

Síndrome de Wiskott Aldrich. Presentación de un caso

Wiskott Aldrich Syndrome. Presentation of a Case

María del Carmen García Nieblas ¹, Luis Manuel García Nieblas ², Yudy Cruz Abreu ³, Luis Alfonso García Niebla ⁴, Elizabeth M. García Nieblas ⁵

1. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Inmunología. Asistente. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de La Pedraja. Holguín. Cuba.
2. Máster en Farmacoepidemiología. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. Instructor. Banco de Sangre Provincial. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Fisiología. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.
4. Especialista de Primer Grado en Bioquímica. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.
5. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Facultad Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Wiskott Aldrich es una inmunodeficiencia primaria clasificada dentro del grupo de las bien definidas, se hereda con carácter recesivo ligado al X, el gen mutado codifica para una proteína citoplasmática presente en linfocitos y megacariocitos importante en la regulación de la polimerización de la actina y traducción de señales necesarias para la reorganización del citoesqueleto celular. Las manifestaciones clásicas están dadas por sangramientos, infecciones y eczemas; sus primeros síntomas pueden aparecer al nacimiento con hemorragia petequeal, diarreas con sangre; mientras las infecciones y el eczema se desarrollan durante el primer año de edad, la otitis media es la infección que se presenta con mayor frecuencia. Desde el punto de vista inmunológico se caracteriza por tener niveles de inmunoglobulina M bajos, las inmunoglobulinas A y E son elevadas, mientras la inmunoglobulina G puede ser normal a lo que se

una trombocitopenia. El diagnóstico de esta enfermedad se realizó en un niño de tres meses de edad, el cual permaneció ingresado por largo tiempo en cuidados intensivos y falleció a los dos años de edad por sepsis generalizada.

Palabras clave: síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X, inmunidad celular.

ABSTRACT

The Wiskott Aldrich Syndrome is a well-defined primary immunodeficiency X- linked recessive disorder, the mutated gene encodes a cytoplasmatic protein in lymphocytes and megakaryocytes which is important in actin polymerization and cytoskeletal reorganization .The classic manifestations involve bleeding, infections and eczema. The first symptoms may appear at birth with petechial hemorrhage, diarrhea with blood, while infections and eczema are present during the first year of age, otitis media is an infection that occurs more frequently. From the immunological point of view it is characterized by low levels immunoglobulin M, immunoglobulin A and E are high, while immunoglobulin G may be normal together with thrombocytopenia. This disorder was diagnosed in a three- year- month infant who was admitted at intensive care unit for a long period of time. The patient died when he was two years old due to generalized infection.

Keywords: Wiskott -Aldrich Syndrome, X-linked chromosome genetic diseases, cellular immunity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott Aldrich (WAS) es una inmunodeficiencia primaria dentro de las llamadas bien definidas, los primeros casos se describieron en el año 1937 por Wiskott, quien encontró en un familia tres hermanos que padecían de trombocitopenia congénita, diarreas con sangre e infecciones recidivantes, sin embargo, no fue hasta 17 años después que se reporta la enfermedad, por Aldrich y colaboradores, los cuales encontraron varios miembros varones afectados en un familia, se evidenció que se trataba de una entidad recesiva ligada al cromosoma X ^{1,2}.

En el año 1994 se localiza el gen mutado a nivel del cromosoma X, en la región Xp11-23, el cual codifica para una proteína citoplasmática de 501 aminoácidos rica en residuos de prolina, que se expresa en linfocitos y megacariocitos conocida como la proteína del Wiskott-Aldrich (WASP), que constituye un factor importante en la regulación de la polimerización de la actina, así como, en la traducción de señales al interior celular para la reorganización del citoesqueleto³.

La expresión de la mutación difiere entre diferentes individuos afectados lo que determina la gravedad y sobrevivencia del enfermo, los avances de estudios de clonación del gen son la estrategia principal para evitar la aparición de casos y han permitido hacer diagnósticos prenatales y detectar mujeres portadoras³.

Las principales manifestaciones clínicas, generalmente, comienzan con una representación temprana con hemorragias secundarias a la trombocitopenia; la causa que origina con mayor frecuencia consultas es la aparición de heces fecales con sangre en los primeros días de nacido, que se confunde mucho con sepsis neonatal. De forma secundaria aparecen las infecciones recidivantes que son cada vez más graves y afectan, fundamentalmente, el oído y pueden generar otitis supuradas graves, son frecuentes también, las neumonías de origen bacteriano y la meningitis. En la medida que pasa el tiempo aparecen las lesiones en piel en forma de eczemas con una distribución muy característica que completa la triada característica de esta afección, dada por trombocitopenia, inmunodeficiencia y lesiones eczematosas⁴.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas ya descritas, son importantes los antecedentes familiares y el tipo de herencia. Desde el punto de vista del laboratorio, la trombocitopenia es un dato esencial unido a las características de la morfología de las plaquetas, muy pequeñas (microplaquetas), se han descrito gránulos α en el citoplasma tanto en las plaquetas como en los linfocitos, otro dato característico son los resultados observados en la cuantificación de Inmunoglobulinas donde se encuentra una disminución importante de la Inmunoglobulina M, mientras la IgG se mantiene normal y la IgA e IgE se muestran elevadas, estas características explican el bajo valor de las isohemaglutininas, así como la insuficiente respuesta a los polisacáridos, lo que justifica la susceptibilidad a las infecciones por gérmenes capsulados al principio de la enfermedad.

