

## **CAPÍTULO VII**

### **EL SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH**

*El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS por sus siglas en inglés) es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria que involucra tanto a linfocitos B como T. Por otra parte, otro tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas, que ayuda a controlar el sangrado, se encuentra también afectado. En su forma clásica, el WAS tiene un patrón característico de descubrimientos que incluye: 1) un aumento en la tendencia a sangrar causada por una menor cantidad de plaquetas, 2) infecciones recurrentes por bacterias, virus y hongos, y 3) eccema de la piel.*

**DEFINICIÓN:** En 1937, el Dr. Wiskott describió a tres hermanos con recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia), diarrea con sangre, eccema e infecciones recurrentes de oído. Diecisiete años después, en 1954, el Dr. Aldrich demostró que este síndrome era heredado como un rasgo recesivo ligado al X (véase capítulo de Herencia). En la década de los 60, las características de la inmunodeficiencia subyacente fueron identificadas y el síndrome de Wiskott-Aldrich se agregó a la lista de las Enfermedades de Inmunodeficiencia Primarias.

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria que involucra tanto a linfocitos B como T. Además, otro tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas, que ayuda a controlar el sangrado, se encuentra también afectado. En su forma clásica, el WAS tiene un patrón característico de descubrimientos que incluye: 1) un aumento en la tendencia a sangrar causada por una menor cantidad de plaquetas, 2) infecciones recurrentes por bacterias, virus y hongos, y 3) eccema de la piel. Además, la observación a largo plazo de pacientes con WAS ha revelado un aumento en la incidencia de malignidad, incluyendo linfoma y leucemia, y un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes en algunos pacientes.

El WAS es causado por mutaciones (o errores) en el gen que produce una proteína llamada, en honor del trastorno, Proteína del Síndrome Wiskott-Aldrich (WASP). El gen WASP se localiza en el brazo corto del cromosoma X. La mayoría de estas mutaciones son “únicas”. Esto significa que casi cualquier familia tiene su propia mutación característica del gen WASP. Si la mutación es severa e interfiere casi completamente con la habilidad del gen de producir la proteína WAS, el paciente tiene la clásica forma más severa de WAS. En contraste, si existe alguna producción de la proteína con mutación WAS, puede resultar una forma más leve del trastorno.

**CUADROS CLÍNICOS:** El cuadro clínico del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) varía de paciente a paciente. Algunos pacientes presentan las tres manifestaciones clásicas, incluyendo menos plaquetas y sangrado, inmunodeficiencia e infección y eccema. Otros pacientes presentan únicamente recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) y sangrado. De hecho, en años pasados se pensó que los pacientes que presentaban sólo un recuento bajo de plaquetas tenían un tipo diferente de enfermedad llamada Trombocitopenia ligada al X (XLT). Sin embargo, después de la identificación del gen WAS, se dieron cuenta que tanto el WAS como la trombocitopenia ligada al X se debían a mutaciones del mismo gen, y por lo tanto eran formas clínicas distintas del mismo trastorno.

Las manifestaciones clínicas iniciales del WAS se pueden presentar poco tiempo después del nacimiento o desarrollarse en el primer año de vida. Usualmente se deben al recuento bajo de plaquetas o la subyacente inmunodeficiencia.

**Tendencia al Sangrado:** La menor cantidad de plaquetas es un sello característico de todos los pacientes con WAS. Además, las plaquetas son más pequeñas de lo normal. El mecanismo preciso para la trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas) es desconocido, pero puede incluir producción ineficaz de plaquetas por la médula ósea o una remoción aumentada de plaquetas por el bazo. La hemorragia después de la circuncisión puede ser una clave temprana de la presencia de la enfermedad. El sangrado dentro de la piel provocado por la trombocitopenia puede causar puntos rojos del tamaño de una cabeza de alfiler, llamado petequia, o pueden ser mayores y parecer moretones. Los niños afectados pueden también tener evacuaciones con sangre (especialmente durante la infancia), sangrado de encías, sangrados prolongados de nariz, y sangrado dentro de las articulaciones. La hemorragia en cerebro es una complicación peligrosa; los niños pueden beneficiarse al usar un casco para prevenir golpes en la cabeza hasta que el tratamiento pueda elevar el recuento de plaquetas.

**Infecciones:** Dada la profunda deficiencia de linfocitos T y B, las infecciones son comunes en el WAS clásico. Estas infecciones pueden incluir infecciones de las vías respiratorias inferiores y superiores tales como otitis media, sinusitis y neumonía. Infecciones más graves tales como la sepsis (infección del torrente sanguíneo o envenenamiento sanguíneo), meningitis e infecciones virales graves son menos frecuentes. Algunos pacientes con WAS clásico desarrollan infecciones de Herpes Simplex recurrentes (herpes labial) y algunos pueden tener Neumonía Pneumocistis Carinii.

