

Presentación de caso

Hospital Pediátrico Universitario “Octavio de La Concepción y de La Pedraja”. Holguín.

Presentación de dos pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich.

Presentation of Two Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome.

Andres Andrés Matos⁽¹⁾, Alcibíades Castaigne Ricardo⁽²⁾, Celina Rodríguez Vega⁽³⁾, Carlos A Vázquez Torres⁽⁴⁾, Héctor Pupo Rodríguez⁽⁵⁾.

1. Especialista de I Grado en Emergencia y Cuidados Intensivos Pediátricos. Profesor Asistente. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Universitario Holguín.
2. Especialista de I Grado en Emergencia y Cuidados Intensivos Pediátricos. Profesor Asistente. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Universitario
3. Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Universitario Holguín.
4. Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Universitario Holguín.
5. Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Pediátrico Universitario Holguín.

RESUMEN

Se presentó la evolución clínica de dos lactantes masculinos, con múltiples ingresos desde etapas tempranas de vida en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, debido a actividad hemorrágica constante de moderada intensidad en piel y mucosas, poca respuesta terapéutica a las infecciones, eccema generalizado, trombocitopenia severa y micro plaquetas, lo cual hizo plantear el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich; una enfermedad poco frecuente, que pertenece al grupo de las trombocitopenias congénitas, con transmisión recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada desde el punto de vista clínico por púrpura trombocitopenica, dermatitis e infecciones recurrentes. El hecho de ser un síndrome raro, con una evolución clínica muy tórpida, propia de esta patología, unido a su pronóstico desfavorable motivó la presentación de estos pacientes.

Palabras clave: síndrome de Wiskott-Aldrich, hemorragia, infecciones, trombocitopenia.

ABSTRACT

Two male infants clinical evolution at Pediatric Intensive Care Unit was analyzed in this work. The patients had multiple admissions from early stages of life, due to constant hemorrhagic process in skin and mucosa, poor therapeutic response, widespread eczema, severe thrombocytopenia and micro platelets, with Wiskott-Aldrich Syndrome diagnosis, which is a not very frequent disease that belongs to the group of congenital thrombocytopenia, with recessive

X-linked transmission, characterized from the clinical point of view by thrombocytopenic purpura, dermatitis and recurrent infections. The authors were motivated to present these two cases due to the disease torpid clinical evolution and its unfavourable prognosis.

Key words: Wiskott - Aldrich syndrome, hemorrhage, infections, thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad poco frecuente, muy compleja desde el punto de vista clínico, con transmisión recesiva ligada al cromosoma X, ⁽¹⁾ varía mucho en relación con su severidad, mostrando una incidencia de 5,2 por cada millón de recién nacidos masculinos y cuyas características clínicas se ponen de manifiesto desde los primeros días de vida, caracterizadas por lesiones en piel en la cual predomina de forma cardinal el eccema, trastornos inmunológicos que predisponen a las infecciones, con carácter recurrente e insólito debido a inmunodeficiencia combinada, comprometiendo de manera especial la vida de estos pacientes; unido a trastornos hematológicos por trombocitopenia con un marcado aumento en la tendencia de eventos hemorrágicos, entre los cuales a pesar de no ser frecuente la hemorragia intracraneal ⁽²⁾ constituye una de las complicaciones más temidas y devastadoras desde el punto de vista clínico.

Por tratarse de una enfermedad poco común pero con gran connotación familiar y social, nos sentimos motivados a presentar los únicos dos casos tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Paciente1: se trata de un lactante masculino, con siete meses de edad, raza blanca, de procedencia urbana, producto de la segunda gestación, embarazo no complicado, parto vaginal, Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos: 8-9, peso en el salón de partos 3280 gramos, grupo sanguíneo A, Rh positivo.

No se recogen antecedentes postnatales de interés.

Padres sanos, tíos masculinos paternos sanos, tres hermanos de la madre fallecidos antes del año de edad por alteraciones hematológicas sin diagnóstico preciso.

Ingresó por primera vez en nuestro hospital a la edad de 18 días, por presentar otitis media aguda, refractaria al tratamiento habitual y con una evolución clínica no satisfactoria. Posteriormente se constató al examen físico hepatoesplenomegalia de 6 cm., Petequias generalizadas, eccema a nivel de la cara, cuero cabelludo y áreas del pañal, deposiciones con estrías de sangre y signos clínicos y radiológicos de bronconeumonía.