A medida que pasa el tiempo el deterioro del sistema inmune es mayor, con afectación de la inmunidad celular, lo que permite la infección por otros microorganismos. El diagnóstico preciso es la demostración del gen mutado con técnicas de biología molecular^{5,6}.

El pronóstico del WAS es reservado, el único tratamiento que hasta ahora ha mostrado algún resultado es el trasplante de médula ósea, aunque no siempre ha sido exitoso. Una vez realizado el diagnóstico, es recomendable el tratamiento energético de las infecciones, la transfusión con concentrado de plaquetas es necesaria y el uso de Inmunoglobulina endovenosa para lograr inmunización pasiva, así como, el uso de trimetropin-sulfametoxazol profiláctica durante los dos primeros años de vida, de forma regular cada 21 días.

Es importante implementar las medidas necesarias para evitar sangrados, por lo que se deben evitar las punturas, traumas, también, los lugares hacinados y contaminados para prevenir las infecciones, que junto con el sangramiento, son las principales causas de muerte en estos pacientes^{7,8}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino valorado por equipo multidisciplinario a los tres meses de edad por cuadros reiterados de diarreas con flema y sangre con diagnóstico de enfermedad diarreica de origen bacteriano, tiene antecedentes de haber nacido de parto eutócico a término, con un peso de 3 034 g. A los cuatro días de nacido es llevado al Servicio de Neonatología por deposiciones con flema y sangre con ligera toma del estado general, se ingresó y en estudios realizados se detectó trombocitopenia interpretándose el cuadro como sepsis gastroentérica, se orientó tratamiento con antibiótico y vitamina K y se decidió además, fototerapia, fue transfundido concentrado de plaquetas y se egresó a los cuatro días.

A los dos meses de edad vuelve a ingresar por cuadro diarreico y sangre en las heces, se evidenció pequeña fisura anal por lo que pudieran explicar el sangrado, se cubre con antibióticos y tres días más tarde se decidió el egreso.

Una semana después es llevado a Cuerpo de Guardia por deposiciones con abundante sangramiento acompañado de epistaxis con manifestaciones de choque, se detectan cifras bajas de hemoglobina y trombocitopenia. Se planteó como diagnóstico una enteropatía por la sospecha de divertículo a descartar pólipos, es interconsultado en Consulta de Hematología y se sugiere descartar Rendu Osler, que explicaría la trombocitopenia por posible secuestro en dilataciones vasculares.

Se hizo medulograma con resultado normal, en estudio endoscópico aparecen lesiones que sugieren angiodisplasia del colon, se exploró por video y se descartó divertículo de Meckel, se sugirió interconsulta con Inmunología para descartar el WAS.

Se valoró en el Servicio de Inmunología, hasta ese momento no habían aparecido infecciones importantes y al investigar antecedentes familiares no se encontraron evidencias de casos anteriores, no consanguinidad paterna, el niño tenía dos hermanos y una hermana todos saludables, solo se constató el antecedente de un tío paterno fallecido a los 25 años de edad al cual era necesario transfundir con frecuencia por una posible leucosis, información referida por la mamá sin posibilidades de confirmar diagnóstico.

Al examen físico se constataron algunas lesiones en piel no infectadas, se decidió cuantificación de inmunoglobulinas con los siguientes resultados: IgG normal, IgA e IgE elevado y la IgM muy baja, con este resultado se hace el diagnóstico de WAS, se decidió comenzar el tratamiento con gammaglobulina endovenosa a dosis de 300 mg/kg de peso cada 21 día⁹ y se orientaron medidas para evitar complicaciones, tanto infecciosas, como las relacionadas con los sangramientos.

A los cuatro meses de edad se agravó la dermatitis, aparecieron infecciones óticas severas, mantiene el sangramiento en heces fecales y manifestaciones hemorragíparas en piel. Al repetir a los seis meses el estudio inmunológico mantiene igual patrón de inmunoglobulinas, por lo que se confirmó el diagnóstico de un paciente con WAS.

