

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS DE UN PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA.

*Wiskott - Aldrich syndrome. Therapeutic and Diagnosis Difficulties
in a patient with primary immunodeficiency*

Alvaro J. Mayorga¹, Roxana Martinez², Luigi D. Notarangelo³, Sung-Yun Pai⁴, Luis F. Mayorga⁵,
Manel Juan⁶, Juan I. Arostegui⁷, Jordi Yagüe⁸, Gerardo Ayestas⁹.

¹Especialista en alergia e inmunología, Centro de Neumología y Alergias, San Pedro Sula, Honduras.

²Hematooncóloga Pediatra, Hospital Mario C. Rivas, San Pedro Sula, Honduras.

³Especialista en Alergia e Inmunología, Boston Children's Hospital, Boston, USA.

⁴Especialista en Hematología pediátrica, Boston Children's Hospital, Boston, USA.

⁵Médico Residente de Gastroenterología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

⁶Médico Inmunólogo Clínico, jefe de inmunología clínica, Hospital Clínica, Barcelona, España.

⁷Médico Inmunólogo Clínico, Hospital Clínica, Centro de Diagnóstico Biomédico, Barcelona, España.

⁸Médico Inmunólogo, jefe de diagnóstico biomédico, Hospital Clínica, Barcelona, España

⁹Doctor en Medicina y Cirugía, UNAH-VS, Centro de Neumología y Alergias, San Pedro Sula, Honduras.

RESUMEN. Introducción. Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades de origen genético que implican alteraciones asociadas a la respuesta inmunológica. El infra diagnóstico de estas conlleva al retraso de tratamiento, evitables en gran parte; Entre estas existe el síndrome de Wiskott-Aldrich; es un trastorno raro, ligado al cromosoma X, recesivo, que se caracteriza por trombocitopenia, eczema e inmunodeficiencia donde su tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 10 años, con antecedentes de múltiples hospitalizaciones por procesos infecciosos importantes: neumonías recurrentes, meningitis, diarreas, erupción cutánea generalizada y trombocitopenia de hasta 9,000 mm³. Después de múltiples estudios realizados, se confirma el diagnóstico de síndrome de Wiskott -Aldrich por inmunogenética (mutación del gen WAS) y mediante colaboración médica internacional, se realiza trasplante de médula ósea con posterior resolución de su enfermedad. **DISCUSIÓN:** Las inmunodeficiencias primarias son patologías más comunes de lo que se creía (prevalencia de hasta 1/1200), la evidencia de aparición y su importancia clínica deben ser tomadas en consideración. En este caso de Síndrome de Wiskot-Aldrich en donde el diagnóstico definitivo es inmunogenético, (actualmente el país no cuenta), además de tratamiento inmuno-oncológico adecuado, el paciente pudo sobrevivir y mejorar su calidad de vida gracias a soporte investigativo y terapéutico multinacional. Existen colaboraciones multicéntricas como el consorcio de tratamiento inmunodeficiencias primarias, que tienen como objetivo colaborar activamente en el diagnóstico y tratamiento de estos casos, salvaguardando la vida de estos pacientes y ayudando a comprender estas enfermedades raras.

Palabras clave: Inmunodeficiencia, Eczema, Trombocitopenia, trasplante de Médula ósea.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de casi 200 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunológica.¹

El campo de las inmunodeficiencias ha evolucionado y el número de trastornos reconocidos ha aumentado rápidamente; la creación y difusión de pautas diagnósticas de estos pacientes inmunocomprometidos para poder determinar la enfermedad junto con el manejo de estos trastornos han sido un reto en la actualidad.²

Entre las inmunodeficiencias primarias se encuentra el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), es un trastorno raro, ligado

al cromosoma X, recesivo, con fenotipos clínicos variables que se correlacionan con el tipo de mutaciones en la proteína WAS (WASP), que se caracteriza clínicamente por la triada de trombocitopenia, eczema e inmunodeficiencia.³