**Eccema:** El eccema se encuentra de manera común en pacientes con WAS clásico. En los infantes, el eccema puede parecer “crusta lactea”, una erupción de pañal de importancia, o ser generalizada. En niños mayores, el eccema se limita usualmente a los pliegues formados en el frente del codo, alrededor de la muñeca y cuello y detrás de las rodillas. Dado que el eccema causa comezón o prurito excesivo, los niños afectados algunas veces se rascan hasta sangrar, aún cuando estén dormidos. El eccema puede ser leve o no presentarse en algunos pacientes.

**Manifestaciones Autoinmunes:** Un problema frecuentemente observado en niños mayores y adultos con WAS es una alta incidencia de síntomas del “tipo-autoinmune”. La palabra “autoinmune” describe trastornos que parecen ser el resultado de un sistema inmune no regulado reaccionando contra parte del propio cuerpo del paciente. La manifestación autoinmune más comúnmente observada en pacientes con WAS es una forma de anemia causada por anticuerpos que destruyen los glóbulos rojos. Algunos pacientes presentan un trastorno más generalizado en el que puede aparecer fiebre, en ausencia de infecciones, asociada con articulaciones inflamadas, inflamación de riñón y síntomas gastrointestinales, tales como la diarrea. Ocasionalmente, se manifiesta inflamación de arterias (vasculitis) en la piel, corazón, cerebro u otros órganos internos y causa una gran variedad de síntomas. Estos episodios autoinmunes pueden durar tan solo unos pocos días o pueden ocurrir en ondas durante un período de varios años.

**Malignidad:** Estas pueden ocurrir en niños pequeños con WAS, pero son más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. La mayoría de estas involucran a los linfocitos, tales como el linfoma y la leucemia.

**DIAGNÓSTICO:** Dado que el espectro de los hallazgos es tan amplio, el diagnóstico del Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) debe ser considerado en cualquier niño que presente sangrado inusual y moretones, trombocitopenia congénita o de temprana aparición y plaquetas pequeñas. De hecho, las anormalidades características en plaquetas, cantidades bajas y tamaño pequeño, se encuentran ya presentes en la sangre del cordón de los recién nacidos. La prueba más simple y útil para diagnosticar el WAS es obtener un recuento de plaquetas y determinar cuidadosamente el tamaño de las plaquetas. Las plaquetas WAS son significativamente más pequeñas que las plaquetas normales. En niños de más edad, mayores de dos años, se puede observar una variedad de anormalidades inmunológicas y esto se puede usar como soporte para el diagnóstico. Ciertos tipos de anticuerpos del suero son característicamente bajos o no se encuentran en los niños con WAS. Con frecuencia tienen bajos niveles de anticuerpos para antígenos del grupo sanguíneo (anticuerpos contra glóbulos rojos tipo A o B) y no producen anticuerpos contra ciertas vacunas que contienen polisacáridos o azúcares complejos. Los exámenes de piel para investigar la función de los linfocitos T pueden mostrar una respuesta negativa y los análisis clínicos de la función de los linfocitos T pueden ser anormales.

El diagnóstico se confirma al demostrar una disminución o ausencia de la proteína WAS en las células sanguíneas o por la presencia de una mutación dentro del gen WAS. Estas pruebas se realizan en unos cuantos laboratorios especializados y requieren sangre u otros tejidos.

**HERENCIA:** El Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) se hereda como un trastorno recesivo ligado al X. Por lo tanto, sólo los varones son afectados por esta enfermedad. Véase el capítulo de Herencia para información más completa acerca de cómo los trastornos recesivos ligados al X son transmitidos de generación en generación. Dado que esta es una enfermedad heredada transmitida como un rasgo recesivo ligado al X, podrían haber hermanos o tíos maternos (el hermano de la madre del paciente) con hallazgos similares. Sin embargo, la historia familiar puede ser totalmente negativa debido al tamaño reducido de la familia o debido a que ha ocurrido una nueva mutación. Si la mutación más precisa del WASP es conocida en determinada familia, es posible efectuar diagnóstico prenatal.

**TRATAMIENTO:** Todos los niños con enfermedades crónicas graves necesitan el apoyo de sus padres y familia. Las demandas para los niños con el Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) y las decisiones que ellos tienen que tomar pueden ser abrumadoras. El progreso en las terapias de nutrición y antimicrobianas, el uso profiláctico de IVIG, y el trasplante de médula ósea han mejorado la esperanza de vida de los pacientes con WAS.

Dada la mayor pérdida de sangre, es común la anemia con deficiencia de hierro y puede ser necesario un suplemento de hierro. Cuando aparecen síntomas de infección, es necesaria, una búsqueda completa de infecciones bacterianas, virales o por hongos para determinar el tratamiento antimicrobiano más efectivo. Ya que los pacientes con WAS tienen respuesta anormal de anticuerpos a las vacunas y a microorganismos invasores, la infusión profiláctica de inmunoglobulina intravenosa puede ser indicada para pacientes que sufren infecciones bacterianas frecuentes.

