

Paciente con diagnóstico de Wiskott Aldrich y presencia de una nueva mutación

Patient diagnosed with Wiskott Aldrich and presence of a new mutation

Luis Fabricio Cedeño Velez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9888-0007>

Eduardo Josué Milian Hernández² <https://orcid.org/0000-0001-6157-9202>

Jazmín Beatríz Anzules Guerra^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2789-5831>

Ingebord Veliz Zevallos² <https://orcid.org/0000-0001-7693-6604>

¹Hospital Oncológico “Dr. Julio Villacreses Colmont”, SOLCA. Manabí, Ecuador.

²Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Manabí, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: mmmin1@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Wiskott-Aldrich, es una inmunodeficiencia primaria, poco frecuente heredada de forma recesiva ligado al cromosoma X. Está asociado a fenotipos clínicos variables que se correlacionan con el tipo de mutación presente en la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

Objetivo: Examinar el caso de un paciente con diagnóstico de Wiskott Aldrich y presencia de una mutación no descrita anteriormente.

Presentación del caso: Paciente masculino cuya sintomatología se inició a los tres meses de edad, con infecciones respiratorias recurrentes, lesiones purpúricas hemorrágicas tipo equimosis, eccema y plaquetopenia. El diagnóstico se confirmó al año de inicio de los síntomas con la detección de una mutación no descrita anteriormente, ubicada en el codón 88 de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (p. Y88X; c.264C>G), asociada a una variante clásica.

Conclusiones: La identificación temprana, diagnóstico y estratificación del fenotipo, es esencial para reducir los eventos desfavorables y complicaciones de la afección. El estudio genético es el

medio de confirmación diagnóstica definitivo para el síndrome, lo que permite aplicar el protocolo terapéutico más adecuado para este tipo de inmunodeficiencia.

Palabras clave: síndrome de Wiskott-Aldrich; trombocitopenia; púrpuras; proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich; cromosoma X; mutación.

ABSTRACT

Introduction: Wiskott Aldrich syndrome is a primary immunodeficiency, rarely inherited in a recessive way and linked to the X chromosome. It is associated with variable clinical phenotypes that correlate with the type of mutation present in the Wiskott Aldrich syndrome protein.

Objective: Examine the case of a patient diagnosed with Wiskott Aldrich and presence of a mutation not described above.

Case presentation: Male patient whose symptoms began at three months of age, with recurrent respiratory infections, purpuric hemorrhagic lesions such as ecchymosis, eczema and plateletopenia. The diagnosis was confirmed one year of after the symptoms onset with the detection of a mutation not previously described, located in codon 88 of the Wiskott Aldrich syndrome protein (p. Y88X; c.264C>G), associated with a classical variant.

Conclusions: Early identification, diagnosis and stratification of the phenotype is essential to reduce unfavorable events and complications of the condition. The genetic study is the mean of definitive diagnostic confirmation for the syndrome, which allows to apply the most appropriate therapeutic protocol for this type of immunodeficiency.

Keywords: Wiskott Aldrich syndrome; thrombocytopenia; purple; Wiskott Aldrich syndrome protein; X chromosome; mutation.

Recibido: 13/08/2021

Aceptado: 05/12/2021

Introducción

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria recesiva, que se hereda por un patrón ligado al cromosoma X, rara, con fenotipos clínicos variables que se correlacionan con el tipo de mutaciones en la proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), que se caracteriza clínicamente por la triada: trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia.

La severidad de este síndrome es variable, cursa con alteraciones de las células B, que pueden ser detectadas y clasificadas por las diferencias inmunohistológicas. Estas células B pueden estar en cantidades normales o moderadamente disminuidas, las concentraciones séricas de inmunoglobulina G (IgG) son generalmente normales, las de inmunoglobulina M (IgM) están moderadamente disminuidas y con frecuencia, se incrementan las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina E (IgE).⁽¹⁾

El síndrome, fue descrito originalmente por *Wiskott* en 1937, en dos varones de una misma familia alemana con antecedentes de púrpura trombocitopénica crónica, eccema e infecciones recurrentes, en 1954, *Aldrich*, en los EE. UU. informa de una familia con la tríada característica y el rasgo de transmisión ligado al cromosoma X.⁽²⁾

Se plantea que la incidencia es de 1-4 casos por 1 millón de nacimientos en masculinos vivos, con una edad promedio de diagnóstico de 24 meses, en familias sin un miembro de la familia previamente afectado, la prevalencia estimada de la proteína WASP en los EE. UU. es de 1,2 % de los pacientes con defectos inmunológicos primarios identificados.⁽³⁾ En Europa, la incidencia estimada es de 1 en 10⁵ y 1 en 10⁶ casos por nacidos vivos, que representan 3 % de todas las inmunodeficiencias primarias.⁽⁴⁾

