

Aortic aneurysm in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome

Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich

Miguel García-Domínguez,¹ Estivaliz Arizel De la O-Espinoza,² Mario Cruz-Muñoz³

Abstract

Background: The Wiskott-Aldrich syndrome is a combined immunodeficiency associated with a syndrome linked to the X chromosome, which is characterized by eczema, recurrent infections, and thrombocytopenia. Other manifestations include autoimmune disorders such as hemolytic anemia or thrombocytopenic purpura mediated by the immune system, increased susceptibility to malignant tumors, including lymphoma or leukemia.

Case report: A 7-year-old male patient with a diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome who was treated with intravenous gamma globulin, antimicrobial prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole, and fluconazole, as well as with prednisone and cyclosporine due to hemolytic anemia and uveitis. Suddenly, he presented a deviation of the left labial commissure, so he was hospitalized. The studies showed a giant aneurysm of the aorta root, ascending aorta, descending aorta, and right coronary aorta, with insidious cardiac symptoms; therefore, he was referred to the vascular surgery department.

Conclusions: Vasculitis in Wiskott-Aldrich syndrome is rare and it is usually asymptomatic in early stages, so an annual cardiovascular evaluation should be performed in order to avoid the complications of an aneurysm, which can be deleterious in this type of immunodeficiency where the possibility of death from bleeding is high.

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome; Aortic aneurysm; Vasculitis; Immunodeficiency; Autoimmune disorders

Este artículo debe citarse como: García-Domínguez M, De la O-Espinoza EA, Cruz-Muñoz M. Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):87-93

ORCID

Miguel García-Domínguez, 0000-0002-2915-0489; Estivaliz Arizel De la O-Espinoza, 0000-0003-3818-1495; Mario Cruz-Muñoz, 0000-0001-6851-708X

¹Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Inmunología y Alergia, Sinaloa, México

²Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Pediatría Médica, Sinaloa, México

³Universidad de Morelos, Facultad de Medicina, Morelos, México

Correspondencia: Miguel García-Domínguez.
miguelgarcia.alergia@gmail.com

Recibido: 2019-10-07

Aceptado: 2019-12-05

DOI: 10.29262/ram.v67i1.696



Resumen

Antecedentes: El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia combinada asociada al síndrome ligado al cromosoma X, que se caracteriza por eccema, infecciones de repetición y trombocitopenia. Otras manifestaciones son los trastornos autoinmunes como anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica mediada por el sistema inmunológico y susceptibilidad incrementada a tumores malignos, como linfoma o leucemia.

Caso clínico: Niño de siete años, con diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich, en quien se estableció tratamiento con gammaglobulina intravenosa, profilaxis antimicrobiana con trimetoprima-sulfametoxazol y fluconazol, así como prednisona y ciclosporina debido a anemia hemolítica y uveítis. De forma súbita presentó desviación de la comisura labial izquierda, por lo que fue hospitalizado. Los estudios indicaron aneurisma gigante de la raíz de la aorta, aorta ascendente, descendente y coronaria derecha, con sintomatología cardíaca insidiosa, por lo que fue referido al servicio de cirugía vascular.

Conclusiones: La vasculitis en el síndrome de Wiskott Aldrich es poco común y suele ser asintomática en las fases iniciales, por ello debe realizarse evaluación cardiovascular anual para evitar complicaciones propias de un aneurisma, que pueden ser deletéreas en este tipo de inmunodeficiencia, en las cuales existe mayor riesgo de muerte por sangrado.

Palabras clave: Síndrome de Wiskott-Aldrich; Aneurisma aórtico; Vasculitis; Inmunodeficiencia; Trastornos autoinmunes

Abreviaturas y siglas

GGIV, gammaglobulina intravenosa
IDP, inmunodeficiencia primaria

Ig, inmunoglobulina
PTI, púrpura trombocitopénica inmune
SWA, síndrome de Wiskott-Aldrich

Antecedentes

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es un trastorno del sistema inmune ligado al cromosoma X que se comporta como una inmunodeficiencia combinada y se caracteriza por eccema, infecciones de repetición y trombocitopenia.¹ Se debe a un defecto en la proteína WAS de 502 aminoácidos (cromosoma Xp 11.22-Xp 11.3.41), un regulador de la actina del citoesqueleto que se expresa en las células hematopoyéticas y está involucrada en la señalización celular, la migración y sinapsis inmunológica, debido a disfunción combinada de células T y B, con niveles de inmunoglobulina (Ig) G e IgM normales o bajos y elevación de IgA e IgE, lo que predispone a infecciones de repetición como otitis media recurrente, neumonía bacteriana y eccema atópico severo.