En el estudio inicial de química hemática se detectó trombocitopenia severa ($7 \times 10^3 \times \text{mm}^3$) con micro plaquetas, lo cual unido a las alteraciones clínicas nos hizo plantear el diagnóstico de Wiskott-Aldrich.

Tuvo una estadía hospitalaria de 105 días debido a múltiples procesos infecciosos con escasa respuesta al tratamiento convencional y actividad hemorrágica principalmente en mucosas, de intensidad moderada, necesitando en varias ocasiones terapia transfusional. Fue egresado a la edad de cuatro meses, con seguimiento especializado en su área de salud.

Ingresa nuevamente a los siete meses de edad, en la Unidad de Terapia Intensiva, con exacerbación de su cuadro clínico, dado por eccema generalizado, lesiones de petequias diseminadas por todo el cuerpo, sangramiento digestivo bajo, esplenomegalia de siete centímetros, toma del estado general, palidez cutánea extrema y signos clínicos graves de neumonía.

Se tomaron las medidas terapéuticas necesarias y en el curso de 20 horas su estado clínico mostró un empeoramiento rápido y progresivo con signos de sangramiento activo a nivel del sistema digestivo, al cual se añadió cuadro convulsivo tónico clónico generalizado sin respuesta adecuada a la terapéutica, el nivel de conciencia se fue degradando hasta llegar al coma, aumenta la intensidad del sangramiento y finalmente fallece.

El estudio neuropatológico reveló microscópicamente hemorragia subaracnoidea marcada con hemorragia frontal y parietal izquierdas de severa intensidad, que comprimen el parénquima cerebral.

Paciente 2: Menor con 10 meses de edad, masculino, blanco, procedencia urbana, sin antecedentes prenatales, perinatales o postnatales de interés.

Antecedentes patológicos familiares: primo fallecido con el diagnóstico de Wiskott-Aldrich. Ingresa a los 15 días de edad por presentar petequias y deposiciones con estrías de sangre. Al examen físico se constata hepatomegalia de 7 cm., esplenomegalia de 5 cm. eccema generalizado, más evidente en zonas de pliegues, petequias diseminadas por todo el cuerpo y áreas de hematomas a nivel de los miembros inferiores, manifestaciones respiratorias altas en las cuales llamó la atención la presencia de secreción nasal mucosa con sangre.

Dentro de los estudios hematológicos se pudo determinar, como aspecto fundamental, una trombocitopenia severa ($5 \times 10^3 \times \text{mm}^3$). Lo cual hizo sospechar el diagnóstico de Wiskott-Aldrich.

Posteriormente a este evento fue necesario su ingreso en 15 ocasiones, motivado fundamentalmente por eccema infectado secundariamente, cuyas lesiones mejoraban con el manejo tópico y desaparecían con dosis elevadas de esteroides. El eccema fue especialmente activo en el verano.

Actividad hemorrágica purpúrica constante, evidente a nivel del sistema digestivo bajo y piel, con necesidad de varias transfusiones de sangre. Infecciones, dentro de las cuales se destacaron por su importancia clínica y poca respuesta terapéutica la otitis media aguda, bronconeumonía, enfermedad diarreica aguda bacteriana (shigellosis), dermatitis.

Con un cuadro de sepsis a punto de partida de una bronconeumonía, ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital, en el cual mostró signos de empeoramiento clínico, con predominio de alteraciones hematológicas, dadas por hematomas generalizados a

nivel de mucosas bucal y piel, sangramiento digestivo bajo, epistaxis severa y gran inestabilidad hemodinámica.

Se comenzó con ventilación artificial mecánica, a pesar de todas las medidas terapéuticas intensivas su estado general empeoró evolutivamente, el nivel de conciencia fue degradándose hasta llegar al coma, con tres puntos en la escala de coma de Glasgow, presentó hipertensión con crisis de cianosis, toma motora dada por monoparesia braquial derecha y de forma súbita, comenzó con convulsiones tónico clónico generalizadas, falleciendo en esta difícil situación.

El examen patológico puso en evidencia desde el punto de vista macroscópico: hemorragia subaracnoidea, intraventricular e intraparenquimatosa extensas que desplazan el parénquima cerebral en ambos hemisferios. Hernia de amígdalas bilaterales.

DISCUSIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es tildado de “curioso”, “enigmático” o “desconcertante”, debido a la dificultad que existe para poder explicar sus defectos. ⁽³⁾

Fue descrito originalmente por Wiskott en 1937, en dos varones de una misma familia alemana con los datos clínicos de púrpura trombocitopénica crónica, eccema e infecciones recurrentes. En 1954 Aldrich, en EUA, reportó una familia con la triada característica y el rasgo de transmisión ligado al cromosoma X ⁽⁴⁾. Se trata de un padecimiento poco frecuente, con una incidencia de 6,4 por año. Hasta el momento, se reportan en la literatura mundial más de 500 pacientes. ⁽⁵⁾

El avance más importante en el estudio de la enfermedad es el aislamiento del gen asociado al síndrome de Wiskott-Aldrich, localizado en el brazo corto del cromosoma X, en la posición 11.23-11.22 (Xp11.23-p11.22). ⁽⁶⁾

Esta enfermedad es causada por la mutación del gen que codifica a la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp). Los pacientes con este síndrome presentan disminución o ausencia de la WASp. La WASp se expresa en todas las células de la línea hematopoyética, bazo y timo. Esta proteína resulta esencial para la función normal de los anticuerpos, la respuesta de linfocitos T y producción de plaquetas, así como la regulación de la apoptosis linfocitaria, hechos que podrían explicar la inmunodeficiencia combinada. ^(6, 7, 8, 9).

La clonación del gen ha hecho posible la definición genética, la detección de portadores, el diagnóstico prenatal y la descripción de cerca de 139 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Hay diferentes mutaciones del mismo gen o variantes alélicas, que producen el WAS atenuado (WASa), la trombocitopenia ligada al cromosoma X (XLT) y la neutropenia ligada al cromosoma X (XLN). ^(10, 11)

En la etapa neonatal y aún en la fetal, fuera de las pruebas moleculares, es posible realizar la identificación de enfermos mediante pruebas sencillas como el conteo de plaquetas y la determinación del volumen plaquetario medio, en muestras de sangre fetal o en estudio al nacimiento.

En el recién nacido son escasas las condiciones clínicas donde se puede asociar la presencia de trombocitopenia y volumen plaquetario bajo. Básicamente son padecimientos que infiltran o invaden la médula ósea, como la sepsis neonatal, los anticuerpos antiplaquetarios o la leucemia congénita y por otro lado el síndrome de Wiskott Aldrich.⁽¹²⁾

Las opciones terapéuticas del síndrome de Wiskott-Aldrich, tradicionalmente se han encaminado hacia el manejo de sostén de los síntomas relacionados (hemorragia, infección, inmunodeficiencia, autoinmunidad, etcétera) mientras que el tratamiento correctivo es únicamente con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.⁽¹³⁾

Al presentar estos pacientes tratados en nuestro centro hospitalario, concluimos que se trata de una enfermedad poco frecuente que puede resultar mortal en la mayoría de los pacientes, debido a las complicaciones complejas, graves y que requieren de un manejo oportuno y conocimiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKusick VA. Mendelian Inheritance in a Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 8^{va} ed. Baltimore and London: Johns Hopkins University Press, 1988: p. 1253.
2. Alvarez Amaya C. Síndrome de Wiskott-Aldrich. Gac Med Mex 2002; 138(1):80-82.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Trastornos de la inmunidad. En: Patología estructural y funcional. 6ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000: p.251.
4. Baptista González H, Álvarez Amaya C. Evolución clínica en dos pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich. Gac Med Mex 2005; 141(1):47-51.
5. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo L, Etzioni A, Cazzanova JL. An International study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. Clin Immunol 2003; 109:272-7.
6. Imai K, Nonmoyama S, Ochs HD. WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3:427-36.
7. Lutskiy MI, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. Genotype-Phenotype in the Wiskott - Aldrich syndrome. J Immunol 2005; 175(2):1329-36.
8. Ochs HD, Notarangelo LD. Structure and function of the Wiskott - Aldrich syndrome protein. Curr Opin Hematol 2005; 12(4):284-91.
9. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003; 111(51):622-7.
10. Chinen J, Puck JM. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:595-604.
11. Thomson BG, Robertson KA, Gowan D, Heilman D, Broxmeyer HE, Emanuel D, et al. Analysis of engraftment, graft-versus-host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation. Blood 2002; 96:2703-11.
12. Murray RI. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003; 88:359-64.
13. Oda A, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome protein and platelets. Immunol Rev 2000; 78: 111-7.

Correspondencia: Dr. Andrés Andrés Matos. Hospital Pediátrico Universitario “Octavio de la Concepción y de la Pedraja” Avenida de los libertadores. Holguín. 80400. Correo electrónico: aandres@hpuh.hlg.sld.cu

[Indice](#) [Anterior](#) [Siguiente](#)