

## Síndrome de Wiskott-Aldrich con plaquetas de tamaño normal y mutación c.295C>T en el gen *WAS*. Informe de caso

### (Wiskott-Aldrich syndrome with platelets of normal size and c.295C>T mutation of the *WAS* gene. Case report.

Maria Luiza Cunha-Carneiro,<sup>1,2</sup> Millena Xavier-Andrade,<sup>1,2</sup> Luiz Fernando Bacarini-Leite,<sup>1,2</sup> Tainá Mosca,<sup>2</sup> Wilma Carvalho Neves Forte<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade.

<sup>2</sup> Disciplina de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de São Paulo, Brasil.

Recibido: 13-10-2022

Aceptado: 20-12-2022

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1178

#### Correspondencia

Taina Mosca

tainã.mosca@gmail.com

#### ORCID

Maria Luiza Cunha Carneiro

0000-0002-0798-4722

Millena Xavier Andrade

0000-0002-5632-3357

Luiz Fernando Bacarini Leite

0000-0001-6324-7797

Tainá Mosca

0000-0001-5944-3138

Wilma Carvalho Neves Forte

0000-0002-9358-1822

#### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad, distinguido por trombocitopenia, plaquetas pequeñas, eccema severo, infecciones recurrentes, y susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y neoplasias. El diagnóstico es difícil de establecer, especialmente cuando las plaquetas son de tamaño normal.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 3 años, enviado al Hospital Universitario da Santa Casa de São Paulo, Brasil, por otitis media aguda, con evolución a sepsis por *Haemophilus influenzae*. Al mes de edad fue diagnosticado con trombocitopenia autoinmune, y a los 2 años se llevó a cabo esplenectomía. Durante el seguimiento requirió tres hospitalizaciones: una por infección por *Streptococcus pneumoniae*, que evolucionó a sepsis; otra por exacerbación de eccema, aislándose *S. epidermidis*, y la última por fiebre de origen indeterminado. Las pruebas de laboratorio informaron: concentración de plaquetas dentro de los valores de referencia después de la esplenectomía, y de tamaño normal. A los 4 años se efectuaron nuevas pruebas, que reportaron: IgE 3128 kU/L; IgA, IgG y anticuerpos anti-polisacáridos normales; disminución de IgM y de CD19, TCD4, T y B vírgenes; aumento de TCD8; NK normales. Se sospechó el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich. Mediante estudios de genética se identificó la mutación c.295C>T en el gen *WAS*.

**Conclusiones:** El caso aquí expuesto expresó una nueva mutación en el gen *SWA*, caracterizado por manifestaciones clínicas de fenotipo leve del síndrome de Wiskott-Aldrich, con trombocitopenia, plaquetas de tamaño normal y herencia ligada al cromosoma X. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos para ofrecer una mejor calidad de vida en estos pacientes.

**Palabras clave:** Síndrome de Wiskott-Aldrich; Errores innatos de la inmunidad; Inmunodeficiencias.

#### Abstract

**Background:** Wiskott-Aldrich syndrome is an Inborn Error of Immunity characterized by thrombocytopenia, small platelets, severe eczema, recurrent infections, tendency to autoimmune diseases and neoplasms. The diagnosis of the syndrome can be difficult, especially when platelets are of normal size.

**Case report:** A three-year-old male patient was referred to a specialized sector of university hospital for presenting acute otitis media that progressed to sepsis by *Haemophilus influenzae*. At one month of age, he had been diagnosed with autoimmune thrombocytopenia, and splenectomy was performed at two years of age. During follow-up, three hospitalizations were necessary: an infection by *Streptococcus pneumoniae*, which progressed to sepsis; one due to exacerbation of eczema, isolating *S. epidermidis*; another due to fever of undetermined origin. The tests showed normal number of platelets after splenectomy, platelets always with normal size. At age four, tests were performed: IgE 3128 Ku/L; IgA, IgG, and normal anti-polysaccharide antibodies; decreased IgM; decrease CD19, TCD4, naïve T and B; increased TCD8; normal NK. A diagnostic hypothesis of "probable" WAS was made. Genetic research has identified the c.295C>T mutation in the *WAS* gene.

**Conclusions:** The case reported expressed a new mutation in the *SWA* gene, characterized by clinical manifestations of the mild phenotype of Wiskott-Aldrich syndrome, with thrombocytopenia, platelets of normal size, and X-linked inheritance. It is important to establish the early diagnosis and treatment to offer a better quality of life in these patients.