El grado de inmunodeficiencia puede ser de variable severidad, donde las diferencias inmunohistológicas marcan la pauta; el número de células B puede ser normal o moderadamente disminuida, los niveles de IgG séricos son generalmente normales, los niveles de IgM son moderadamente disminuidos, y con frecuencia se incrementan los niveles de IgA e IgE. La trombocitopenia es un hallazgo constante en pacientes y el tratamiento debe ser enfocado al padecimiento del paciente (transfusión plaquetaria para la prevención de hemorragias y uso de inmunoglobulina intravenosa). La plaquetopenia es un hallazgo consistente, este conteo de plaquetas puede aumentar posterior a la esplenectomía siendo una característica importante de WAS, Esto es una de las diferencias características con la purpura trombocitopenia idiopática. Las lesiones de piel típica del eczema pueden ser agudo o crónico, transitorio o constante, con

Recibido para publicación el 05/2017, aceptado el 03/2017

Dirección para correspondencia: Dr. Alvaro J. Mayorga y Gerardo Ayestas
Correo electrónico: gerardo3_7@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

distribución leve a severa y se reporta en el 81% de pacientes con WAS.⁴

El tratamiento es principalmente de apoyo e incluye la inmunización, la gammaglobulina intravenosa, corticosteroides, transfusiones, antibióticos profilácticos y esplenectomía. Preparaciones de inmunoglobulina humana para administración intravenosa o subcutánea son la piedra angular del tratamiento en estos pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria que afectan el sistema inmune humoral.^{5,6}

Sin embargo, el enfoque terapéutico debe estar encaminado al tratamiento curativo y el trasplante de médula ósea compatible parece ser la única opción terapéutica curativa que actualmente, es el más recurrido.⁷

Los pacientes con hermanos o padres donantes compatibles y de donantes (no familiares) compatibles tienen tasas más altas de supervivencia (hasta de un 80%), sobre todo si el trasplante se produce a una edad temprana.⁸

Presentación del caso:

Paciente masculino nacido en clínica privada de San Pedro Sula, Honduras, el 23 marzo de 2003, parto vía Vaginal, sin complicaciones, no antecedentes patológicos perinatales o neonatales, con adecuado esquema de vacunación; a los 3 meses comienza a desarrollar procesos infecciosos recurrentes, es hospitalizado por primera vez debido a cuadro gastroenterico agudo. Un mes después presenta cuadro infeccioso con episodio de convulsiones febriles. Posteriormente desarrolla síndrome icterico asociado a sepsis de foco enteral, cultivándose *Citrobacter freundii* en Sangre.

Se inician los estudios inmunológicos mostrando al Hemograma Leucocitos 6,800 mm³, Linfocitos 28%, neutrófilos 32%, Hg: 10.1 g/dl, plaquetas: 100.000 mm³ ELISA Y PCR para VIH fue Negativo, IgD: 14.0 mg/dL (0-14 mg/dL), IgM: 391 mg/dL (40-230 mg/dL), IgA: 187 mg/dL (70-400 mg/dL), IgG: 798 mg/dL (70 a 1600 mg/dL).

El año siguiente año se presenta a múltiples consultas médicas sin internamiento, debido a rinosinusitis crónica, otitis media perforada bilateral, bronquitis, estomatitis y Eccema. Al examen físico se encuentra un nódulo axilar derecho y esplenomegalia, por lo que se sospecha de un proceso hematológico, se realizó biopsia de médula ósea que demostró: Hiperplasia eritroide y megacariocítica, con niveles de plaquetas disminuidas, de morfología normal, serie blanca normal, sin evidencia de malignidad. Se inició Prednisona a 1mg/kg/día como tratamiento para purpura trombocitopenia idiopática.

En el año 2006 fue ingresado en dos ocasiones por neumonía. Tras dado de alta se inician dosis mensuales de inmunoglobulina IV, sin embargo la trombocitopenia persiste, plaquetas de 9,000 mm³ y presenta lesiones púrpuricas diseminadas, por lo que se realiza esplenectomía. Una semana más tarde sin esteroides el recuento plaquetario es de 186,000 mm³.

