

# Manejo del síndrome de Wiskott-Aldrich con esplenectomía y gamaglobulina venosa

María Margarita Olivares, Helí Salgado, Pablo Javier Patiño,  
Carlos Julio Montoya · Medellín

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una compleja enfermedad de origen genético que compromete la función del sistema inmune y la coagulación; la mortalidad es elevada en la primera década de la vida a menos que se dé una corrección definitiva al defecto de base. Debido a que las alteraciones se presentan exclusivamente en células derivadas de la médula ósea, el tratamiento ideal es el trasplante de este órgano. Sin embargo, no siempre se puede conseguir un donante apto para este procedimiento, y deben surgir otras opciones de manejo que incrementen la supervivencia y prevengan el desarrollo de las secuelas más frecuentes. El tratamiento combinado con esplenectomía, antibióticos profilácticos y gamaglobulina humana venosa permite lograr estos objetivos, además de disminuir los costos de atención y mejorar notablemente la calidad de vida del paciente y su familia (*Acta Med Colomb* 2001; **26**: 82-85).

**Palabras clave.** *Síndrome de Wiskott-Aldrich, Inmunodeficiencia primaria, tratamiento.*

## Introducción

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria transmitida como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, y que se caracteriza por presentar trombocitopenia con microtrombocitos, dermatitis crónica e infecciones recurrentes (1). La primera descripción fue hecha por Wiskott en 1937 cuando observó que tres hermanos varones presentaban desde los primeros meses de vida trombocitopenia, diarrea con sangre, eczema e infección óptica recurrente (2). Además, se asocia con una alta frecuencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias hematológicas. La prevalencia general es de dos hombres afectados por cada 10<sup>6</sup> individuos (3).

El gen defectuoso en el SWA se encuentra en el brazo corto del cromosoma X (Xp11.22) (1); éste codifica para una proteína de 502 aminoácidos (denominada WASP), localizada en el citoplasma y expresada en los leucocitos y las plaquetas, lo que explica que las manifestaciones se restrinjan a la respuesta inmune y la coagulación. Su función es aún desconocida; sin embargo parece que WASP realiza un papel importante en la transducción de señales al interactuar con moléculas que contienen dominios SH3 y en la regulación de la reorganización del citoesqueleto, lo que es necesario para la polarización de los linfocitos durante el contacto con las células presentadoras de antígenos (3, 4).

La deficiencia inmune en el SWA involucra la función de los linfocitos  $\gamma$  y T, por lo que es clasificada como una

inmunodeficiencia combinada; los individuos afectados tienen una respuesta humoral disminuida contra los antígenos de tipo polisacárido y algunos antígenos proteicos. Los niveles séricos de IgG y sus subclases son normales; sin embargo, la IgM está disminuida y la IgA e IgE están elevadas (5).

Alrededor de los seis años es común la disminución en el número de los linfocitos  $\gamma$  en sangre periférica; se encuentran anomalías funcionales en el movimiento de las células T, la capacidad de división, el agrupamiento de sus receptores antigénicos y la reorientación del citoesqueleto para la interacción con otras células (2).

La trombocitopenia y la disminución del volumen plaquetario medio (microtrombocitos) son hallazgos característicos y persistentes, con un rango para el número de plaquetas circulantes que oscila entre 5.000 y 50.000/ $\mu$ l. Existe una alteración en la producción plaquetaria conocida como *trombocitopenia inefectiva*, que consiste en una generación normal o incrementada de megacariocitos en la médula ósea pero paradójicamente acompañada de un número bajo de plaquetas circulantes; esto se origina por una anomalía en la demarcación y liberación de las plaquetas desde los megacariocitos, lo que podría derivarse de los defectos en la interacción de

---

Drs. María Margarita Olivares, Helí Salgado Vélez, Pablo Javier Patiño y Carlos Julio Montoya: Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

WASP con el citoesqueleto. Además, hay un aumento en la destrucción de plaquetas en el bazo, y aunque no se sabe qué es lo que este órgano reconoce como anormal en las plaquetas de los pacientes con SWA, se ha establecido que causa microfragmentación de ellas y por esto llegan a ser más pequeñas de lo usual (1,3).

La única terapia definitiva para los pacientes con SWA es el trasplante de médula ósea o de células madres pluripotenciales; es preferible un donante HLA idéntico, pero un donante parcialmente relacionado se puede utilizar en niños menores de seis años (6). Después del trasplante mejoran las infecciones y los sangrados, disminuye el riesgo de enfermedades autoinmunes y hasta ahora no se ha encontrado aumento en las neoplasias. Con un donante idéntico se tiene un 85-90% de éxito, mientras que con un donante parcialmente relacionado las posibilidades disminuyen al 30% (1, 7, 8).

