

Síndrome de Wiskott-Aldrich. Comunicación de una nueva mutación

RESUMEN

El síndrome de Wiskott Aldrich fue descrito en 1937 y en 1954 se identificó su tríada característica: eccema, infecciones recurrentes y trombocitopenia, con herencia ligada al cromosoma X. Su incidencia se calcula en 1 a 10 por cada millón de recién nacidos vivos por año. Su causa es la mutación del gen localizado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica la proteína del síndrome Wiskott-Aldrich (WASp), cuya identificación y secuenciación se realizan desde 1994, lo que ha permitido describir al menos 300 defectos genéticos. Comunicamos un caso de síndrome de Wiskott-Aldrich con diagnóstico clínico y genético, tipo *nonsense* Q203X, en el exón 7, en un preescolar con ausencia de eccema.

Palabras clave: síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia primaria, trombocitopenia persistente.

Nelva Guillén-Rocha¹
Eunice López-Rocha²
Silvia Danielian⁴
Nora Segura-Méndez²
Lucina López-González³
Saúl Oswaldo Lugo-Reyes⁵

¹ Alergia e Inmunología Clínica, Cochabamba, Bolivia.

² Alergia e Inmunología clínica, Hospital de Especialidades.

³ Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

⁴ Hospital Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Wiskott-Aldrich Syndrome. A Report of a New Mutation

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich syndrome was first reported clinically in 1937, and in 1954 the classic triad was identified: eccema, recurrent infections and thrombocytopenia with an X-linked transmission. Its incidence is estimated at 1 to 10 in one million live births per year. Wiskott Aldrich syndrome is caused by mutations in a gene in the short arm of chromosome X that encodes the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp), which identification and sequencing was first performed in 1994, and since then about 300 mutations have been reported. This paper describes the case of a boy with Wiskott-Aldrich syndrome, with clinical and genetic diagnosis, with a considerable diagnostic delay attributable to an atypical presentation misdiagnosed as immune thrombocytopenia.

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, persistent thrombocytopenia.

Recibido: 17 de febrero 2014

Aceptado: 20 de junio 2014

Correspondencia: Dr. Saúl Oswaldo Lugo Reyes
Av. del Imán 1, Torre de Investigación Piso 9
04530 México, DF
dr.lugo.reyes@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Guillén-Rocha N, López-Rocha E, Danielian S, Segura-Méndez N y col. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Comunicación de una nueva mutación. Revista Alergia México 2014;61:219-223.

ANTECEDENTES

En 1937, en Alemania, Alfred Wiskott describió clínicamente el síndrome de Wiskott-Aldrich en tres hermanos que tenían diarrea sanguinolenta, eccema e infecciones recurrentes de oído. Robert Aldrich, en 1954, identificó la tríada clínica que lo distingue: eccema, infecciones recurrentes y trombocitopenia, con trasmisión ligada al cromosoma X.^{1,2}

En términos clínicos se distingue por trombocitopenia con plaquetas pequeñas, volumen plaquetario medio menor de 7 femtolitros (fL), eccema e infecciones piógenas y oportunistas recurrentes, así como mayor riesgo de linfomas y autoinmunidad.^{3,4}

La gravedad del cuadro clínico depende de la mutación y sus efectos en la expresión de la proteína. Su incidencia se estima en 1 por cada 250,000 recién nacidos varones vivos, y la expectativa de vida sin trasplante exitoso de médula ósea es de alrededor de 15 años.⁵

Esta inmunodeficiencia primaria es causada por defectos en la proteína que codifica el gen *WAS*, localizado en el brazo corto del cromosoma X (locus 11.23-11.22) que consta de 1,823 pares de bases, con 12 exones, y codifica para una proteína (*WASp*) de 502 aminoácidos. *WASp* se expresa de manera selectiva en células hematopoyéticas y es un regulador clave del citoesqueleto y de la señalización de múltiples funciones celulares, especialmente de la motilidad celular y la sinapsis inmunológica.^{6,7}

El citoesqueleto, un conjunto de proteínas responsables de mantener la configuración de la membrana plasmática, además de la movilización y migración celular, está formado por filamentos de actina y miosina. La proteína *WASp* inicia la polimerización de la actina; cuando se encuentra afectada, se impide la mo-

vilización celular a través de los filopodios y se produce la ausencia de microfilamentos en las plaquetas, lo que genera su rápida destrucción en el bazo, afectando también las funciones de fagocitosis y migración en los leucocitos.^{8,9}

Existen diferentes mutaciones del mismo gen que producen una de tres enfermedades: síndrome de Wiskott-Aldrich clásico, trombocitopenia ligada al cromosoma X (XLT), o neutropenia ligada al cromosoma X (XLN).^{6,10}

Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich tienen disminución o ausencia de la expresión de *WASp*, detectable mediante Westernblot o citometría de flujo.¹¹ La secuenciación de *WAS* se realiza desde 1994 y se han descrito más de 300 mutaciones.¹²