En 2008, presenta nuevo descenso plaquetario de 34,000 mm³, fiebre y signos meníngeos, se confirma meningitis neumocócica mediante citología de liquido cefalorraquídeo.

Después de este evento se aplica 1 dosis mensual de Gammainmunoglobulina sc, lo cual disminuyó la gravedad de las infecciones.

El año 2011, mediante colaboración medica internacional, muestras sanguíneas del paciente y su madre fueron enviados al hospital Clinic en Barcelona, España, para análisis de mutaciones genéticas; se estudiaron múltiples genes asociados a inmunodeficiencia entre ellos ELA2, HAX 1, G6PC3 (todos asociados a variantes de neutropenia congénita severa) y el resultado mostró la presencia de la mutación IVS8 +1 G → A en el intrón 8 del gen WAS del paciente, (aparición característica de mutación del gen WASP), confirmándose el diagnóstico de Síndrome de Wiskott Aldrich.

En 2012, se contactó con un Hospital en Boston, Massachusetts, Estados Unidos, en busca de ayuda humanitaria para el tratamiento, debido a las limitaciones sanitarias y económicas. El paciente era candidato a trasplante de médula ósea alogénico compatible. Luego de varios estudios adicionales, se confirmó a la hermana del paciente como adecuado donante por su compatibilidad de HLA (Antígeno Leucocitario Humano) idéntica con el paciente.

En enero de 2013, posterior a la terapia previa con 4 días de busulfán y fludarabina, se realizó el trasplante de médula ósea de forma satisfactoria. Posteriormente su recuento de plaquetas en la alta médica eran más de 100.000 mm³, se le dio tratamiento profiláctico con amoxicilina durante 10 días. Actualmente el paciente se presenta completamente asintomático, desarrollo adolescente normal, sin remisión de síntomas desde el año 2014 y con controles de hemograma dentro de los límites normales.

DISCUSIÓN

Existe una creciente preocupación de estos trastornos que se consideraban raros, y que conforman cerca de 300 diferentes condiciones divulgadas en la última actualización de inmunodeficiencias primarias dadas por la Unión Internacional de sociedades inmunológicas.¹⁰

El conjunto de inmunodeficiencias primarias constituyen una patología más frecuente de lo que hasta ahora se creía (prevalencia de hasta 1/1200), El Wiskot Aldrich un síndrome con aumento de incidencia (1 en 100,000)¹¹ como una enfermedad que cursa con una inmunodeficiencia importante, tiene una triada característica de trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia, sin embargo, su diagnóstico definitivo es inmunogenético (mutación de gen WAS), siendo una enfermedad rara por sí sola y con un pronóstico de vida pobre por lo que este paciente hubiera fallecido a causa de esta enfermedad.

En una región donde las enfermedades infecciosas transmitidas por múltiples vías son de primera sospecha, estas inmunodeficiencias deber ser tomadas en cuenta por el reto diagnóstico y terapéutico que representan en la práctica clínica.

Se debe proponer mayor revisión y socialización de opciones diagnósticas y terapéuticas para casos de inmunodeficiencias primarias. Debido a que los recursos de diagnóstico

inmunogenético y tratamiento inmuno-oncológico adecuado (trasplante de médula ósea) son inalcanzables en nuestro medio, por lo que la veracidad diagnóstica debe ser recalcada para canalizar estos casos a organizaciones solidarias internacionales y evitar la mortalidad.