Otras manifestaciones del SWA son los trastornos autoinmunes, como anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopenia inmune (PTI), vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, así como una

alta susceptibilidad al desarrollo de tumores, debido a lo cual se han determinado diversos fenotipos, desde los que solo se manifiestan con trombocitopenia, hasta los que cumplen con todas las complicaciones de forma temprana o tardía.^{2,3}

En 1937, Alfred Wiskott describió a tres hermanos con trombocitopenia congénita, melena, eccema y otitis media de repetición. Posteriormente, en 1954, Robert Aldrich identificó la herencia ligada al cromosoma X por la afectación de varios varones de una familia.⁴

Caso clínico

Niño de siete años, con PTI desde los tres meses de vida, quien presentó sangrado del tubo digestivo bajo y epistaxis, tratado con gammaglobulina intravenosa (GGIV) y bolos de metilprednisolona, 1 mg/kg/día de prednisona oral durante seis a 12 meses, con persistencia de sangrado tres o cuatro veces al año (melena, petequias y epistaxis), recuentos plaquetarios de 20 000 a

Cuadro 1. Presentación clínica, estudios de laboratorio y gabinete en niño con síndrome de Wiskott-Aldrich quien presentó aneurisma aórtico			
Manifestaciones clínicas	Estudios basales	Microbiológicos	Inmunológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombocitopénica inmune (tres meses) • Otitis media aguda de repetición (dos-tres años) • Neumonía (cuatro años) • Rinitis alérgica (cuatro años) • Varicela complicada (cinco años) • Microtrombocitopenia (seis años) • Diagnóstico de SWA (seis años) • Uveítis (seis años) • Celulitis de pierna izquierda (seis años) • Desviación de la comisura labial izquierda • Aneurisma aórtico (siete años) 	<p>Hemoglobina 11.1 g/dL, hematocrito 34 %, leucocitos 8880/mm³, neutrófilos 4040/mm³, linfocitos 3720/mm³, monocitos 890/mm³, eosinófilos 140/mm³, plaquetas 15 000/mm³, volumen plaquetario medio 7.5 fL, procalcitonina < 0.5 ng/dL, urea 6.6 mg/dL, creatinina 0.4 mg/dL, albúmina 4.1 g/L, aspartato aminotransferasa 51 UI/L, alanina aminotransferasa 54 UI/L, fosfatasa alcalina 228 UI/L, deshidrogenasa láctica 514 UI/L, colesterol 164 mg/dL, triglicéridos 157 m/dL, sodio 140, potasio 4.4, cloro 101, calcio 10.4 mg/dL, magnesio 2.2 mg/dL, ferritina 22.7</p>	<p>TORCH negativos, virus de Epstein-Barr negativo, virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 negativos, virus del herpes simple 1 y 2 negativos, reacciones febriles negativas, tuberculosis negativa, <i>Aspergillus</i> negativo</p>	<p>Anticuerpos antinucleares negativos, anti-ADN de doble cadena negativo, factor reumatoide negativo, anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipinas negativas, anti-β2-glicoproteína I2 negativa, Coombs directo 1:8 positivo, anticuerpos antiplaquetarios negativos; C3, 134 mg/dL; C4, 16 mg/dL; IgG, 352 mg/dL; IgA, 80 mg/dL; IgM, 67 mg/dL; IgE, 67.06; CD3⁺ 1702/mm³ (valor de referencia 1200-4100), CD4⁺ 317/mm³ (valor de referencia 560-2700), CD8⁺ 1124/mm³ (valor de referencia 330-520), CD19/20⁺ 56/mm³ (valor de referencia 220-1300), CD16/56⁺ 321 (valor de referencia 48-540). Deleción en T1032 del gen WASP por citometría de flujo</p>
Estudios de gabinete			
Electrocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> • Ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, eje QRS a +30, hipertrofia del ventrículo izquierdo • Hipertrofia de ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 56 %, disfunción diastólica severa, aneurisma de la raíz aórtica, aorta ascendente y descendente • Insuficiencia aórtica severa 		
Angiotomografía de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de la arteria coronaria derecha en su origen de 9 mm (índice Z + 16), con aneurisma sacular de 13.5 mm (Z + 25.6) • Dilatación aneurismática de la aorta ascendente con arco aórtico tortuoso 		
Tomografía computarizada simple de cráneo	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto en núcleo caudado y putamen 		
Tratamiento en curso	<p>GGIV 800 mg/kg cada 21 días, trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, fluconazol 5 mg/kg/día, prednisona 0.5 mg/kg/día, ciclosporina 2.3 mg/kg/día, omeprazol 20 mg/día, espironolactona 3 mg/kg/día, captopril 0.2 mg/kg/día y propranolol 0.25 mg/kg/día.</p>		
SWA = síndrome de Wiskott-Aldrich. GGIV = gammaglobulina intravenosa, TORCH = toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes.			