**Key words:** Wiskott-Aldrich Syndrome; Inborn Errors of Immunity; Immunodeficiencies.



## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad ligado al cromosoma X, clasificado como inmunodeficiencia combinada asociada con el síndrome.<sup>1,2</sup> El síndrome de Wiskott-Aldrich se caracteriza por la tríada: inmunodeficiencia, eccema severo y microtrombocitopenia, además de elevado riesgo de enfermedades autoinmunes y neoplasias.<sup>1,2</sup> La concentración de plaquetas suele ser inferior a 70,000  $\mu\text{L}$ , lo que provoca hemorragias, especialmente digestivas.<sup>1,2</sup> La incidencia del síndrome de Wiskott-Aldrich se estima entre 1 y 4 casos por cada 1,000,000 recién nacidos varones vivos, lo que representa el 1.2% de los pacientes con errores innatos de la inmunidad.<sup>3,4</sup>

El síndrome de Wiskott-Aldrich se origina por mutaciones en el gen WAS, que codifica la proteína WASp, y se expresa en células hematopoyéticas no eritroides, desempeñando una función decisiva en la regulación de la polimerización de actina para el reordenamiento del citoesqueleto celular y la transducción de señales intracelulares.<sup>3,5</sup>

Hasta el momento se han descrito diferentes mutaciones en el gen WAS. El fenotipo está directamente relacionado con el tipo de mutación, función o expresión intracelular de WASp. Así, el síndrome de Wiskott-Aldrich puede expresar un fenotipo de la tríada clásica (hemorragias con trombocitopenia y plaquetas pequeñas, eczema e infecciones recurrentes) o simplemente trombocitopenia o neutropenia, ambas ligadas al cromosoma X.<sup>2,5,6</sup>

## Reporte de caso

Paciente pediátrico de 3 años, de género masculino, diagnosticado con trombocitopenia autoinmune a los 30 días de vida extrauterina, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulina humana por vía intravenosa (indicada para inmunomodulación) y corticoides sistémicos. La reacción al tratamiento fue deficiente, dejó de recibir inmunoglobulina humana y a los 2 años de edad se practicó esplenectomía.

Al año de edad se estableció el diagnóstico de dermatitis atópica transitoria (leve a moderada). Y a los 3 años de edad tuvo otitis media aguda, con evolución a sepsis, por lo que requirió intubación orotraqueal e ingreso a la Unidad de terapia intensiva. El hemocultivo reportó el aislamiento de *Haemophilus influenzae*. A los 3 años y 5 meses fue enviado al Departamento de Alergias e Inmunodeficiencias del Hospital Univer-

sitario da Santa Casa de São Paulo, Brasil, para iniciar su seguimiento e identificar alguna enfermedad relacionada con errores innatos de la inmunidad. No se informaron antecedentes de infecciones familiares ni reacciones adversas a la aplicación de vacunas.

Durante el seguimiento requirió un nuevo ingreso a la Unidad de terapia Intensiva por sepsis, con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*. La reacción al tratamiento fue mala y se prolongó su hospitalización. Tuvo dos ingresos más en planta: el primero por agudización del eccema, sin infección por *S. aureus*, con aislamiento de *S. epidermidis*, y el segundo por fiebre de origen indeterminado, ambos tratados con antibioterapia.

Al revisar los hemogramas previos se encontraron: 150,000 a 450,000 plaquetas/ $\text{mm}^3$  (después de la esplenectomía) y volumen plaquetario medio de 8 fL (RV 6-10). Las pruebas realizadas a los 4 años mostraron: IgG 903 mg/dL (RV 564-1318), IgM 12 mg/dL (RV 58-176), IgA 214 mg/dL (RV 28-215), IgE 3128 Ku/L (VR <100); complemento normal; quimiotaxis y fagocitosis por monocitos y neutrófilos normales; NBT normal; isohemaglutininas bajas (tipo de sangre O Rh+) reactivo anti-A 1:8/anti-B no reactivo; respuesta posvacunal a Pneumo-23 con 9 serotipos convertidos de los 14 estudiados (conversión del 64.2%, como se esperaba para la edad del paciente (**Cuadro 1**); ausencia de seroconversión después de la vacunación para hepatitis B. Los resultados de las pruebas de inmunofenotipo se enlistan en el **Cuadro 2**. Con base en las características citadas, se utilizaron los criterios del ESID.