Cuando no es posible realizar el trasplante, la segunda opción de tratamiento puede ser la esplenectomía, que corrige la trombocitopenia en 95%; en este caso, el paciente debe recibir previamente vacunación contra bacterias capsuladas y terapia antimicrobiana profiláctica diariamente (7, 9).

En el SWA existe una indicación absoluta para el tratamiento con gammaglobulina humana venosa (GHIV), con el objetivo de evitar las infecciones recurrentes que se originan por la deficiente producción de anticuerpos específicos; adicionalmente, en estos pacientes las inmunoglobulinas son catabolizadas más rápido (2, 6).

### Presentación del caso

Paciente de sexo masculino remitido a los siete años de edad al Programa Detección y Manejo del Síndrome de Infección Recurrente, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Sus manifestaciones clínicas se iniciaron a los cinco meses de vida con un síndrome hemorrágico consistente en hematoquexia, petequias y equimosis; fue evaluado por la consulta de hematología al primer año de vida y se diagnosticó púrpura trombocitopénica idiopática, por lo que recibió tratamiento con esteroides durante dos años sin mejoría.

Adicionalmente, presentaba desde el primer año de vida: eczema de pliegues, infecciones piógenas recurrentes en cara, glúteos y pliegues, pitiriasis alba y versicolor. Entre los dos y seis años presentó episodios infecciosos recurrentes, como otitis supurada, sinusitis, bronquitis y bronconeumonías, artritis séptica de rodilla (requirió drenaje quirúrgico), molusco contagioso diseminado y verrugas vulgares; varios episodios requirieron hospitalización.

No existen antecedentes familiares de un cuadro clínico similar ni de muertes tempranas por infecciones; sus dos hermanas mayores son sanas.

Todos los hemoleucogramas realizados reportaron trombocitopenia con plaquetas que oscilaban entre 18.000 y 75.000/ $\mu$ l, con un volumen medio plaquetario siempre

inferior a las cifras normales. Además, de acuerdo con los protocolos para la evaluación de pacientes con infección recurrente (10), se le realizó una evaluación inmunológica completa que consistió en: dosificación de inmunoglobulinas séricas, niveles postvacunación de IgG sérica específica para nueve serotipos del *Streptococcus pneumoniae*, subpoblaciones de linfocitos y por citometría de flujo, determinación de isohemaglutininas séricas y complemento sérico (Tabla 1). Los antecedentes clínicos del paciente y los resultados de laboratorio obtenidos concuerdan con lo establecido para el síndrome de Wiskott-Aldrich: hemorragias en piel y mucosas (Figura 1), eczema crónico, infección recurrente, trombocitopenia con microtrombocitos, IgM disminuida, IgA e IgE aumentadas, IgG normal, isohemaglutininas ausentes y sin producción de anticuerpos IgG específicos postvacunación para ningún serotipo del neumococo (2).

Una vez determinado el diagnóstico, se ordenó la realización de la tipificación del HLA del paciente y su familia para evaluar la presencia de un donante idéntico para trasplante de médula ósea; sin embargo, ninguno de los miembros de la familia presentó esta característica. Además, se inició profilaxis contra las infecciones con trimetoprim-sulfa y las verrugas vulgares fueron tratadas con interferon

**Tabla 1.** Características de laboratorio de un paciente con síndrome de Wiskott Aldrich

1. Subpoblaciones de linfocitos (células/ $\mu$ l):		Valor normal +/- 2 DE
Leucocitos	10000/ $\mu$ l	4500 - 10000
Linfocitos	1800/ $\mu$ l	1000 - 5300
CD3+	1296/ $\mu$ l	800 - 3500
CD4+	531/ $\mu$ l	400 - 2100
CD8+	673/ $\mu$ l	200 - 1200
CD19+	90/ $\mu$ l	200 - 600
2. Inmunoglobulinas séricas:		Valor normal +/- 2 DE
IgG	1194 mg/dl	774 - 2202
IgA	319 mg/dl	52 - 499
IgM	24 mg/dl	51 - 207
IgE	523 UI/ml	menor de 52
3. Anticuerpos IgG anti serotipos de neumococo:		
Serotipo	IgG post vacunación ( $\mu$ g/ml)	
1	0.057	
3	0.081	
4	0.016	
6	0.353	
9	0.053	
14	0.607	
18	0.284	
19	0.461	
23	0.221	
Valores protectores: mayores a 1.3 $\mu$ g/ml		
4. Isohemaglutininas séricas:		
Anticuerpos contra grupos sanguíneos A y B: ausentes		
5. Complemento sérico:		
C3: 107 mg/dl	Valor normal: 50-90mg/dl	
C4: 42.3 mg/dl	Valor normal: 10-40mg/dl	



**Figura 1.** Hemorragia subconjuntival y equimosis palpebral en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich. Con el paso del tiempo, la trombocitopenia se agrava en el SWA y es frecuente observar hemorragias de piel, mucosas y tejidos profundos en respuesta a traumas leves, las que pueden amenazar la función de algunos órganos y la vida del paciente.

alfa recombinante con mejoría. Desde los ocho años presenta episodios de herpes labial que se controlan adecuadamente con aciclovir.