100 000/mm³. Al tratamiento se agregaron 3 mg/kg/día de azatioprina por dos años y globulina anti-D, sin mejoría, así como múltiples transfusiones de plaquetas, eritrocitos y plasma fresco durante los eventos agudos.

El paciente presentó otitis media supurativa en dos ocasiones y sinusitis maxilar bilateral. A los cinco años cursó con varicela complicada con choque séptico, por lo que ameritó intubación orotraqueal y antibióticos de amplio espectro (meropenem, vancomicina y aciclovir intravenoso). Se descartaron entidades infecciosas, con reevaluación de la patología autoinmune con autoanticuerpos negativos. Por la severidad de las infecciones se solicitó perfil inmunológico, con el que se identificó microtrombocitopenia y niveles bajos de IgG, CD4⁺ y CD19⁺ (cuadro 1), por lo que se sospechó SWA, diagnóstico que se confirmó al demostrar mutación del gen WASP con delección en T1032 en el Laboratorio de Inmunología Molecular de la Facultad de Medicina de Morelos, México (figura 1).

Se dio tratamiento con 650 mg/kg de gamma globulina intravenosa cada 21 días, profilaxis antimicrobiana con trimetoprima-sulfametoxazol y fluconazol, así como 0.7 mg/kg/día de prednisona y 2.5 mg/kg/día de ciclosporina debido a anemia hemolítica y uveítis. Se inició protocolo para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Durante la evolución mostró mejoría de cuenta plaquetaria, con episodios de epistaxis leve y equimosis por traumatismos leves.

Una semana antes de la aplicación de la gamma globulina intravenosa, el paciente fue llevado a ur-

gencias por desviación súbita de la comisura labial izquierda; se encontró infarto en la cabeza del núcleo caudado y putamen del hemisferio izquierdo, sin datos de hipertensión intracraneal (figura 2A). En la exploración física, el hallazgo fue soplo diastólico III/IV en foco aórtico; en la telerradiografía de tórax se observó cardiomegalia (figura 2B) y en el ecocardiograma y la angiotomografía, dilatación aneurismática de la aorta ascendente (figura 3). El paciente fue referido al servicio de cirugía vascular con clase funcional I y sin datos de bajo gasto cardiaco; al momento de este informe se encontraba en espera de la resolución quirúrgica y en tratamiento con propranolol, captopril y espironolactona, en tanto continuaba en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de la IDP.

Discusión

El SWA es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, caracterizada por la asociación de microtrombocitopenia, eccema e infecciones de repetición debidas a deterioro variable de la inmunidad humoral y celular. Se han reportado desde fenotipos en los que solo existe compromiso plaquetario hasta los que presentan autoinmunidad o linfoma.^{2,3}

La microtrombocitopenia se puede manifestar tempranamente con petequias, epistaxis, hematomas, sangrado de tubo digestivo y después de traumatismos o cirugías, debido a disminución del tamaño plaquetario, destrucción acelerada por defecto del citoesqueleto, secuestro plaquetario o anticuerpos antiplaquetarios.⁵

