



◇ Artículo de revisión

# Síndrome De Wiskott-Aldrich; revisión actualizada

Lizbeth Blancas-Galicia,<sup>1</sup> Cecilia Escamilla-Quiroz,<sup>2</sup> Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Investigadora, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, México D. F.

<sup>2</sup>Inmunóloga, Hospital Infantil de Especialidades, Chihuahua, Chih. México.

<sup>3</sup>Inmunólogo, Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, México D. F.

## PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Wiskott-Aldrich, plaquetopenia congénita, WASP, México.

## Resumen

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria con patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, es causado por mutaciones en el gen que codifica la *Wiskott-Aldrich syndrome protein* (WASP), un regulador clave de la señalización y la reorganización del cito-esqueleto en las células hematopoyéticas. Las mutaciones en WASP dan lugar a un amplio espectro clínico que van desde trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema y alta susceptibilidad al desarrollo de tumores y manifestaciones como infecciones incluyendo de piel, otitis media con drenaje de material purulento, neumonía que puede presentarse desde los primeros seis meses de vida. Afecta de uno a 10 de cada millón de recién nacidos. El diagnóstico se corrobora con la presencia de la mutación en WASP y por exámenes de laboratorio como biometría hemática con evidencia plaquetopenia. El tratamiento de estos pacientes se basa en terapia antimicrobiana, uso profiláctico de gammaglobulina intravenosa y trasplante de médula ósea. La esperanza de vida sin tratamiento definitivo originalmente reportada para los niños con SWA era de 3.5 años, en la actualidad es de más de 20 años.

## KEYWORDS:

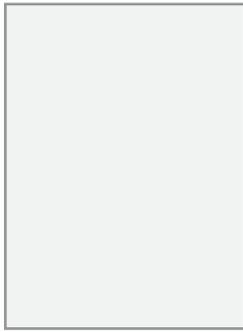
Wiskott-Aldrich syndrome, congenital plaquetopenia, WASP, Mexico.

## Wiskott-Aldrich Syndrome: An updated review

### Abstract

*The Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a primary immunodeficiency and is inherited in an X-linked pattern. Affected patients have mutations in the gene encoding Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP), a key regulator of signaling and*

**Correspondencia:** Dra. Lizbeth Blancas Galicia. Insurgentes sur 3700-C, Cuicuilco, C.P. 04530, México, D. F. Teléfono: 10840900, ext: 1866.  
Correo electrónico: Lbg73\_2000@yahoo.com.



*reorganization of the cytoskeleton in hematopoietic cells. Mutations in WASP gene lead to a wide clinical spectrum ranging from thrombocytopenia, immunodeficiency, eczema and high susceptibility to tumor development and manifestations such as skin infections, suppurative otitis and pneumonia. Clinical symptoms start around the age of 6 months. Incidence of this disease is 1-10/millions of births. The laboratory tests show low platelet count and small size, but definitive diagnosis can only be confirmed by the demonstration of mutations in WASP gene. Treatment of WAS is based on antimicrobial therapy, prophylactic use of intravenous gamma globulin and bone marrow transplantation. Life expectancy in treated individuals is around 20 years but without treatment is 3.5 years.*

## Introducción

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria con un patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, es causado por mutaciones en el gen que codifica la *Wiskott-Aldrich syndrome protein* (WASP), un regulador clave de la señalización y la reorganización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas. Las mutaciones en WASP dan lugar a un amplio espectro clínico que van desde trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema y alta susceptibilidad al desarrollo de tumores y manifestaciones autoinmunes.<sup>1</sup> El *Experts Committee on Primary Immunodeficiencies of the International Union of Immunological Societies* (IUIS) llevó a cabo su última reunión en junio de 2009 en donde la enfermedad de Wiskott-Aldrich se clasificó en el grupo de otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos.<sup>2</sup>

## Historia

En 1937, Wiskott describió tres hermanos con trombocitopenia congénita, diarrea con sangre, eczema e infecciones recurrentes del oído. Diecisiete años más tarde, Aldrich identificó una familia con múltiples hombres afectados, lo que demostró la herencia ligada al cromosoma X.<sup>3</sup>

## Epidemiología

El *Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases* (LAGID) en su más reciente informe reveló que de un total de 3321 pacientes registrados en 12 países de América Latina, entre ellos México, los síndromes de inmunodeficiencias bien

definidos contaron con 22.6% de todas las inmunodeficiencias primarias.<sup>4</sup>

El registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos realizado por el grupo de García-Cruz y colaboradores reportó que de 171 casos de inmunodeficiencias primarias registradas en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el número total de pacientes con síndromes de inmunodeficiencias bien definidos fue de (36%) y de éstos, hubo siete casos (4%) con Wiskott-Aldrich.<sup>5</sup>

El SWA afecta entre uno y 10 de cada millón de recién nacidos vivos con una esperanza de vida de 15 años sin tratamiento.<sup>6</sup>

## Etiología

La enfermedad se origina cuando existe una alteración molecular en la WASP secundaria a una mutación en gen que codifica para ella. 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. WASP es un miembro de las proteínas que participan en la transducción de señales desde la superficie celular al citoesqueleto de actina.<sup>7</sup>

## Estructura y funciones de PWAS

PWAS es un polipéptido de 502 aminoácidos con un peso molecular de 65 kDa. PWAS se expresa únicamente en células hematopoyéticas como las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea (CD34+). Hay evidencia de que PWAS juega un papel en la regulación del citoesqueleto de actina en las células hematopoyéticas.<sup>7</sup> Otros homólogos de la familia PWAS incluyen N-WASP

(neuronales) y WAVE (verprolin-proteína homóloga). Todas las proteínas de la familia PWAS contienen una característica del dominio C-terminal capaz de activar la proteína relacionada con actina (Arp) 2/3 complejo para iniciar la formación de nuevos filamentos de actina. Arp 2 es capaz de mediar la polimerización de nuevos filamentos de actina.<sup>8</sup> PWAS se une a Cdc42 la cual es una GTPasa necesaria para la formación de actina que contiene extensiones filopoidales en los fibroblastos y macrófagos. WASP también puede transducir señales de receptores de proteínas de tirosin quinasas, a través de la interacción con Nck y Grb2.<sup>7</sup> La función defectuosa de PWAS da lugar a una deficiencia humoral y celular, lo que resulta en mayor susceptibilidad a infecciones graves potencialmente mortales.<sup>6</sup> La función inmunológica defectuosa incluye linfopenia generalizada, proliferación anormal de células T y poca respuesta a antígenos polisacáridos.<sup>9</sup> La migración defectuosa de actina contribuye a la inmunodeficiencia característica del SWA.<sup>8</sup> La función alterada de WASP afecta a las células efectoras del sistema inmune innato como, fagocitos, monocitos y macrófagos. Además de altera la activación de células T a través de CD3 y con ello la activación de linfocitos.<sup>10</sup>

La respuesta inmune efectiva depende de la correcta cooperación y función de todos los linajes de células del sistema inmune. Mientras que la inmunidad innata es importante para las primeras etapas de una infección, la adaptativa permite mantener la protección y memoria a largo plazo. Tanto las células de la inmunidad innata como de la adaptativa requieren de una función adecuada en el citoesqueleto de actina. La captación de antígenos a través de endocitosis y pinocitosis por neutrófilos y macrófagos, requieren la retracción de la membrana plasmática la cual está regulada por el citoesqueleto. La captación de antígenos por células dendríticas en un ambiente inflamatorio depende de la maduración y la migración de éstas a través de los linfáticos donde son presentados a las células T. Las células T posteriormente junto con los macrófagos ejercen funciones como la muerte de patógenos por células T citotóxicas, y para estos procesos nuevamente el citoesqueleto de actina es esencial.<sup>8</sup>

Durante la infancia, el número de linfocitos circulantes puede ser normal o estar moderadamente disminuidos.<sup>6</sup> En el estudio de Park, Kob y colaboradores que incluye a 27 pacientes de edades

entre un mes a 54 años, reporta que el número de linfocitos B y T es bajo en los pacientes con SWA desde edades tempranas, incluso desde el nacimiento, lo que es concordante con el inicio temprano de infecciones recurrentes.<sup>9</sup>

Estudios recientes sugieren que la función de células B está afectada, lo que induce una mayor susceptibilidad a infecciones por virus, entre ellos, el de Epstein Barr.<sup>6</sup> En un estudio multicéntrico retrospectivo, la respuesta de anticuerpos a una variedad de antígenos proteicos incluyendo toxoide diftérico y tetánico y la vacuna para *Hemophilus influenzae* tipo b, demostró que no hay una adecuada producción de anticuerpos en la mayoría de los pacientes SWA.<sup>11</sup>

