

La organización internacional que trabaja para mejorar
la calidad de vida de las personas
con inmunodeficiencias primarias.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Copyright © 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.
El libro "The Patient & Family Handbook for Primary Immunodeficiency Diseases"
del que se ha obtenido este material ha sido desarrollado por la Immune Deficiency
Foundation y financiado por Baxter Healthcare Corporation.

 **Tipolitografia**
ARONA www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Esta publicación ha sido posible gracias a una generosa subvención educativa de CSL Behring

SÍNDROME de WISKOTT-ALDRICH

Este folleto está pensado para el uso de pacientes y de sus familias y no reemplaza los consejos de un inmunólogo clínico.

Síndrome de Wiskott-Aldrich



También disponible:

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

SÍNDROME DE HIPERIgM

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it



SÍNDROME de WISKOTT-ALDRICH

El Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), es una inmunodeficiencia primaria que afecta tanto a los linfocitos B como T. Además, las células sanguíneas que ayudan a controlar las hemorragias, llamadas plaquetas, también se ven afectadas. En su forma clásica, el SWA tiene un patrón característico de síntomas que incluye una mayor tendencia a sangrar causada por la menor cantidad de plaquetas, infecciones recurrentes bacterianas, víricas y fúngicas, y eccema. Tras la identificación del gen responsable de este trastorno, ahora hemos podido reconocer que también existen formas leves de esta enfermedad que expresan algunos de los síntomas antes mencionados, aunque no todos.

DEFINICIÓN

En 1937, el Dr. Wiskott describió a tres hermanos que presentaban un 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 se heredaba como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. En los años 50 y 60, se identificaron las características de la inmunodeficiencia subyacente y el Síndrome de Wiskott-Aldrich se añadió a la lista de las enfermedades de inmunodeficiencia primarias. El Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria que afecta tanto a los linfocitos B como T. Las células sanguíneas responsables de controlar las hemorragias, las plaquetas, también se ven gravemente afectadas.

En su forma clásica, el SWA tiene un patrón de síntomas característico que incluye:

1. Una mayor tendencia a las hemorragias causada por una reducción notable del número de plaquetas

Síndrome de Wiskott-Aldrich

2. Infecciones recurrentes por bacterias, virus y hongos
3. Eccema

Además, la observación a largo plazo de los enfermos de SWA ha revelado un aumento en la incidencia de tumores, incluidos el linfoma y la leucemia, y un aumento en la incidencia de diversas enfermedades autoinmunes en muchos pacientes.

El SWA está provocado por mutaciones (o errores) en el gen que produce una proteína llamada, en honor al trastorno, proteína del Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWAP). El gen SWAP está localizado en el brazo corto del cromosoma X. La mayoría de estas mutaciones son “únicas”. Esto significa que casi todas las familias tienen su propia mutación característica del gen SWAP. Si la mutación es severa e interfiere casi completamente en la capacidad del gen para producir la proteína del SWA, el paciente presentará la forma clásica más severa del SWA. En cambio, si hay cierto grado de producción de la proteína mutada, puede darse una forma más leve de la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico del Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) varía de paciente a paciente. Algunos pacientes presentan las tres manifestaciones clásicas, que incluyen un bajo recuento de plaquetas acompañado de hemorragias, inmunodeficiencia e infección, y eccema. Otros pacientes sólo presentan un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) y hemorragias. En años anteriores, se pensaba que los pacientes que presentaban sólo un recuento bajo de plaquetas tenían un tipo diferente de enfermedad llamada trombocitopenia ligada al cromosoma X (TLX). Después de la identificación del gen del SWA, se demostró que tanto el SWA como la trombocitopenia ligada al cromosoma X se debían a mutaciones del mismo gen y, por tanto, eran formas clínicas distintas de un mismo trastorno. Las manifestaciones clínicas iniciales del SWA pueden presentarse poco después del nacimiento



o desarrollarse durante el primer año de vida. Estos primeros signos clínicos están directamente relacionados con cualquiera de los tres elementos de la tríada clínica, o con todos, incluidas las hemorragias, debido al bajo recuento de plaquetas, lesiones cutáneas con descamación y picores, y eccema y/o infecciones a causa de la inmunodeficiencia subyacente.