El paciente se mantuvo con infecciones severas ingresado en sala de terapia intermedia por largos períodos de tiempo, predominaron las otitis, contaminaciones en piel y bronconeumonías, se aislaron varios gérmenes, tanto bacterianos como micóticos, se mantuvo la terapia antibiótica y tratamiento con intacglobin a dosis hasta de 400 mg/kg, en ocasiones, se acortaba el período hasta 15 días⁹, con intervalos de mejoría muy cortos, el sangramiento se mantuvo y se incrementaba durante las infecciones, entre las complicaciones hizo una arteritis, poco frecuente a esa edad. Finalmente, presentándose el inicio de un absceso glúteo que generó vasculitis importante, se agrava y fallece a los dos años de edad por sepsis generalizada.

DISCUSIÓN

El WAS es una inmunodeficiencia primaria en la que además del trastorno del sistema inmune, aparecen otros sistemas afectados que originan la triada de manifestaciones clínicas características dadas por eczemas, trombocitopenia e infecciones recidivantes. La consecuencia principal de esta mutación está relacionada con los mecanismos de fosforilación de la llamada proteína del Wiskott Aldrich, elemento esencial para el adecuado ensamblaje de la actina, lo que hace vulnerable a estas células a destrucción prematura, que genera los síntomas mencionados.

En este caso, como característica particular, se destaca la no evidencia palpable del antecedente familiar típico según el tipo de herencia ligada al X, sin embargo, la expresión del gen no siempre se manifiesta de igual forma, lo cual está relacionado con la diversidad en la evolución de cada paciente en particular, por lo que no se descarta la posibilidad de que el tío paterno estuviese afectado y no fuera diagnosticado.

Estas afecciones por la poca frecuencia de aparición pasan muchas veces inadvertidas. En Cuba, según registro nacional, hasta ahora solo se tienen conocimiento de tres casos ¹⁰, por lo que se considera, que al ser enfermedades poco frecuentes, evidencia un subregistro por diagnósticos errados generados por la semejanza de su cuadro clínico a otras enfermedades hematológicas.

La posibilidad en estos pacientes de rebasar la primera década es poco probable, el deterioro es progresivo y nuevas complicaciones aparecen según pasa el tiempo. A los trastornos de la respuesta inmune influida por anticuerpos se añaden los relacionados con el deterioro de la inmunidad, mediada por células, lo que genera un aumento y gravedad de las infecciones con peligro para la vida del paciente.

Es importante la realización de diagnósticos oportunos que permitan controlar y descartar las posibles portadoras y brindar asesoría genética sobre las posibilidades de tener un hijo enfermo. Se hace necesario continuar el desarrollo de los estudios moleculares, por ser la única vía de hacer un diagnóstico prenatal efectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blancas Galicia L, Escamilla Quiroz C, Yamazaki Nakashimada MA. Síndrome De Wiskott Aldrich; revisión actualizada. Rev Allergy Mexico 2011[citado 24 abr 2012]; 58(4.) Disponible en: <http://www.artemisaenlinea.org.mx/articulo.php?id=6654&arte=a>
2. Scott M, Leeper Laura R, Chung Chang Y. WASP interacting Protein Is Important for Actin Filament Elongation and Prompt Pseudopod Formation in Response to a Dynamic Chemoattractant Gradient. Mol Biol Cell.2006[citado 24 abr 2012]; 17 (10): 4564-4575. Disponible en: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/4/7/112>
3. Bustamante JS, Bolsson Dupuis E, Jouanguy C. Picard: Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. Curr Opin Immunol. 2008; 20: 39-48.

4. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2006[citado 24 abr 2013]; 117: 435-441. Disponible en: <http://imunopediatria.org.br/download/wiskott.pdf>
5. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases .Immunity. 2008; 28: 835- 846.
6. Abbas AK, Lichman AH, Pillai M. Congenital and acquired immunodeficiencies. En: Cellular and Molecular Immunology New York: Editorial Saunders Company. 2010. p.445-470.
7. Orangea JS, Stoneb KD, Turveyc K, Krzewskid SE . Biomedicine and Diseases: Review The Wiskott Aldrich syndrome. Cell Mol Life Sci. 2004[citado 24 abr 2013]; 61 Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/revista-alergia-mexico-336/articulo/sindrome-de-wiskott-aldrich-revision-actualizada-90090572>
8. Notarangelo LD. Primary Immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:5182-5194.
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Inmunoglobulina Humana. En: Formulario Nacional de medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.p.568-569.
10. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. Curr Opin Immunol. 2008; 20 (1): 39-48.

Recibido: 1 de octubre de 2013

Aprobado: 4 de octubre de 2013

Dra. *María del Carmen García Nieblas*. Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción de la Pedraja. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: mgarcia@hpuh.hlg.sld.cu