Se practicaron estudio de genética del gen WAS, y se identificó la variante: c.295C>T - NM\_000377.3:c.295C>T:p. (Gln99\*), homocigoto (100%), en el exón 3 del gen WAS, en la posición del cromosoma chrX: 48.543.957 (**Cuadro 3**). Esta variante no se ha identificado hasta el momento en las bases de datos genéticas disponibles (dbSNP, GnomAD y ClinVar). El análisis genético se llevó a cabo por extracción y fragmentación del ADN, seguido de indexación, captura con kit específico y enriquecimiento de regiones de interés. Después de la secuenciación de nueva generación (SNG), mediante la plataforma Illumina, se llevó a cabo la alineación y detección de variantes basadas en la versión GRCh37 del genoma humano. En las variantes interpretadas se consideró el cuadro clínico y protocolo de clasificación del American College of Medical Genetics (ACMG).

De esta forma, a los 4 años se estableció el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich y se inició el

tratamiento con antibióticos profilácticos, y después de seis meses recibió un trasplante de médula ósea de donante histocompatible, sin que aparecieran nuevas infecciones.

## DISCUSIÓN

Se informa el caso de un paciente con trombocitopenia, antecedentes médicos de esplenectomía y concentración normal de plaquetas (siempre de tamaño

normal), eccema persistente e infecciones recurrentes. Las manifestaciones sugirieron el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich, que posteriormente se confirmó mediante el análisis genético, donde se observó una mutación en el gen WAS, no descrita hasta ahora.

Diversos estudios indican que debe sospecharse de síndrome de Wiskott-Aldrich cuando un paciente tiene tendencia a hemorragias, eccema e infecciones recurrentes, como sucedió en nuestro caso.<sup>2,6</sup> La trombocitopenia y la concentración baja de plaquetas son los principales cambios en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich. Sin embargo, no siempre es posible determinar el volumen plaquetario. Además, el tamaño de estas células puede ser normal, como se observó en el caso aquí expuesto. Por lo tanto, se requiere la evaluación y estudios adicionales (evaluación inmunológica), porque se trata de un error innato de la inmunidad. El análisis genético es un estudio decisivo para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad, que implica cambios en la inmunidad humoral y celular, como sucedió en el presente informe: disminución de IgM y aumento de IgE séricas; bajas concentraciones de isohemaglutininas, a pesar del tipo de sangre O Rh+; ausencia de seroconversión después de la vacunación contra hepatitis B; respuesta de polisacáridos (post-vacuna Pneumo-23). Estos datos coinciden con lo informado en la bibliografía, donde se han descrito valores séricos reducidos de IgG e IgM, elevados de IgE, respuestas anormales de isohemaglutininas y anticuerpos vacunales en pacientes con sín-

**Cuadro 1. Reacción posvacunal a Pneumo-23, con 9 serotipos convertidos entre los 14 estudiados en el paciente.**

Serotipos	Concentración de IgG (µg/mL)	
	Prevacuna	Posvacuna
1	< 0.3	64.8
3	< 0.3	7.8
4	< 0.3	0.8
5	< 0.3	1.7
8	< 0.3	< 0.3
9	< 0.3	< 0.3
12	< 0.3	< 0.3
14	< 0.3	1.5
19	9.6	71.8
23	< 0.3	< 0.3
26	< 0.3	1.2
51	1.0	7.1
56	< 0.3	13.6
68	0.4	3.5

**Cuadro 2. Inmunofenotipo realizado por citometría de flujo**

Tipo de células	Porcentaje	Concentración total (cel/mm <sup>3</sup> )	Valor de referencia (cel/mm <sup>3</sup> )
Linfocitos TCD3	86.9 %	8.166.86	1.498.40 – 3.815.70
Linfocitos TCD4	7.58 %	619.05	786.20 – 2.085.50
Linfocitos T naïve	17.64 %	109.20	459.9 – 1.485.30
Linfocito T de memoria central	39.41 %	243.97	261.60 – 614.10
Linfocito T de memoria periférica	35.65 %	220.69	14.10 – 86.40
Linfocito TCD8	59.12 %	4.828.25	452.30 – 1.700.50
Linfocitos B CD19	3.00 %	261.94	328.20 – 1.079.50
Linfocitos B naïve	1.09 %	52.63	260.60 – 1.059.70
Linfocito B de memoria central	1.50 %	72.42	85.30 – 406.90
Linfocito B de memoria periférica	22.65 %	1.093.60	6.10 – 129.50
Célula NK (CD56)	7.31 %	686.99	134.60 – 600.80

Mediana (p10 a p90) de valores de referencia para sangre de niños brasileños sanos, según la edad.