TENDENCIA A LAS HEMORRAGIAS

El número reducido de plaquetas (trombocitopenia) de pequeño tamaño es un sello característico de todos los pacientes con SWA. Dado que este es el único trastorno que presenta plaquetas de pequeño tamaño, su presencia es un elemento útil para el diagnóstico de la enfermedad. Las hemorragias dentro de la piel provocadas por la trombocitopenia pueden causar puntos rojos y azulados del tamaño de la cabeza de un alfiler, llamados petequias, o pueden ser mayores y tener aspecto de hematomas. Los niños afectados también pueden tener deposiciones con sangre (especialmente durante la infancia), sangrado de encías y hemorragias nasales prolongadas. Las hemorragias en el cerebro constituyen una complicación peligrosa y algunos médicos recomiendan que los niños con niveles muy bajos de plaquetas (inferiores a 15.000) lleven un casco para protegerse de golpes en la cabeza hasta que el tratamiento pueda aumentar el recuento de plaquetas.

INFECCIONES

Debido a la profunda deficiencia en las funciones de los linfocitos T y B, las infecciones son comunes en el SWA clásico y se pueden deber a todo tipo de microorganismos. Estas infecciones pueden incluir infecciones de las vías respiratorias inferiores y superiores, como otitis media, sinusitis y neumonía. Las infecciones más graves, como la sepsis (infección diseminada de la sangre) o, la meningitis y las infecciones víricas graves son menos frecuentes. En raras ocasiones los pacientes con SWA clásico desarrollan neumonía por pneumocistis jervici (Carinii). La piel también puede sufrir infecciones por varias bacterias como consecuencia del rascado intenso de zonas afectadas



por eccema. Una infección vírica de la piel llamada molluscum contagiosum también es común en el SWA.

ECCEMA

El eccema se encuentra habitualmente en pacientes con SWA clásico. En los bebés, el eccema puede parecer “costra láctea”, un eccema del pañal grave, o presentarse de forma generalizada, afectando al cuerpo y/o las extremidades. En niños mayores, el eccema puede limitarse a los pliegues formados en la parte frontal del codo, alrededor de la muñeca y del cuello, y detrás de las rodillas; o también puede afectar a gran parte de la superficie total de la piel. Dado que el eccema causa mucho picor (prurito), los niños afectados a menudo se rascan hasta sangrar, incluso cuando están dormidos. En casos extremos, el eccema puede causar tanto enrojecimiento e inflamación de la piel que los niños “irradian” calor al ambiente y tienen dificultades para mantener la temperatura normal del cuerpo. Por otra parte, en algunos pacientes el eccema puede ser leve o no presentarse.

MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

Un problema observado con frecuencia en bebés, así como en adultos con SWA, es una elevada incidencia de síntomas de “tipo autoinmune”. La palabra “autoinmune” describe trastornos que parecen ser consecuencia de la reacción de un sistema inmunitario disregulado contra partes del propio cuerpo del paciente. Entre las manifestaciones autoinmunes más comunes observadas en enfermos de SWA se encuentra un tipo de inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis), asociado con fiebre y erupciones cutáneas en las extremidades, que a veces empeora tras períodos de ejercicio. Otro trastorno autoinmune es la anemia causada por anticuerpos que destruyen los propios glóbulos rojos del paciente (anemia hemolítica). El bajo recuento de plaquetas también puede empeorar debido a la autoinmunidad, ya que el paciente produce anticuerpos que atacan a las plaquetas que le quedan (lo que se llama comúnmente PTI o púrpura trombocitopénica idiopática). Algunos pacientes



presentan un trastorno más generalizado que se presenta con fiebre alta sin infecciones, asociada con inflamación de las articulaciones, sensibilidad de los nódulos linfáticos, inflamación de riñón y síntomas gastrointestinales, como la diarrea. De vez en cuando, se produce una inflamación de las arterias (vasculitis) principalmente en los músculos, el corazón, el cerebro u otros órganos internos, lo que causa una gran variedad de síntomas. Estos episodios autoinmunes pueden durar tan solo unos pocos días, o pueden ocurrir en rachas durante un período de varios años y resultar difíciles de tratar.

TUMORES

Puede ocurrir en niños pequeños, en adolescentes y adultos con SWA. La mayoría de ellas afectan a los linfocitos B y dan lugar a linfomas y leucemia.

DIAGNÓSTICO

Dado el amplio espectro de síntomas, el diagnóstico del Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) debe ser considerado en cualquier niño que presente hemorragias y hematomas poco habituales, trombocitopenia congénita o de temprana aparición, y plaquetas pequeñas. Las típicas anomalías de las plaquetas - número reducido y tamaño pequeño - ya están casi siempre presentes en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos. La prueba más simple y útil para diagnosticar el SWA consiste en obtener un recuento de plaquetas y determinar cuidadosamente su tamaño. Las plaquetas de estos enfermos son significativamente más pequeñas que las normales. En niños de más edad, mayores de dos años, también se pueden observar diversas anomalías inmunológicas, lo que puede emplearse para apoyar el diagnóstico. El bajo nivel o la ausencia de ciertos tipos de anticuerpos del suero son signos característicos en los niños con SWA. Con frecuencia presentan un bajo nivel de anticuerpos para antígenos del grupo sanguíneo (isohemaglutininas; por ejemplo, anticuerpos contra glóbulos rojos A o B) y no pueden producir anticuerpos contra ciertas vacunas que contienen polisacáridos o azúcares complejos, como las vacunas contra el streptococcus