El gen responsable de la afección, se encuentra en el brazo corto del cromosoma X en Xp 11.22 – p 11.23, el cual está codificado para la proteína WASP, proteína de 502 aminoácidos implicada en la transducción de señales de los receptores de la superficie celular al citoesqueleto de actina. Su expresión principal es en células hematopoyéticas no eritroides, lo que indica sus funciones esenciales en estas células.⁽⁵⁾ Desde la identificación del gen WAS hace más de 20 años, se han descrito aproximadamente 300 mutaciones diferentes, lo que lleva a un fenotipo clínico muy variado que incluye inmunodeficiencia, síntomas inflamatorios, diátesis hemorrágica, autoinmunidad y potencial maligno.⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, pueden estar presentes desde el nacimiento y en un inicio, consisten en petequias, hematomas, diarrea con sangre y un riesgo elevado de

hemorragia intracraneal durante el parto vaginal, hemorragia posterior a circuncisión, lo cual puede ser una clave para el diagnóstico temprano; es también muy clásico el eccema, la trombocitopenia con plaquetas pequeñas, que propician la aparición de un mayor riesgo para el desarrollo de autoinmunidad y linfomas en estos pacientes.⁽⁷⁾

La presente publicación tiene como objetivo examinar el caso de un paciente con diagnóstico de Wiskott Aldrich con presencia de una mutación no descrita anteriormente.

Presentación del caso

Paciente masculino de 2 años de edad, que no posee antecedentes en su entorno familiar cercano, ni tampoco prenatales, ni posnatales, que desde los 3 meses de edad (13/06/2017) se atiende en consulta externa de pediatría por presentar manifestaciones respiratorias interpretadas como bronquiolitis asociada a lesiones purpúricas hemorrágicas tipo equimosis, localizadas en brazo, tórax, cara y cuello, acompañadas de lesiones eccematosas descamativas en cuero cabelludo en la región frontal, anemia y plaquetopenia, historia de ingresos previos en primera ocasión: por equimosis, eczema y trombocitopenia (15 000-31 000 mg/dl), y neumonía bacteriana. (19/06/2017). Se realiza serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), toxoplasmosis, rubéola, herpes simple (TORCH), y citomegalovirus (CMV) arrojando resultados negativos. Así como una resonancia magnética que indica atrofia e hipoplasia del cuerpo caloso.

En el segundo ingreso (20/01/2018) fue hospitalizado nuevamente por cuadro febril asociado a gastroenteritis bacteriana tratado con cefalosporina de cuarta generación (Cefepime), asociado a trombocitopenia (plaquetas 3 000 UL), y lesiones purpúricas hemorrágicas. Se realizó estudio de citometría de flujo que demostró en sangre periférica una morfología hiper celular, en la cual no se detectó actividad para leucemia aguda o infiltración por linfoma no Hodgkin.

El frotis periférico arrojó los siguientes resultados: microcitosis, poiquilocitosis, eritoblastos, microplaquetas 10 000 UL, (8-9 ml). Neutrofilia con linfocitos reactivos. Estudios ecográficos abdominal: normales. El estudio coproparasitario de flora bacteriana muestra: Gram (bacilos grampositivos: 10, gramnegativos: 60, coco grampositivo: 30, heces: pH 8,0; sangre oculta: negativo, levadura de hongo: +, leucocitos 8-10 por campo, linfocitos en heces: 6, eosinófilos: 0,

segmentados: 2. Una vez obtenida la resolución de todas las manifestaciones gastrointestinales se le permitió su egreso sin complicaciones (26/01/2018).

El tercer ingreso 17/06/2018, se produjo por fiebre de 38,3 °C asociado a múltiples abscesos cutáneos específicamente a nivel de temporal derecho y hematoma supraclavicular derecho asociado a cifras de plaquetas de 19 000 UL, más adenopatía retroauricular con diagnóstico de abscesos cutáneos múltiples en región temporal derecha, fue tratado con antibioterapia de tipo cefadroxilo con evolución satisfactoria y sin complicaciones por lo que se le da el alta (25/06/2018). El estudio de inmunoglobulinas presenta; IgG: 1779 mg/dl, (453-916), IgA: 200 mg/dl (20-100), IgM: 94 mg/dl, IgE: 1245,9 mg/dl.

El 30 de julio del 2018, se obtuvieron los resultados del estudio molecular por la técnica de Fish (hibridación fluorescente *in situ*) que determinó el síndrome, por medio de la detección de una homocigosis en el gen WAS (NM - 000377): c. 264C ≥ G (p. Y88X)45.