El tratamiento definitivo de esta inmunodeficiencia primaria es el trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas. La terapia génica con vectores lentivirales también se ha implementado con éxito.¹³

Comunicamos un caso de síndrome de Wiskott-Aldrich con diagnóstico clínico y genético, que muestra una nueva mutación en el gen *WAS*.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino preescolar de cinco años y dos meses de edad, referido a nuestra consulta por antecedente de infecciones y sangrado, sin eccema. De origen mestizo mexicano del centro del país, sin antecedente familiar de consanguinidad, infecciones o sangrado, ni antecedente personal de reacciones adversas a vacunas. Era el producto del segundo embarazo, que fue normo-evolutivo hasta que en el tercer trimestre se diagnosticó oligohidramnios severo; el paciente nació a las 39 semanas de gestación por vía abdominal, con calificación Apgar 8/9, peso de 2,990 g y talla de 49 cm. Sin complicaciones al nacimiento.

A los 15 días de nacido inició con gastroenteritis que ameritó hospitalización durante tres meses, cursó con sepsis, otitis purulenta y endocarditis, esta última posterior a la colocación de un catéter venoso central que remitió con la administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro.

A los seis meses reingresó por padecer evacuaciones líquidas con moco y sangre, recibió el diagnóstico de enteropatía eosinofílica, con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en heces fecales y divertículo de Meckel a 45 cm de la válvula ileocecal. El paciente tenía tos productiva y en la secreción bronquial se cultivó *Pseudomonas aeruginosa*; también tenía otitis crónica supurada, con cultivo de secreción ótica positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Durante su internamiento se observó plaquetopenia de manera recurrente y persistente.

El aspirado de médula ósea reportó celularidad aumentada (++), megacariocitos aumentados (++), serie granulocítica presente y aumentada con predominio de formas inmaduras; datos compatibles con destrucción periférica de plaquetas.

Hemoglobina de 10.7 g/dL, leucocitos 10,800/mm³, plaquetas 12,000/mm³, volumen plaquetario medio 6.8 fL, IgA 206 mg/dL, IgM 141 mg/dL, IgG 1,187 mg/dL, IgE 1,291 UI/mL.

Con este cuadro clínico se sospechó síndrome de Wiskott-Aldrich y se solicitó, con el apoyo de la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, la amplificación y secuenciación de WAS, realizadas en el Laboratorio de Inmunología del Hospital Juan P Garrahan en Buenos Aires, Argentina, que reportó una mutación puntual hemisigota de tipo *nonsense*: Q203X en el exón 7.

El tratamiento durante su hospitalización incluyó antibióticos endovenosos de amplio espectro y gammaglobulina intravenosa (IgIV).

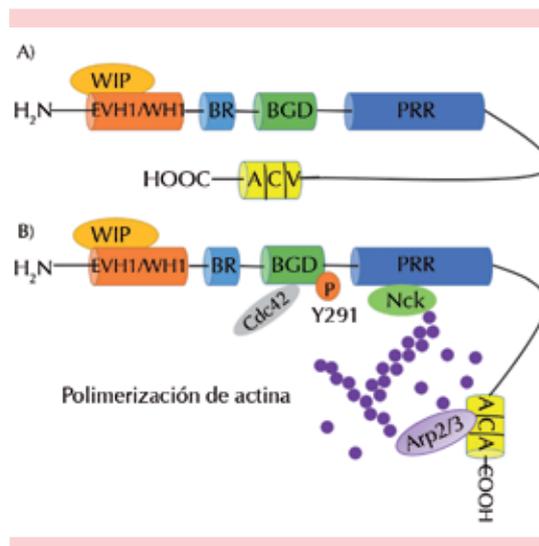


Figura 1. La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp) y su función en células hematopoyéticas.⁶ En su forma inactiva (A) WASp se autoinhibe plegada sobre sí misma. Cuando se activa, (B) en respuesta a diversos estímulos extracelulares, se despliega y su extremo terminal queda libre para unirse al complejo de proteínas ARP2-ARP3 y a monómeros de actina, a partir de lo que se polimeriza en hebras. El principal activador de WASp es la GTPasa CDC42, que se une al dominio de unión a GTP (BGD). En este dominio, en el exón 7, se localiza la mutación Q203X del paciente.

En la actualidad, el paciente continúa recibiendo mensualmente IgIV y profilaxis antimicrobiana oral con trimetoprim/sulfametoxazol, en espera de un donante no relacionado para someterse a trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas. En los últimos dos años padeció: un absceso en la cavidad abdominal por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas, proctocolitis erosiva y nodular, candidiasis esofágica, fístula enterocutánea en la porción superior del tubo digestivo, sepsis por *Klebsiella oxytoca*, necrosis y fístula perianal con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, así como necrosis de la punta de la nariz, con crecimiento de *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*.