Síndrome de Wiskott-Aldrich

pneumoniae (Pneumovax). Los tests cutáneos para evaluar la función de los linfocitos T pueden mostrar una respuesta negativa y los análisis de la función de los linfocitos T pueden arrojar resultados anormales. El diagnóstico se confirma si se demuestra una disminución o ausencia de la proteína SWAP en las células sanguíneas, o la presencia de una mutación en el gen SWAP. Estas pruebas sólo se realizan en contados laboratorios especializados y requieren sangre u otros tejidos.

HERENCIA

El SWA se hereda como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Sólo los varones se ven afectados por esta enfermedad. Dado que esta es una enfermedad heredada transmitida como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, podría haber hermanos o tíos maternos (el hermano de la madre del paciente) con síntomas similares. Es posible que la historia familiar sea totalmente negativa con respecto a la enfermedad debido al tamaño reducido de la familia o a que se ha producido una nueva mutación. Se cree que alrededor de una tercera parte de los casos de pacientes con SWA recién diagnosticados se deben a una nueva mutación ocurrida en el momento de la concepción. Si se conoce la mutación precisa del SWAP en una determinada familia, es posible llevar a cabo un diagnóstico prenatal de ADN con células obtenidas por amniocentesis o de una muestra de vellosidades coriónicas.

TRATAMIENTO

Todos los niños con enfermedades crónicas graves necesitan el apoyo de sus padres y familiares. Las exigencias a las que se enfrentan los padres de niños con el Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) y las decisiones que tienen que tomar pueden ser abrumadoras. El progreso en el campo de la nutrición y de las terapias antimicrobianas, el uso profiláctico de la terapia substitutiva con inmunoglobulinas y el trasplante de médula ósea han mejorado significativamente la esperanza de vida de los pacientes con SWA. Dada la mayor pérdida de sangre, es frecuente la anemia con deficiencia de hierro y



a menudo es necesario administrar un suplemento de hierro.

Cuando aparecen síntomas de infección, es necesario buscar cuidadosamente las posibles infecciones bacterianas, víricas o fúngicas para determinar el tratamiento antimicrobiano más eficaz. Ya que la respuesta de los anticuerpos de estos pacientes a las vacunas y los microorganismos invasores no es normal, la administración profiláctica de una terapia de sustitución con inmunoglobulinas puede estar indicada para aquellos enfermos que sufren infecciones bacterianas frecuentes. Cabe señalar que si el paciente presenta un bajo recuento de plaquetas, la mayoría de los médicos recetan la terapia con inmunoglobulina intravenosa, porque la inyección subcutánea de inmunoglobulina puede causar hemorragias en la piel y en su interior. La terapia substitutiva con inmunoglobulinas es particularmente importante si el paciente ha sido sometido a una esplenectomía.

El eccema puede ser severo y persistente, y requerir una atención constante. Hay que evitar tomar demasiados baños, ya que los baños frecuentes pueden reseca la piel y empeorar el eccema. Es necesario usar aceites para el baño y aplicar crema hidratante después del baño, así como varias veces al día en zonas de piel seca o eccema. La aplicación moderada de cremas con esteroides en las áreas con inflamación crónica puede ser de ayuda, pero no deben utilizarse en exceso. No aplique en la cara cremas con esteroides fuertes, como esteroides fluorinados. Si algunas comidas empeoran el eccema y si hay alergias conocidas a ciertos alimentos, se debe intentar retirar los productos alimenticios que causan el problema.