Al examen físico se observó mucosas con presencia de palidez cutánea marcada, respiratorio, cardiovascular y abdomen sin alteraciones, presencia de signos de retraso del desarrollo psicomotor, peso y talla baja para la edad, actualmente tiene un absceso localizado en región axilar derecha en espera de ingreso para drenaje. Actualmente el paciente se encuentra estable con plaquetas en 22 000, hemoglobina 10,5mg/dl, bajo las recomendaciones terapéuticas como la profilaxis para neumocitis jirovenci, corticoides tópicos, soporte transfusional si lo requiere, inmunoglobulina secuencial cada 3 semanas y a la espera de un donante para someterse a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Discusión

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria bastante compleja ligada al cromosoma X, debido a una mutación en el gen que codifica para la proteína WASP, que se expresa en células hematopoyéticas, participa en la formación del citoesqueleto de las células y, por lo tanto, en su movilidad celular, interacción célula-célula, la regulación inmune, la señalización celular y su citotoxicidad, sus manifestaciones clásicas consisten en la tríada: trombocitopenia con plaquetas pequeñas, infecciones recurrentes y eccema.⁽⁸⁾

En un estudio realizado en Pekín,⁽⁹⁾ en 13 niños afectados del síndrome, de ellos 3 presentaron la forma clásica, y 10 se manifestaron con trombocitopenia ligada a X, la edad de presentación de la entidad fue a los tres meses y su confirmación a los 24 meses, las principales manifestaciones clínicas encontradas fueron el sangrado en piel, eccema e infecciones respiratorias, ninguno de los niños presentó malignidad. Se sabe que los trastornos de la inmunodeficiencia primaria cursan con inmunidad alterada y disregulada, caracterizada por infecciones recurrentes, falta de crecimiento, función defectuosa de las células *natural killer* (NK), con una propensión a la malignidad específicamente linfomas.⁽¹⁰⁾

En el presente caso que presentamos, la sintomatología se inició a los tres meses de edad, siendo las principales manifestaciones clínicas, las infecciones respiratorias recurrentes, lesiones purpúricas hemorrágicas tipo equimosis, eccema y la plaquetopenia, confirmado su diagnóstico al año del inicio de los síntomas, como una variante clásica, pero con una mutación no descrita anteriormente, ubicada en codón 264C ≥ G (p. Y88X) 45.

El gen WASP se asigna a la región Xp 11.22-Xp 11.3.41 y codifica una proteína de 502 aminoácidos que se expresa exclusivamente en las células hematopoyéticas,⁽¹¹⁾ es una proteína multifuncional con la participación clave en la polimerización de la actina, las vías de señalización y el reordenamiento del citoesqueleto, que es crucial para la migración de monocitos, macrófagos a sitios de infección y tejidos inflamados, así también como para la unión y fagocitosis de antígenos, por lo tanto, la deficiencia completa o parcial de WASP conduce al mal funcionamiento de los macrófagos tisulares, la neutropenia y el tamaño pequeño de las plaquetas, causa, por tanto, infecciones repetidas, así como una tendencia al sangrado.⁽⁵⁾

Se plantea que el número de plaquetas bajas⁽¹²⁾ es el sello de la enfermedad, con complicaciones que varían desde petequias hasta hemorragias graves y mortales, la explicación de los cambios en los recuentos plaquetarios se atribuye de acuerdo a experimentos recientes, a una formación defectuosa de las plaquetas a partir de células madres pluripotentes inducidas de un paciente afecto de la enfermedad, así mismo se plantea que la destrucción periférica acelerada también es responsable de la trombocitopenia.⁽¹³⁾

Las células NK de los pacientes enfermos con el síndrome muestran anomalías como la disminución de la migración, sinapsis inmune desorganizada y reducción de la lisis de la célula diana, siendo estas las responsables de las infecciones, defectos de la autoinmunidad y neoplasias.