El eccema puede ser severo y persistente y requerir cuidado constante. Se deben evitar baños en exceso ya que los baños frecuentes pueden causar resequedad en la piel y empeorar el eccema. Se deben usar aceites para baño y se debe aplicar crema humectante

después del baño, y varias veces al día en zonas de piel seca/eccema. Aplicar cremas con esteroides en las áreas con inflamación crónica puede ser de ayuda, pero no deben ser usadas en exceso. No deben usarse cremas con esteroides fuertes, como esteroides fluorinizados, en la cara. En caso de que ciertas comidas empeoren el eccema, y si existen alergias a alimentos conocidas, se debe intentar remover los productos alimenticios ofensivos. Los antibióticos sistemáticos pueden también mejorar el eccema en algunos casos.

Se pueden aplicar transfusiones de plaquetas en algunas situaciones para tratar el bajo conteo de plaquetas y el sangrado. Por ejemplo, en caso de ocurrir un sangrado importante que no pueda ser parado con medidas conservadoras, usualmente se indica una transfusión de plaquetas. Las hemorragias en el cerebro por lo general requieren una transfusión inmediata de plaquetas. Se han efectuado intervenciones quirúrgicas para remover el bazo (órgano linfático en el abdomen que “filtra la sangre”) en pacientes con WAS y se ha demostrado corregir el recuento bajo de plaquetas, o trombocitopenia, en más del 90% de los casos. Sin embargo, al remover el bazo se aumenta la susceptibilidad de los pacientes con WAS a infecciones bacterianas, especialmente infecciones del torrente sanguíneo y meningitis.

Los síntomas de las enfermedades autoinmunes pueden requerir tratamiento con medicinas que posteriormente supriman el sistema inmune del paciente. Altas dosis de IVIG y esteroides sistémicos pueden corregir el problema; de ser posible, se debe reducir la dosis de esteroides a la más baja que controle los síntomas.

Al igual que con todos los infantes que tengan enfermedades de deficiencia inmune que involucran linfocitos B y/o linfocitos T, los niños con WAS no deben recibir vacunas con virus vivos ya que un indicio del virus en la vacuna puede provocar una enfermedad. Las complicaciones de la varicela ocurren con frecuencia y pueden requerir tratamiento con medicinas antivirales, altas dosis de IVIG o Suero Hiper Inmune de Herpes Zoster.

La única “cura permanente” para el WAS es un trasplante de médula ósea o un trasplante de células madre del cordón umbilical (véase capítulo en Terapia Médica Específica). Dado que los pacientes con WAS tienen alguna función residual de la función de los linfocitos T, a pesar de la deficiencia inmune, los medicamentos inmunosupresores y/o la radiación total del cuerpo son necesarios para acondicionar al paciente antes del trasplante. Si el niño afectado tiene hermanos sanos de los mismos padres, se debe examinar a toda la familia para determinar si existe un hermano con HLA idéntico (tejidos compatibles) que pueda servir como donador para el trasplante de médula ósea. Los resultados de la donación de médula ósea de hermanos con HLA idéntico en WAS son excelentes, con un porcentaje de éxito (cura) de entre el 80-90%. Este procedimiento es por lo tanto el tratamiento elegido para niños con hallazgos significativos de WAS. La decisión de realizar un trasplante de médula ósea de hermanos con HLA compatible en pacientes con formas clínicas más leves, tales como trombocitopenia aislada, es más difícil y debe ser discutida con un experto inmunólogo.

Los trasplantes de donadores compatibles no relacionados (MUD por sus siglas en inglés) son casi tan exitosos como los trasplantes compatibles de hermanos si se realizan en niños menores (hasta 5-6 años de edad). El porcentaje de éxito de los trasplantes MUD disminuye con la edad y la decisión de transplantar adolescentes o adultos con WAS puede resultar difícil.

Las células madre del cordón umbilical, total o parcialmente compatibles, han sido utilizadas con éxito para la reconstrucción inmune y la corrección de anomalías de las

plaquetas. Esta estrategia es especialmente prometedora si no existe un hermano compatible donador.

En contraste con el excelente resultado de trasplantes compatibles, el trasplante de médula ósea haploidéntico (el uso de uno de los padres) no ha tenido éxito como los trasplantes de HLA compatibles.

EXPECTATIVAS: Hace tres décadas, el Síndrome clásico Wiskott-Aldrich era uno de los trastornos de inmunodeficiencia primarios más graves con una esperanza de vida de solo 2-3 años. Aún cuando sigue siendo una enfermedad grave en la que las complicaciones que amenazan la vida pueden ocurrir, muchos varones afectados pasan la pubertad y llegan a la edad adulta, viven vidas productivas y tienen familias propias. Los pacientes de más edad con trasplante de médula ósea cuentan hoy en día con veinte y treinta años y parecen estar curados, sin haber desarrollado malignidades o enfermedades autoinmunes.