Entre estas alternativas existe el consorcio de tratamiento inmunodeficiencias primarias (PIDTC); es una colaboración multinacional que estudia enfermedades de déficit inmunológicos primarios raros, buscan mejorar nuestra comprensión de la patogenia junto con abordajes para el tratamiento de estos trastornos, a través de la investigación colaborativa y multicéntrica de estos trastornos inmunológicos; tiene como objetivo mejorar la comprensión de las enfermedades de inmunodeficiencia primaria y sus terapias, con el propósito de mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con estas enfermedades raras.¹¹

CONFLICTOS DE INTERESES:

Esta publicación comprendió un estudio multicéntrico-multinacional con distintas colaboraciones personales por parte del personal médico profesional que participo, el cual se desarrolló en único beneficio de salvaguardar la vida del paciente mencionado en este caso y recopilar experiencia clínica de la rara enfermedad que presento, siguiendo lineamientos bioéticos y reglamentos internacionales. Se realizó estudios y terapias curativas las cuales fueron informadas debidamente al paciente y sus padres, junto con la aprobación de esta publicación, no encontrándose ningún beneficio económico personal o institucional por parte de los médicos participantes de esta publicación.

REFERENCIAS

- García Martínez JM, Santos-Díez L, Dopazo L. Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:81-92
- Jordan S. Orange , Filiz O. Seeborg1 , Marcia Boyle , Christopher Scalchunes and Vivian Hernandez-Trujillo Family Physician Perspectives on Primary Immunodeficiency Diseases. *Frontiers in medicine*. published: 30 March 2016 | Volume 3 | Article 12 2016; 3: 12.
- Pacheco-Rosasa , Pomerantz A, Blachman R, Síndrome de Wiskott-Aldrich. Caso clínico. *Archivo Argentino de Pediatría* 2015;113(3):e137-e139 / e137.
- Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott- Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 725-38.
- Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich Syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology*.
- Elena E. Perez, Jordan S. Orange, Francisco Bonilla. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *j allergy clin immunol* volume 139, number 3 2017.
- Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, Notarangelo LD, Burns S, Imai K, Espanol T, Fasth A, Pellier I, Strauss G. et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood*. 2010; 115:3231–3238.
- Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, Slatter MA, Le DF, Blanche S, Veys P, Fasth A, Bredius R, Sedlacek P, Wulffraat N, Ortega J, Heilmann C, O'Meara A, Wachowiak J, Kalwak K, Matthes-Martin S, Gungor T, Ikinciogullari A, Landais P, Cant AJ, Friedrich W, Fischer A. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2008; 111:439–445. doi: 10.1182/blood-2007-03-076679.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35:696-726.
- Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:1015-32.
- Linda M. Griffith, Morton J. Cowan, Luigi D. Notarangelo, Donald B. Kohn, Jennifer M. Puck, William T. Shearer, Lauri M. Burroughs, Troy R. Torgerson, Elie Haddad Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update *j allergy clin immunol* volume 138, number 2.

ABSTRACT. Introduction. The primary immunodeficiencies are a group of genetic diseases involving disorders associated with immune response. The sub-diagnosis of these leads to avoidable delay in the treatment; among these disorders exists the Wiskott - Aldrich syndrome; It is a rare, recessive, linked to X chromosome disorder characterized by thrombocytopenia, eczema and immunodeficiency where curative treatment is bone marrow transplantation. **Case report:** 10 year old patient, with a history of multiple hospitalizations caused by major infectious diseases: recurrent pneumonia, meningitis, diarrhea, generalized rash, thrombocytopenia (9,000 mm³). After multiple studies, the diagnosis of syndrome of Wiskott - Aldrich is confirmed by Immunogenetics (WAS gene mutation) and by international medical collaboration, the bone marrow transplantation with subsequent resolution of its disease is effective. **DISCUSSION:** Primary immunodeficiencies are most common pathologies than believed (prevalence of up to 1/1200), the evidence of appearance and his clinical relevance should be taken into consideration. In this Wiskot-Aldrich Syndrome case, where the definitive diagnosis is immunogenetic (currently the country does not have it), as well as immuno-oncological treatment, the patient could survive and improve his life quality, through multinational investigative and therapeutic support. There are multicentric collaborations as the consortium of primary immunodeficiencies treatment, which are intended to cooperate actively in diagnosing and treating these cases, safeguarding the lives of these patients and helping to understand these rare diseases.

Keywords: Immunodeficiency, Eczema, thrombocytopenia, bone marrow transplant.