La trombocitopenia asociada a la disminución del volumen y tamaño de las plaquetas es un hallazgo constante en los pacientes con mutaciones en PWAS. El número de plaquetas puede variar de un paciente a otro, dentro de una familia, o en pacientes individuales, con un número de plaquetas tan bajo como cinco mil hasta 50 000/mm<sup>3</sup>.<sup>6</sup> La destrucción acelerada de las plaquetas podría ser causada por un defecto intrínseco en el citoesqueleto de plaquetas PWAS deficientes o podría estar mediado por una reacción de tipo autoinmune con presencia de anticuerpos antiplaquetarios. La destrucción en el bazo de plaquetas en estos pacientes es debido a una alteración en su estructura, función y metabolismo la cual se ha reportado mejora posterior a la esplenectomía.<sup>1</sup>

La concentración sérica de IgG es generalmente normal, IgM está ligeramente disminuida y la de IgA e IgE está normal o aumentada.<sup>6</sup> Lo que pudiera contribuir al desarrollo de alergias. Recientemente se ha descrito un desequilibrio en la producción de citocinas de Th1 hacia Th2.<sup>1</sup> El eccema tiende a ser más severo en familias con antecedentes de atopia, lo que sustenta el desequilibrio hacia Th2 en estos pacientes.<sup>6</sup>

Hasta ahora, los mecanismos de autoinmunidad en SWA no están claros. Una causa posible es la pérdida de la tolerancia central o periférica a los auto-antígenos. Se ha descrito recientemente una producción defectuosa en las células T reguladoras en estos pacientes. Los pacientes con frecuencia tienen múltiples manifestaciones autoinmunes al mismo tiempo. El desarrollo de la autoinmunidad puede tener un valor pronóstico. La inmunodeficiencia, la autoinmunidad y la función defectuosa de las células NK pueden contribuir a la génesis de tumores.<sup>1</sup>

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de SWA pueden estar presentes desde el nacimiento y en un inicio consisten en petequias, hematomas y 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. Las características clásicas del paciente con SWA son el eccema, la trombocitopenia y plaquetas pequeñas, así como infecciones incluyendo las de piel, otitis media con drenaje de material purulento, neumonía causada por bacterias las cuales pueden presentarse desde los primeros seis meses de vida. Se ha reportado un mayor riesgo para el desarrollo de autoinmunidad y linfomas en estos pacientes.<sup>6</sup>

Debido a la profunda deficiencia inmune celular y humoral, las infecciones son manifestaciones comunes del SWA. Las infecciones de las vías aéreas tanto superiores como inferiores son las más frecuentes, ocurren hasta en 78% de los pacientes, sinusitis en 24%, y neumonía en 45%, además de la diarrea en 8% de los pacientes. Otro tipo de infecciones que se han encontrado en estos pacientes son sepsis 24%, meningitis 7%, infecciones recurrentes por *Herpes simple* 12% y en raras ocasiones neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (9%). Las infecciones por hongos son relativamente raras (10%) y en su mayor parte consiste en infecciones por *Cándida*. Otros agentes fueron *Poliomavirus* (7%), Molusco contagioso (4%).<sup>3</sup>

Entre las manifestaciones clínicas, de SWA las hemorragias ocupan 80% y van desde epistaxis (16%), petequias y púrpura (78%), así como hematemesis y melena (28%) hemoptisis (6%) y hemorragia intracraneal (2%) las cuales ponen en riesgo la vida. La muerte en 21% de los casos de SWA es causada por hemorragias.<sup>1,3,11</sup> El eccema en los pacientes con SWA desde la etapa de lactante y la infancia se desarrolla hasta en 80% de los casos, y es heterogénea tanto en severidad como en persistencia. En su forma más grave puede ser resistente al tratamiento, persistir hasta la edad adulta y facilitar infecciones oportunistas en piel.<sup>1,3,11,12</sup>

La incidencia de autoinmunidad en los pacientes con SWA es alta, reportándose en los Estados Unidos y Europa entre 40% hasta 72% respectivamente, mientras que en Japón ocurre en 22%. Las manifestaciones clínicas más comúnmente reportadas son anemia hemolítica autoinmune (14%),

vasculitis cutánea (13%), artritis (11%) y nefropatía (12%). Menos común se presentan enfermedad inflamatoria intestinal (3%), púrpura de Henoch-Schonlein (5%), angioedema, trombocitopenia idiopática, uveítis, vasculitis cerebral y neutropenia (9%).<sup>1,3,11</sup>