DISCUSIÓN

Comunicamos el caso de un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich que inició con datos clínicos desde los 15 días de vida, en ausencia de eccema. El diagnóstico inicial fue de trombocitopenia persistente, con sospecha de púrpura trombocitopénica inmunitaria; sin embargo, con los antecedentes de trombocitopenia e infecciones recurrentes por gérmenes oportunistas, se sospechó el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich y se solicitó y obtuvo el apoyo necesario para realizar la secuencia del gen y encontrar la mutación.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un defecto congénito predominante en hombres, pero se han reportado algunos casos en mujeres.¹⁴ Con frecuencia, en México se retrasa su diagnóstico, el promedio de edad al momento del diagnóstico en otras regiones es de 21 meses,⁴ y nuestro paciente tenía 36 meses de edad. El antecedente familiar de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X permite sospechar el diagnóstico de manera más temprana.

Sólo 30% de los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich tiene la tríada clásica y sólo 27% tiene manifestaciones similares a los primeros casos reportados, que consisten en: plaquetas pequeñas, otitis recurrente y eccema. La existencia de plaquetas pequeñas se corrobora sólo en 53% de los pacientes.⁴ El signo de laboratorio más frecuente y significativo es la trombocitopenia sostenida (100%) y en términos clínicos suele haber hemorragia en cualquier zona (84%) y eccema (81%) extenso, severo y resistente.⁴ El hallazgo de volumen plaquetario medio menor de 7 fL apoya el diagnóstico. Los diagnósticos diferenciales incluyen dermatitis atópica severa y deficiencia de DOCK8.

La mayor parte de las infecciones que sufren estos pacientes son respiratorias y gastrointes-

tinales, causadas principalmente por bacterias, virus y hongos.^{4,15}

Los modelos murinos quiméricos de síndrome de Wiskott-Aldrich confirman la mayor susceptibilidad de padecer colitis y otras complicaciones autoinmunitarias (40%), asociadas en el intestino con la colonización por *Helicobacter pylori*.¹⁶⁻¹⁸

En el caso que comunicamos, identificamos una mutación puntual de tipo *nonsense* en el exón 7, en la región básica del gen (dominio de unión a GTPasa), que resulta en un codón de paro prematuro y traduce una proteína trunca no funcional. Esta mutación no se ha reportado antes, pero es el tipo de mutación (*nonsense*) reportada con mayor frecuencia (alrededor de 27%) en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, que predice la ausencia de expresión de la proteína y un fenotipo clínico severo.^{12,15}

El tratamiento definitivo es el trasplante de células hematopoyéticas o la terapia génica.^{13,19} En pacientes sin donador compatible, el tratamiento suele ser de soporte con gammaglobulina intravenosa, antibióticos profilácticos e inmunizaciones. La esplenectomía ensombrece el pronóstico infeccioso y postrasplante.²⁰ El diagnóstico temprano permite un tratamiento oportuno y reduce el riesgo de complicaciones y la mortalidad.

REFERENCIAS

1. Binder V, Albert MH, Kabus M, Bertone M, et al. The genotype of the original Wiskott phenotype. *N Engl J Med* 2006;355:1790-1793.
2. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954;13:133-139.
3. Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1759-1761.
4. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multi-institutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125:876-885.

5. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 2009;113:6288-6295.
6. Thrasher AJ, Burns SO. Reviews WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol* 2010;10:182-192.
7. Thrasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:132-138.
8. 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.
9. Kirchhausen T, Rosen FS. Disease mechanism: unravelling Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Biol* 1996;6:676-678.
10. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Isr Med Assoc J* 2002;4:379-384.
11. Imai K, Nonoyama S, Ochs HD. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:427-436.
12. Moratto D, Giliani S, Notarangelo LD, Mazza C, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome: from genotype-phenotype correlation to treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2007;3:813-824.
13. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 2013;341:1233-1235.
14. Boonyawat B, Dhanraj S, Abbas F, et al. Combined *de-novo* mutation and non-random X-chromosome inactivation causing Wiskott-Aldrich syndrome in a female with thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 2013;33:1150-1155.
15. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103:456-464.
16. Nguyen DD, Muthupalani S, Goettel JA, Eston MA, et al. Colitis and colon cancer in WASP-deficient mice require helicobacter species. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2041-2450.
17. Nguyen DD, Wurbel MA, Goettel JA, Eston MA, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in innate immune cells leads to mucosal immune dysregulation and colitis in mice. *Gastroenterology* 2012;143:719-729.
18. Becker-Herman S, Meyer-Bahlburg A, Schwartz MA, Jackson SW, et al. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. *J Exp Med* 2011;208:2033-2042.
19. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, Mazzolari E, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study. *Blood* 2011;118:1675-1684.
20. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, et al. 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.