Debido a que la trombocitopenia se acentuaba cada vez más, aumentando los episodios hemorrágicos (epistaxis frecuentes) y poniendo en riesgo la vida del paciente, se decidió a los nueve años de edad realizar esplenectomía, iniciar la aplicación de GHIV mensual a una dosis de 400 mg/kg y continuar la profilaxis antibiótica por el riesgo de una infección severa por gérmenes capsulados.

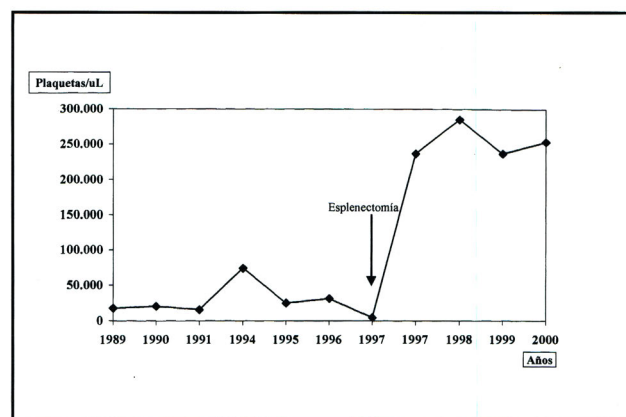
En cuatro años de evolución se ha logrado evidenciar un aumento dramático y sostenido de las cifras de plaquetas (Figura 2), además de que la frecuencia y severidad de sus infecciones ha disminuido en forma considerable.

### Discusión

La opción ideal en el manejo de los pacientes afectados por un SWA es el trasplante HLA idéntico de médula ósea (6); en nuestro medio se tiene muy poca experiencia en la realización de esta terapia en pacientes con inmunodeficiencias primarias, y en el caso analizado no fue posible conseguir un donante HLA idéntico o parcialmente relacionado.

Hasta hace algunos años, el promedio de vida en pacientes con este síndrome estaba alrededor de los 3.5 años, pero con la disponibilidad de mejores antibióticos y antivirales se ha ido paulatinamente incrementando; sin embargo, sigue siendo alta la mortalidad por complicaciones hemorrágicas y sepsis (3).

En ausencia de un posible trasplante, se deben ofrecer otras opciones disponibles que puedan mejorar la calidad de vida y el pronóstico; en los últimos años se ha informado de los beneficios que brinda la acción combinada de la esplenectomía, los antibióticos profilácticos y la gammaglobulina endovenosa, permitiendo mantener a los pacientes en aceptables condiciones de salud y realizando una vida socialmente activa y productiva (7, 9).



**Figura 2.** Evolución de los valores de las plaquetas en sangre periférica pre y postesplenectomía en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich. Luego de la esplenectomía, la cifra de plaquetas aumenta inmediatamente hasta los valores normales; este efecto se hace en forma sostenida en el tiempo, previniendo el desarrollo de las secuelas hemorrágicas.

La esplenectomía corrige la trombocitopenia en un 95% de los casos aunque aumenta un poco el tamaño de las plaquetas, disminuyendo así los episodios de sangrados que ponen en riesgo la vida (11); además, no interfiere con la posibilidad de hacer un trasplante de médula ósea posteriormente. Se recomienda realizarla cuando los episodios de sangrado se vuelven muy frecuentes, incontrolables y peligrosos (5).

A pesar de la deficiente respuesta a los antígenos polisacáridos, antes de la esplenectomía el paciente debe recibir vacunación contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (1).

La GHIV tiene como función el reemplazo de anticuerpos específicos contra un amplio margen de gérmenes patógenos, previniendo el desarrollo de infecciones severas; también se conocen sus amplias funciones moduladoras de la respuesta inmune. La dosis indicada es de 400 mg/kg de peso, con un intervalo de aplicación mensual; como los antibióticos profilácticos, se debe iniciar tan pronto como la infección recurrente se presente en forma amenazante, y su administración debe ser continua (1).

Este abordaje combinado controla notablemente los principales problemas de los pacientes que padecen el SWA, lo que se evidencia por la disminución de los sangrados, el número y severidad de las infecciones y el riesgo de desarrollar neoplasias. Lo anterior mejora a mediano plazo la supervivencia (se puede aumentar a más de 20 años) y cambia favorablemente la calidad de vida (9).