**Cuadro 3. Mutación del gen WAS del paciente. Técnica realizada en un laboratorio de referencia**

Enfermedad	Síndrome de Wiskott-Aldrich [OMIM:301000]; trombocitopenia ligada al X [OMIM: 313900]; neutropenia congénita grave ligada al cromosoma X [OMIM: 300299]
Herencia	Ligado al cromosoma X
Gen	WAS
Posición del cromosoma	chrX:48.543.957
Variante	NM_000377.3:c.295C>T:p.(Gln99*)
Cigotidad	Homocigoto
Clasificación	Patógena
Comentarios	Sin depósito en dbSNP; ausente del banco de controles de la población (gnomAD); ausente en el ClinVar; predictores <i>in silico</i> : prejudicial.

drome de Wiskott-Aldrich.<sup>6,7</sup> La inmunofenotipificación de nuestro paciente reportó: disminución de la concentración de linfocitos B totales, B naïve, B de memoria central, disminución de linfocitos T naïve, linfocitos T de memoria central (**Cuadro 2**), datos consistentes con la bibliografía.<sup>2,3</sup> Estas manifestaciones provocan alteraciones en la síntesis de inmunoglobulinas.

La disminución de linfocitos T naïve y linfocitos T de memoria central del caso aquí descrito fueron los principales signos para indicar el trasplante de médula ósea, porque este tipo de células pueden producirse en la médula. En estos pacientes está indicada la profilaxis con antibióticos hasta el recibir el trasplante. Algunos casos requieren, además, la administración de inmunoglobulinas; sin embargo, esto no ocurrió con nuestro paciente.

Pocos artículos reportan casos de síndrome de Wiskott-Aldrich con volumen normal de plaquetas, lo que aparentemente configura un fenotipo más reciente de la enfermedad. En 2014, Mantakadis y colaboradores<sup>8</sup> comunicaron tres pacientes sin cambios en el volumen plaquetario: dos con mutación c.854\_855 en el exón 9 y uno con mutación c.743\_743+1delAG en el exón 7. Baharin y su grupo<sup>9</sup> reportaron el caso de un lactante con todas las características clásicas del síndrome, además de concentraciones normales de plaquetas, con mutación c.1264G>T en el exón 10. Por su parte, Patel y sus coautores<sup>10</sup> informaron un caso similar de la forma clásica de síndrome de Wiskott-Aldrich, sin cambios en el volumen plaquetario, con mutación c.862A>T en el exón 9. En 2017, Silveira y sus colaboradores<sup>5</sup> reportaron un caso con la forma clásica de síndrome de Wiskott-Aldrich, con volumen plaqueta-

rio dentro de los límites de referencia, con mutación c.354delT en el exón 3. Nuestro paciente tuvo una mutación en el gen WAS diferente a las reportadas, con mutación en NM\_000377.3:c.295C>T: pags. (Gln99\*) en el exón 3, que corresponde a una nueva variante.

**CONCLUSIÓN**

El caso aquí expuesto expresó una nueva mutación en el gen WAS, caracterizado por manifestaciones clínicas de fenotipo leve del síndrome de Wiskott-Aldrich, con trombocitopenia, plaquetas de tamaño normal y herencia ligada al cromosoma X. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos para ofrecer una mejor calidad de vida, incluso una mayor supervivencia en estos pacientes.

**REFERENCIAS**

1. Forte WCN. Imunodeficiências Primárias. In: Forte WCN. Imunologia do básico ao aplicado. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2015;2 21-47.
2. Bousfha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2022;42 (7): 1508-1520. Doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
3. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich Syndrome: a comprehensive review. Ann N Y Acad Sci 2013; 1285: 26-43.
4. Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich Syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. Appl Clin Genet 2014; 7: 55-66.
5. Silveira DMG, Maia AS, Forestiero C, Silva segundo GR, et al. Síndrome de Wiskott-Aldrich com plaquetas de volume normal. Arq Asma Alerg Imunol 2017; 1 (4): 422-6.
6. Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. J Clin Immunol 2018; 38 (1): 13-27.
7. García-Domínguez M, De la O-Espinoza EA, Cruz-Muñoz M. Aortic aneurysm in a patient with Wiskott-Aldrich Syndrome. Rev Alerg Mex 2020; 67 (1): 87-93.
8. Mantadakis E, Sawalle-Belohradsky J, Tzanoudaki M, Kanariou M, et al. X-linked thrombocytopenia in three males with normal sized platelets due to novel WAS gene mutations. Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 2305-6.
9. Baharin MF, Dhaliwal JS, Sarachandran SVV, Idris SZ, et al. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. J Med Case Rep 2016; 10 (188): 1-4.
10. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich Syndrome in relation to platelet size. Pediatr Blood Cancer 2011; 56: 1127-29.