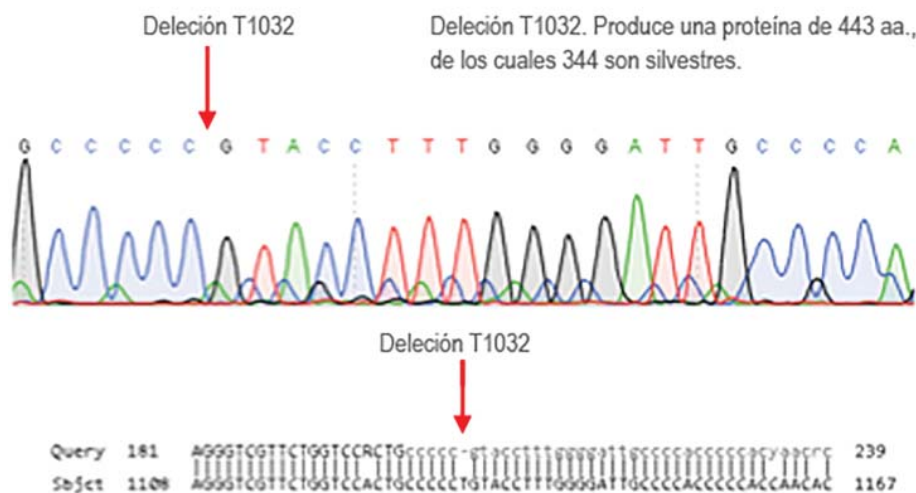


Figura 1. Expresión de la proteína WASP con delección T1032.

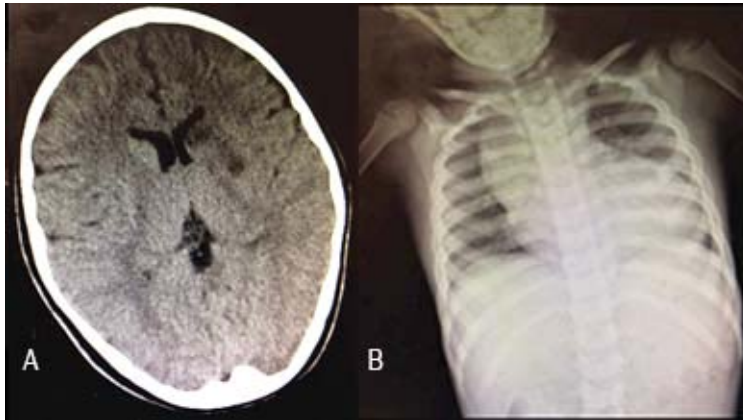


Figura 2. A) Tomografía axial computarizada simple de cráneo con imagen hipodensa en la cabeza del núcleo caudado y putamen del hemisferio izquierdo, así como discreto efecto de masa en el asta frontal ipsilateral, hallazgos compatibles con infarto isquémico. Atrofia cortical hacia la convexidad alta de los lóbulos frontoparietales. B) Radiografía de tórax con índice cardiorácico de 0.67, ensanchamiento del mediastino a expensas de la aorta ascendente.

El eccema puede ser severo cuando existe el antecedente de atopia familiar, así como desequilibrio en la producción de la respuesta Th1 hacia Th2 con elevación de la IgE, lo que puede producir reacciones alérgicas. Las infecciones recurrentes pueden provocar una sinapsis inmune deficiente debido al defecto en la actina para la señalización celular, migración y maduración, con la consecuente función inmune deficiente, incluyendo células efectoras del sistema innato como fagocitos, monocitos y macrófagos, así como linfopenia generalizada, proliferación anormal de linfocitos T y poca respuesta a antígenos polisacáridos. En general, los niveles de la IgG son normales, los de la IgM están disminuidos y los de la IgA y IgE son normales o están incrementados.⁶

Los mecanismos de autoinmunidad en el SWA no son claros, pero se ha descrito producción defectuosa de células T reguladoras, con pérdida de la tolerancia central y periférica a autoantígenos, así como falla en la supresión de las respuestas inmunes excesivas.⁷

En el niño que describimos con PTI resistente al tratamiento convencional (esteroides e inmunosupresor) e infecciones recurrentes severas, se sospechó trastorno inmunológico. La determinación de microtrombocitopenia y linfopenia de CD4⁺ y CD19⁺ confirmó el diagnóstico de SWA al encontrar mutación del gen WASP. Sin antecedentes cardiovasculares previos, el paciente presentó infarto cerebral y soplo holodiastólico debido a dilatación aneurismática desde la raíz de la aorta hasta su porción descendente, con afectación de la arteria coronaria.

Las anomalías cardiovasculares en el SWA son infrecuentes y debidas a vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, incluyendo aneurisma de la aorta. Mediante estudios de patología se ha demostrado vasculitis necrosante. La patogenia de la vasculitis no está esclarecida, pero podría preceder a la microtrombocitopenia.⁸ Se describen reportes de casos con vasculitis y aortitis que se presentaron después de años del diagnóstico de SWA (cuadro 2),



Figura 3. Angiotomografía de grandes vasos que muestra aneurisma de la raíz aórtica, aorta ascendente y descendente.

