sanguíneas

Exámenes que provean información morfológica y cuantitativa de los elementos celulares sanguíneos especialmente de las plaquetas y los linfocitos ya que en los pacientes con WAS se encuentran disminuidos y se observa trombocitopenia así como microplaquetas, usualmente el número de linfocitos B es normal pero presentan una respuesta defectuosa (11).

TRATAMIENTO

El progreso en el campo de la nutrición y de las terapias antimicrobianas, el uso profiláctico de la terapia substitutiva con inmunoglobulinas y el trasplante de médula ósea han mejorado significativamente la esperanza de vida de los pacientes con WAS.

Aproximadamente 25% de los pacientes con WAS mueren de complicaciones debido a hemorragias, por lo que el manejo de la trombocitopenia es un punto importante del tratamiento (15).

Las transfusiones de plaquetas se deben utilizar en aquellos casos con hemorragias severas.

Se ha establecido que la esplenectomía aumenta el número y tamaño de las plaquetas y por lo tanto reducen las complicaciones por hemorragias. Desafortunadamente estos beneficios se acompañan de un mayor riesgo de infecciones oportunistas especialmente a sepsis y meningitis causada por bacterias encapsuladas como *S pneumoneae* o *H influenzae*.

Dada la mayor pérdida de sangre, es frecuente la anemia con deficiencia de hierro y a menudo es necesario administrar un suplemento de hierro (3).

En el tratamiento de la inmunodeficiencia usualmente se utiliza una terapia profiláctica con inmunoglobulinas así mismo se puede implementar una terapia antibiótica oral para la prevención de infecciones bacterianas, sin embargo se debe mantener una vigilancia para detectar los síntomas tempranos de infección, para diagnosticar cuidadosamente las posibles infecciones bacterianas, víricas o fúngicas para determinar el tratamiento antimicrobiano oportuno (4).

El tratamiento del eczema consiste en la aplicación de crema hidratante varias veces al día. La aplicación moderada de esteroides tópicos en las áreas con inflamación crónica puede ser de ayuda, pero no deben utilizarse en exceso. No se debe aplicar en la cara esteroides tópicos fuertes (9).

Trasplante de médula ósea

Un tratamiento que ha mostrado excelentes resultados es el trasplante de médula ósea o el trasplante de células madre extraídas del cordón umbilical, produciendo un 90% de curación; de modo que la búsqueda de un donante compatible de HLA debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico del WAS (1).

PRONÓSTICO

Hace tres décadas, el Síndrome de Wiskott-Aldrich era una de las inmunodeficiencias primarias más graves, cuya esperanza de vida era sólo entre 2 y 3 años. Aunque sigue siendo una enfermedad grave con complicaciones que pueden poner la vida en peligro, muchos varones afectados pasan la pubertad e incluso pueden llegar a la edad de 25 años cuando se realiza un trasplante HLA compatible, una esplenectomía, y un tratamiento oportuno a las complicaciones que presenta este síndrome (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan, K. International Handbook of primary immunodeficiency. Rev IPOPI [Internet] abr. 2005, 13(5): [consultado el 8 de diciembre 2008] Disponible en : <http://www.ipopi.org>.
2. Saint Basile, G. Wiskott-Aldrich Syndrome. Rev orphanet encyclopedia [Internet] may 2003, [citado 08 de diciembre 2008] 4(6) Disponible en: <http://www.orphanet/data/patho/GB/uk-wiskott.pdf>
3. Baptista-González, H; Alvarez-Amaya, C. Evolución clínica en dos pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich. Gac Méd Méx 2005; 141(1):47-51.
4. Orange J, Stone K. The Wiskott - Aldrich syndrome. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 61 (2004); 61(4)
5. Binks, M, Jones, F. Intrinsic dendritic cell abnormalities in Wiskott-Aldrich syndrome. Eur. J. Immunol. 1998. 28: 3259-3267
6. Belohradsky, H. Das Wiskott-Aldrich Syndrom. Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München. 2007 ;27(3).
7. Wietstruck, A, Zúñiga P, Talesnik E. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich. Rev Méd Chile 2007; 135: 917-923.
8. Mackay R, Rosen F. Primary immunodeficiency disease. NEJM [Internet] jun. 2000, [consultado el 1 de diciembre del 2008] 343(18):1703-12. Disponible en: <http://www.nejm.org>.
9. Thrasher A, Siobhan B. Wiskott-Aldrich Syndrome: A Disorder of Haematopoietic Cytoskeletal Regulation. Microscopy Research And Technique Uk [Internet] 2001 [consultado el 2 de diciembre del 2008] 47:107-113 . Disponible en : <http://www.interscience.wiley.com>
10. Siminovitch, K; Prenatal diagnosis and genetic analysis of Wiskott-Aldrich syndrome Prenat Diagn [Internet] 2003. [consultado el 2 de diciembre del 2008] 23:1014-1016 Disponible en: <http://www.interscience.wiley.com>
11. Dibeern, D. Wiskott - Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol. [Internet] Apr 2006; [consultado el 8 de diciembre del 2008] 117(4):725-38. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/137015-overview>
12. Oleastro M, Rosenzweig, L. Inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X. Arch. Arg. Pediatr. 2003; 96: 191
13. Gutiérrez F, Patiño C. Guía de diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. Universities Scientiarum rev med Bogotá; 11(2):5-21.
14. Reyes, E. Reporte de un caso de Hipereosinofilia. J Investig Allergol Clin Immunol México 2008; 18(2): 131-135.
15. Stewart DM, Treiber-Held S, Kurman CC, Facchetti F, Notarangelo LD, Nelson DL. 1996. Studies of the expression of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. J Clin Invest. 97:2627-2634.