Otras investigaciones⁽¹⁴⁾ informan que la función defectuosa de las células T por el timo, es una causa importante de deficiencia inmunológica en estos pacientes, por tanto, la producción tímica defectuosa explica parcialmente la linfopenia de células T, sin embargo, la correlación entre el defecto de la producción tímica y la organización de la actina sigue siendo difícil de establecer. Consideramos que los métodos terapéuticos deben planificarse de acuerdo con la gravedad clínica, la duración, las mutaciones y expresión del WASP; el tratamiento de apoyo consiste en inmunización, gammaglobulina intravenosa, la profilaxis con antibióticos, transfusión de plaquetas y esplenectomía. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una de las opciones terapéuticas curativas,⁽¹⁵⁾ la otra opción potencialmente efectiva, consiste en la terapia génica en aquellos pacientes que no poseen un donante adecuado disponible.⁽¹⁶⁾ Los pacientes que sean portadores de las formas graves de la entidad y que no tengan acceso a estas modalidades terapéuticas, fallecen debido a infecciones, sangrado, tumores malignos y otras complicaciones. Es trascendente y se insiste en ello, en la importancia de sospechar esta entidad ante la presencia de trombocitopenia, (sobre todo si se acompaña de un volumen y tamaño plaquetario reducido), eccemas, e infecciones recidivantes de aparición, en edades tempranas. Concluimos que la identificación temprana, diagnóstico y estratificación del fenotipo, es esencial para reducir los eventos desfavorables y complicaciones de la afección. El estudio genético es el medio de confirmación diagnóstica definitivo para el síndrome, lo que permite aplicar el protocolo terapéutico más adecuado para este tipo de inmunodeficiencia.

Referencias bibliográficas

1. Mayorga AJ, Martínez R, Notarangelo LD, Pai SY, Mayorga LF, Juan M, *et al.* Síndrome de Wiskott-Aldrich. Dificultades diagnósticas y terapéuticas de un paciente con inmunodeficiencia primaria. *Rev Med Hondur.* 2017 [acceso 20/05/2019];85(1-2):27-9. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-1-2-2017-7.pdf>
2. Baptista-González H, Álvarez-Amaya C. Evolución clínica en dos pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich. *Gac Méd Méx.* 2005 [acceso 11/02/2019];141(1):47-51. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000100008&lng=es

3. Buchbinder D, Nugent DJ, Fillipovich A. Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, current management and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55–6. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S58444>
4. Worth A, Thrasher A. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 [acceso 09/05/2019];11(9):1015-32. Disponible en :<https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1062366>
5. Esmailzadeh H, Bordbar M, Dastsooz H, Silawi M, Fard M, Adib A, et al. A novel splice site mutation in WAS gene in patient with Wiskott-Aldrich syndrome and chronic colitis: a case report. *BMC Med Genet.* 2018;19(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0647-0>
6. Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein: Emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1857-66. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201646715>
7. Racca AW, Beck AE, McMillin MJ, Korte FS, Bamshad MJ MJ, Regnier M. The embryonic myosin R672C mutation that underlies Freeman-Sheldon syndrome impairs cross-bridge detachment and cycling in adult skeletal muscle. *Hum Mol Genet.* 2015 [acceso 25/09/2019];24(12):3348-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740846>
8. Cano-De la Vega R, Gómez-Tello H, Espinosa-Padilla S, González-Serrano M. Expresión de WASp por citometría de flujo para el diagnóstico de Wiskott-Aldrich: un método sencillo y rápido actualmente disponible en México. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014 [acceso 25/09/2019];23(2):5-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=54919>
9. Liu C, Chen X-Y, Wu W-Q, An W-B, Chang L-X, Lan Y, et al. Clinical features of Wiskott-Aldrich syndrome: an analysis of 13 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(5):463-7 [Chinese]. DOI: [10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.013](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.05.013)
10. Uppuluri R, Jayaraman D, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan V, Vaidhyanathan L, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Referral Center in India. *Indian Pediatr.* 2018 [acceso 22/05/2019];55(8):661-4. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/aug2018/661.pdf>
11. Zhang J, Shi J, Li X, Shao Y, Liu C, Ge M, et al. The gene mutation analysis of a Wiskott-Aldrich syndrome family with normal mean platelet volume. *Zhonghua XueYe XueZa Zhi.* 2015;36(9):754-8. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.007>

12. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Immunol Res.* 2017 [acceso 20/06/2019];38:13–27. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10875-017-0453-z>
13. Ingrungruenglert P, Amarithnukrowh P, Rungsiwiwut R, Maneesri-le Grand S, Sosothikul D, Suphapeetiporn K, *et al.* Wiskott- Aldrich syndrome iPS cells produce megakaryocytes with defects in cytoskeletal rearrangement and proplatelet formation. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):792-805. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH14-06-0503>
14. Li W, Sun X, Wang J, Zhao Q, Dai R, Wang Y, *et al.* Defective thymic output in WAS patients is associated with abnormal actin organization. *Sci Rep.* 2017;7(1):11978. DOI: [10.1038/s41598-017-12345-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-12345-z)
15. He X, Zou R, Zhang B, You Y, Yang Y, Tian X. Whole Wiskott-Aldrich syndrome protein gene deletion identified by high throughput sequencing. *Mol Med Rep.* 2017;16 (5): 6526-31. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7416>
16. Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, Giannelli S, Dionisio F, Barzaghi F, *et al.* Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol.* 2019;6(5):e239–e253. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30021-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30021-3)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.