Cuadro 2. Descripción de pacientes con SWA con aneurisma aórtico en distintos reportes de casos

Autor y año	Diagnóstico SWA (años)	Descripción del aneurisma	Hallazgos para el diagnóstico	Aneurisma (años)	Otros hallazgos	Tratamiento	Pronóstico
Pellier <i>et al.</i> (2011) ⁹	ND	De aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	10	Progresión del aneurisma aórtico	TCPH	Vivo
	ND	De aorta torácica	Radiografía de tórax	13	Insuficiencia valvular de la aorta, dilatación del ventrículo izquierdo	TCPH	Muerte por encefalitis viral posTCPH
	ND	De aorta abdominal	Ultrasonido abdominal	13	Dilatación de la arteria iliaca derecha	ND	Muerte por linfoma
	ND	De aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	11	No	ND	Vivo
	ND	De aorta ascendente	Dolor torácico	16	Disección aórtica, insuficiencia valvular	Cirugía, metotrexate, esteroides	ND
Ono <i>et al.</i> (2009) ¹⁰	5	De aorta ascendente y aorta descendente	Radiografía de tórax	7	Leucemia linfocítica aguda, citomegalovirus	Cirugía y TCPH	Vivo
Onalan <i>et al.</i> (2018) ¹¹	ND	De aorta descendente	Dolor torácico y disnea	12	Dilatación del ventrículo izquierdo	Cirugía	Vivo
Wood <i>et al.</i> (2017) ¹²	ND	De aorta descendente	Dolor torácico	29	Estenosis en el seguimiento	Dos cirugías	Vivo
Narayan <i>et al.</i> (2004) ¹³	6	De raíz aórtica y aorta ascendente	Disnea	21	Calcificación del aneurisma	Dos cirugías	Vivo
van Son <i>et al.</i> (1995) ¹⁴	ND	De aorta ascendente y aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	23	Progresión de aneurisma aórtico e insuficiencia valvular	Cirugía	Vivo

ND = información no disponible, TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

incluso antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La sintomatología cardiovascular se observó en menos de la mitad de los casos como disnea y opresión torácica, mientras que en el resto el diagnóstico se realizó en forma fortuita con radiografía de tórax. Los pacientes tuvieron puntuación de 4 o 5 en la prueba clínica del síndrome de Wiskott-Aldrich. La resolución quirúrgica no se llevó a cabo

de primera intención en todos y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue una opción inviable en algunos por falta de donador compatible.

Conclusión

La vasculitis puede presentarse en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con trastornos autoinmunes, como el SWA, en forma de aor-

titis con aneurisma aórtico, como en el paciente que describimos, lo que incrementa el riesgo de sangrado por la patología de base y el riesgo de ruptura del aneurisma. La evaluación cardiovascular en el SWA

debería ser rutinaria, ya que la sintomatología puede estar ausente. Se debe priorizar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento definitivo.

Referencias

1. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):30-36. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f30448
2. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):725-738;quiz 739. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.005
3. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, Hollenbaugh D, Blaese RM, Kanner SB, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood.* 1997;90(7):2680-2689.
4. 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(2):133-139.
5. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia-Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2009 Jun 18;113(25):6288-95. DOI: 10.1182/blood-2008-12-115253
6. Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology.* 2009;214(9-10):778-790. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.06.009
7. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: An unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00209
8. Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, Jais JP, Bilhou-Nabéra C, Moshous D, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2013;121(9):1510-1516. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448118
9. Pellier I, Dupuis-Girod S, Loisel D, Benabidallah S, Proust A, Malhlaoui N, et al. Occurrence of aortic aneurysms in 5 cases of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatrics.* 2011;127(2):e498-504. DOI: 10.1542/peds.2009-2987
10. Ono M, Goerler H, Breymann T. Aneurysm of the aortic root in the setting of Wiskott-Aldrich syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19(2):212-215. DOI: 10.1017/S1047951109003564
11. Onalan MA, Sayin OA, Tireli E. Surgical resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Heart Surg Forum.* 2018;21(4):E305-E306. DOI: 10.1532/hsf.1972
12. Wood G, Booth K, Khan Z, Biss T, Roysam C, Dark J. Descending aortic aneurysm in Wiskott-Aldrich syndrome: options for repair. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(9):635-637. DOI: 10.1177/0218492317738386
13. Narayan P, Alwair H, Bryan AJ. Surgical resection of sequential thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(2):346-348. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.005
14. van Son JA, O'Marcaigh AS, Edwards WD, Julsrud PR, Danielson GK. Successful resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):685-687. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00171-G