En algunas situaciones pueden utilizarse transfusiones de plaquetas, para tratar el bajo recuento de plaquetas y las hemorragias. Por ejemplo, si no se puede detener un sangrado importante con medidas conservadoras, la transfusión de plaquetas esta indicada. Las hemorragias en el cerebro por lo general requieren una transfusión inmediata de plaquetas. Se han efectuado



Síndrome de Wiskott-Aldrich

extirpaciones quirúrgicas del bazo (órgano linfático en el abdomen que “filtra la sangre”) en pacientes con SWA y se ha demostrado que el procedimiento corrige el recuento bajo de plaquetas, o trombocitopenia, en más del 90% de los casos. Sin embargo, la esplenectomía no cura los otros síntomas del SWA y sólo debe emplearse para controlar la trombocitopenia en pacientes con un recuento de plaquetas particularmente bajo. Se ha demostrado que la capacidad de la terapia de restitución de inmunoglobulina con altas dosis para elevar el recuento de plaquetas en niños con SWA aumenta considerablemente una vez que se ha extirpado el bazo. La extirpación del bazo aumenta la propensión de los pacientes con SWA a padecer ciertas infecciones, especialmente infecciones del torrente sanguíneo y meningitis causada por bacterias encapsuladas como *S pneumoniae* o *H influenzae*. Si se recurre a la esplenectomía, es imprescindible someter al niño a una administración profiláctica de antibióticos y posiblemente a la terapia substitutiva con inmunoglobulinas, quizá por el resto de su vida, para prevenir estas infecciones graves.

Los síntomas de las enfermedades autoinmunes pueden requerir un tratamiento con medicinas que supriman aún más el sistema inmunitario del paciente. La terapia substitutiva con inmunoglobulinas y los esteroides sistémicos en altas dosis puede corregir el problema, y es importante que se reduzca lo antes posible la dosis de esteroides a la mínima que se controlen los síntomas.

Al igual que ocurre con todos los niños con inmunodeficiencias primarias que afectan a los linfocitos B y/o los linfocitos T, los varones enfermos de SWA no deben recibir vacunas con virus vivos, ya que es posible que alguna cepa del virus provoque una enfermedad. De vez en cuando se producen complicaciones por infección de varicela, pero pueden prevenirse con un tratamiento precoz tras la exposición con antivirales, terapia de substitución con inmunoglobulinas a altas dosis o suero hiperinmune para herpes zoster.



La única “cura permanente” para el SWA es un trasplante de médula ósea o el trasplante de células madre extraídas del cordón umbilical, de modo que la búsqueda de un donante compatible de HLA debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico del SWA. Dado que los pacientes con SWA mantienen ciertas funciones residuales de los linfocitos T, a pesar de la inmunodeficiencia, los fármacos 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 deben tomar muestras de tejido a toda la familia para determinar si existe un hermano con HLA idéntico (tejidos compatibles) que pueda hacer de donante para el trasplante de médula ósea. Los resultados del trasplante de médula ósea de hermanos con HLA idéntico en estos enfermos son excelentes, con un porcentaje de éxito (curación) de entre el 80% y el 90%. Este procedimiento es, por tanto, el tratamiento preferido para niños con síntomas significativos de SWA. La decisión de realizar un trasplante de médula ósea de hermanos con HLA compatible en pacientes con formas clínicas más leves, tales como la trombocitopenia aislada, es más difícil y debe ser discutida con un experto inmunólogo. El éxito de los trasplantes de donantes compatibles no emparentados (MUD, por sus siglas en inglés) ha mejorado considerablemente en las dos últimas décadas. Los trasplantes de donantes totalmente compatibles no emparentados tienen ahora prácticamente tanto éxito como los trasplantes de hermanos compatibles, si se realizan en niños menores de 5 ó 6 años de edad y antes de que presenten alguna complicación grave, como una infección vírica grave o cáncer. El porcentaje de éxito de los trasplantes de donantes totalmente compatibles no emparentados disminuye con la edad, de manera que la decisión de llevar a cabo un trasplante en adolescentes o adultos con SWA puede resultar difícil. Las células madre del cordón umbilical, total o parcialmente compatibles, han sido utilizadas con éxito para la reconstitución inmunológica y la corrección de anomalías de las plaquetas en algunos pacientes con SWA, y debe considerarse si no se dispone de un hermano compatible o un donante totalmente compatible no



Síndrome de Wiskott-Aldrich

emparentado. En contraste con el excelente resultado de los trasplantes HLA compatibles, el trasplante de médula ósea haploidéntico (cuando el donante es uno de los padres) ha tenido mucho menos éxito que los trasplantes de donantes HLA compatibles.

PRONÓSTICO

Hace tres décadas, el Síndrome de Wiskott-Aldrich clásico era una de las inmunodeficiencias primarias más graves, cuya esperanza de vida era sólo de entre 2 y 3 años. Aunque sigue siendo una enfermedad grave con complicaciones que pueden poner la vida en peligro, muchos varones afectados pasan la pubertad, llegan a la edad adulta, llevan vidas productivas y tienen sus propias familias. Los pacientes de más edad sometidos a trasplantes de médula ósea ya tienen hoy en día entre veinte y treinta años, y parecen estar curados, pues no han desarrollado tumores malignos ni enfermedades autoinmunes.