Algunos autores consideraban que era necesario evaluar el riesgo-beneficio de la esplenectomía, pues la tendencia de los sangrados podía disminuir a medida que aumentaba la edad y este procedimiento aumentaba el riesgo de septicemia (7). Sin embargo, otros trabajos más recientes han descrito que esta cirugía es muy segura si se suministra una transfusión previa de plaquetas, pues en el postoperatorio inmediato hay un incremento sostenido de las plaquetas en sangre; además, cuando se combina con GHIV mensual, profilaxis

antibiótica continua y vacunación contra bacterias capsuladas se logran controlar las principales amenazas de la enfermedad: los sangrados y las infecciones (9, 11).

En el caso particular presentado, con esta terapia integral se logró un cambio radical en la calidad de vida del paciente y su familia, además de un ahorro significativo en los costos de atención pues desde la cirugía no se han requerido nuevas hospitalizaciones, no se han presentado episodios de sangrado, y la frecuencia y severidad de las infecciones disminuyó dramáticamente, ya que sólo se han presentado desde entonces tres episodios de herpes labial manejados satisfactoriamente. En la actualidad el paciente tiene 13 años, está estudiando en secundaria, tiene un desarrollo social adecuado y practica activamente deportes de contacto físico sin inconvenientes.

En el país se hace necesario crear más centros con capacidad de diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias como el SWA, dándole a los afectados la posibilidad de contar con los más modernos y eficaces esquemas de tratamiento que den una solución definitiva a su dolencia (trasplante de células madres pluripotenciales CD34+) o mejoren su calidad de vida y pronóstico.

### Summary

The Wiskott-Aldrich syndrome is a complex disease of genetic cause which produces alterations in the function of immune and clotting systems. If a definitive therapy that fix the underlying defect is not done, mortality is high in the first decade of life. Due to the fact that alterations are present exclusively in those cells produced in bone marrow, the most efficient therapy is bone marrow transplantation. However, sometimes it is not possible to get an adequate donor to do this procedure, and other options are needed to improve the life expectancy and to avoid deleterious

consequences. The combined treatment with splenectomy, antibiotic prophylaxis and intravenous gammaglobulin allow to get these objectives; furthermore, it decreases the management costs and improve the patient's quality of life.

**Key words.** *Wiskott-Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, treatment.*

### Referencias

1. **Ochs HD, Rosen FS.** The Wiskott-Aldrich Syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach.* New York: Oxford University Press, 1999:292-305.
2. **Rosen SF, Geha RS.** Wiskott-Aldrich Syndrome. In: Rosen SF, Geha RS, eds. *Case studies in immunology. A clinical companion.* New York: Elsevier Science Ltd/ Garland Publishing, 1999:95-102.
3. **Hong R, Clement LT, Gatti RA, Kikpatrick CH.** Disorders of the T-cell system. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic disorders in infants and children.* 4th ed. Los Angeles: W.B. Saunders Company, 1996:363-368.
4. **Miki H, Miura K, Takenawa T.** N-WASP, a novel actin-depolymerizing protein, regulates the cortical cytoskeletal rearrangement in a PIP2-dependent manner downstream of tyrosine kinases. *EMBO J* 1996;**15**:5326-5335.
5. **Stiehm ER, Ammann A J.** Trastornos por inmunodeficiencia combinada humoral y celular. In: Stites DP, Terr AI, Parslow PG, eds. *Inmunología básica y clínica.* México, D.F.: Editorial Manual Moderno, 1998:419-432.
6. **Stiehm ER.** Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular approach.* New York: Oxford University Press, 1999:448-458.
7. **Mullen CA, Anderson KD, Blaese RM.** Splenectomy and/or bone marrow transplantation in the management of the Wiskott-Aldrich Syndrome: long-term follow-up of 62 cases. *Blood* 1993;**82**:2961-2966.
8. **Buckley RH, Fischer A.** Bone Marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular approach.* New York: Oxford University Press, 1999:459-475.
9. **Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G.** Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child* 1996;**75**:436-439.
10. **Salgado H, Montoya CJ, Henao J, Orrego JC, López JA, Patiño PJ.** Guía de estudio y manejo del paciente sospechoso de presentar alteraciones en la respuesta inmune celular específica. *Rev Asoc Colomb Alerg Asma e Inmunol* 2000;**9**:9-13.
11. **Gaspoz JM, Waldvogel F, Cornu P, Gugler E, Dayer JM.** Significant and persistent improvement of thrombocytopenia after splenectomy in an adult with the Wiskott-Aldrich Syndrome and intra-cerebral bleeding. *Am J Hematol* 1995;**48**:182-185.