Aunque pueden presentarse tumores en estos pacientes, por lo general se desarrollan después de los 20 años, con una incidencia de 13% a 22%, especialmente mielodisplasias y linfomas. El linfoma de células B asociado a virus de *Epstein-Barr* es el más reportado.<sup>1,3</sup>

## Expresión de WAS y su relación con las manifestaciones clínicas

La expresión de PWAS se correlaciona con las características clínicas, pacientes con PWAS positivo se definen con expresión normal proteína detectada por Western Blot. Los pacientes con PWAS negativo se definen como aquellos con PWAS no detectable.<sup>13</sup>

En el estudio de Imai y colaboradores en el que introdujeron a 50 pacientes afectados con la mutación de PWAS, observaron una correlación importante entre la expresión de PWAS y la susceptibilidad a infecciones, el número de infecciones paciente/año por bacterias y virus fue cuatro veces mayor para los pacientes PWAS negativo que para los positivos. Las infecciones por hongos o neumonía por *P. jiroveci* se observaron sólo en pacientes PWAS negativo. Además observaron que los pacientes con SWA si son inmunizados con bacteriófago  $\phi$ X174 tienen una respuesta a anticuerpos deficiente secundaria a una alteración de *switch* y falta de desarrollo de memoria inmunológica *in vivo*.<sup>13</sup>

En relación a las anomalías en las plaquetas la proporción de pacientes con megacariocitos indetectables fue mayor en los paciente PWAS negativos que en los positivos (46% vs. 8%), así como los episodios de hemorragia intracraneal e intestinal las cuales ponen en peligro la vida de estos pacientes.<sup>13</sup>

Con respecto a la severidad del eccema se ha observado que se relaciona con la expresión de PWAS, tan sólo uno de 27 pacientes con PWAS positivo tenían eccema grave en comparación 11 de 23 con PWAS negativo. También se encontraron concentraciones altas de IgE sérica (más de 1000 UI/mL) en los pacientes con PWAS negativo,

comparados con los positivos (62% y 25%, respectivamente).<sup>13</sup>

Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias son similares para los pacientes PWAS negativos y PWAS positivos (22% y 26%, respectivamente), la nefropatía por depósitos de IgA se encontró sólo en pacientes PWAS positivo.<sup>13</sup> En este estudio solamente cinco de los pacientes con PWAS negativa, desarrollaron neoplasias (linfoma y mielodisplasia).<sup>13</sup>

## Diagnóstico

El SWA debe sospecharse en pacientes varones con hemorragia, eccema moderado o grave e infecciones recurrentes, que pueden ocurrir desde el nacimiento.<sup>6</sup> El diagnóstico se corrobora con exámenes de laboratorio, biometría hemática, plaquetopenia y un volumen plaquetario bajo. Por citometría de flujo el número de linfocitos circulantes puede ser normal, discretamente disminuido o francamente disminuido a expensas de linfocitos T, los linfocitos B pueden estar normales o moderadamente disminuidos.<sup>14</sup> Los niveles de IgG se encuentran frecuentemente normales; la IgM puede estar aumentada o disminuida, y las inmunoglobulinas IgA e IgE se encuentran elevadas. La anemia hemolítica con Coombs positivo es un hallazgo frecuente. El diagnóstico definitivo es mediante la detección de la mutación en el gen *WASP*.<sup>6</sup>

## Tratamiento

Los avances en la nutrición, la terapia antimicrobiana, el uso profiláctico de gammaglobulina intravenosa y el trasplante de médula ósea o células de cordón, hacen que los pacientes con SWA tengan una esperanza de vida más prolongada. Debido a las hemorragias presentes en los pacientes, la anemia por deficiencia de hierro es común, por lo tanto la suplementación con hierro es parte importante del tratamiento. La evaluación oportuna del tipo de infecciones, tanto por bacterias, virus u hongos, es esencial para la terapia antimicrobiana rápida y oportuna. El tratamiento profiláctico con gammaglobulina intravenosa, está indicado en todos los pacientes con infecciones bacterianas frecuentes, además de que las inmunoglobulinas séricas en estos pacientes se catabolizan más rápido, por lo que la dosis profiláctica recomendable es de 400 mg/kg/mes. El eccema especialmente si

es grave puede requerir tratamiento con antibióticos, ungüentos y cremas con esteroides. Las transfusiones con plaquetas deben de evitarse a menos que el sangrado sea grave; es decir, que no pueda ser manejado con medidas conservadoras, como las hemorragias del sistema nervioso central.<sup>3</sup>

Si se desarrollan fenómenos autoinmunes las dosis altas de IgG intravenosa y los esteroides sistémicos, así como el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) pueden corregirlos. Los productos sanguíneos deben ser radiados para prevenir una enfermedad de injerto contra huésped si el paciente está en espera de trasplante de médula ósea. La esplenectomía puede disminuir la tendencia a la hemorragia, pero no mejora los procesos autoinmunes y aumenta el riesgo a septicemia y está contraindicada si se contempla el tratamiento definitivo con trasplante de médula ósea.<sup>3</sup>

En la actualidad el único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas, de un donador idéntico. Si no hay donador disponible el trasplante células madre hematopoyéticas de cordón umbilical es otra opción terapéutica.<sup>6</sup> En los protocolos hasta ahora descritos todos los pacientes han recibido tratamiento mieloablativo previo a la realización del trasplante con globulina antitimocito, busulfan o bien irradiación corporal total. Un trasplante con quimerismo completo conduce a la restauración completa de las funciones inmunológicas y hemostáticas.<sup>1</sup>

El *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) y el *National Marrow Donor Program* (NMDP) han registrado 170 pacientes con SWA sometidos a trasplante de médula ósea entre 1986 y 1996, 45 de los cuales fueron de donador no relacionado. La mayoría de los niños recibieron trasplante antes de cumplir cinco años (79%). Los mejores resultados obtenidos post-trasplante fueron obtenidos en los pacientes que tenían como donante un hermano con HLA compatible. La enfermedad de injerto contra huésped fue la responsable del fracaso de al menos una cuarta parte en estos pacientes y se observó sólo en los pacientes con donador no relacionado.<sup>15</sup>

En relación a la terapia génica, se han utilizado los vectores retrovirales basados en el virus de la leucemia murina para el tratamiento de SWA. Recientemente se inició en Alemania un ensayo de terapia génica en pacientes con SWA, usando MLV-derivado, vector retroviral que codifica del cDNA de PWAS. Los resultados de los primeros dos

pacientes 18 meses después de terapia génica han mostrado mejoría en el fenotipo clínico, corrección de la trombocitopenia y resolución del eccema y la autoinmunidad.<sup>1</sup>

### Pronóstico

La esperanza de vida sin tratamiento definitivo para los niños con SWA era de 3.5 años. En la actualidad con las nuevas terapéuticas utilizadas la esperanza de vida es de más de 20 años. Las causas de muerte se han mantenido a lo largo de los años: infecciones, hemorragia y neoplasias.<sup>3</sup>

### Conclusión

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, debido a mutaciones en el gen WASP. Su prevalencia es de un caso por cada millón de nacidos vivos. El cuadro clínico se caracteriza por trombocitopenia, anemia, eczema, infecciones tempranas y graves en diversos órganos, lo cual se asocia a un riesgo elevado de desarrollar tumores. El diagnóstico es clínico, con la ayuda de los estudios de laboratorio, y se confirma con la identificación de la mutación génica. El diagnóstico y el inicio temprano de tratamiento, basado en el uso de antimicrobianos, IgGIV y el trasplante de médula ósea, pueden prolongar la esperanza de vida a 20 años.

### Referencias

1. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, et al. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 2009;113:6288-6295.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-1178.
3. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20:61-86.
4. Leiva LE, Zelazko M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27:101-108.
5. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA, et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;11:48-66.
6. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:725-738.
7. O'Sullivan E, Kinnon C, Brickell P. Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:383-387.
8. Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich Syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology* 2009;214:778-790.
9. Park JY, Kob M, Prodeus AP, et al. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol* 2004;136:104-110.
10. Notarangelo LD, Ochs HD. Wiskott-Aldrich Syndrome: a model for defective actin reorganization, cell trafficking and synapse formation. *Curr Opin Immunol* 2003;15:585-591.
11. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125(6Pt1):876-885.
12. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Isr Med Assoc J* 2002;4:379-384.
13. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103:456-464.
14. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, et al. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol* 2005;139:297-305.
15. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001;97:1598-1603.