



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Diagnóstico oportuno del síndrome de Wiskott-Aldrich  
mediante citometría de flujo, descripción clínica e inmunológica  
de pacientes diagnosticados en el INP de 2000-2019”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ROSA ARCELIA CANO DE LA VEGA

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA EDITH GONZÁLEZ SERRANO

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



CIUDAD DE MÉXICO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



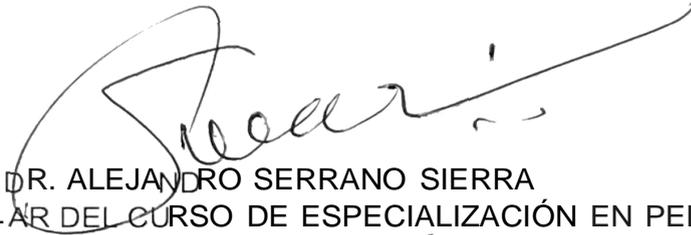
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESTS:  
Wiskott-Aldrich mediante citometría de flujo, descripción clínica e  
inmunológica de pacientes diagnosticados en el INP de 2000-  
2019”



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYES SANIZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MARÍA EDITH GONZÁLEZ SERRANO  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA ASESOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
MARCO TEÓRICO .....	4
1. Antecedentes.....	4
1.1 Definición .....	4
1.2 Historia .....	4
1.3 Epidemiología.....	4
1.4 Etiología.....	5
2. Proteína WASp .....	5
2.1 Mutaciones.....	6
2.2 Alteraciones inmunológicas .....	6
3. Manifestaciones clínicas.....	7
4. Diagnóstico.....	9
4.1 Diagnóstico diferencial.....	10
5. Expresión de WASp y su correlación clínica.....	11
6. Tratamiento y pronóstico.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	13
1. Objetivo general.....	13
2. Objetivos específicos.....	13
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
1. Clasificación de la investigación.....	14
2. Universos de estudio.....	14
2.1 Criterios de inclusión.....	14
2.2 Criterios de exclusión.....	14
3. Variables.....	14
4. Tamaño de la muestra.....	15
5. Análisis estadístico.....	23
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIÓN .....	42
BIBLIOGRAFÍA .....	46
	47
	.
	...
	...
	.
	..
	...

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ocasionada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína WAS (WASp), ligada al cromosoma X y los varones afectados cursan con trombocitopenia, eccema, inmunodeficiencia combinada, así como riesgo incrementado de autoinmunidad y cáncer. Es una inmunodeficiencia asociada a características sindrómicas que cuenta con un fenotipo muy característico, por lo que debiera ser sospechada con relativa facilidad por el médico de primer contacto, sin embargo puede ser complicado en fenotipos incompletos o atípicos. El diagnóstico precoz es de suma importancia para llevar a cabo el tratamiento definitivo, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. **Objetivo:** Describir las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de WAS por citometría de flujo en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2000 al 15 de diciembre de 2019. **Materiales y método:** Estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo y analítico. Descriptivo. Base de datos en SPSS, las características clínicas y demográficas serán resumidas con porcentajes y gráficos de pastel para variables cualitativas nominales dicotómicas y con medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. Se realizará la prueba de correlación de Pearson y relación entre variables Spearman. **Resultados y discusión:** podemos confirmar que el fenotipo de WAS clásico persiste en niños mexicanos predominando la triada de enfermedades de repetición, eccema y trombocitopenia clínicamente demostrado con episodios de sangrado reiterativos, se hallaron en el 94% de los pacientes. Las infecciones reportadas con mayor frecuencia son otitis media aguda, neumonía y diarrea, hay predominio de la presentación de pacientes con eccema con un porcentaje del 91%. La trombocitopenia característica está presente en el 97.3% de nuestros pacientes, y las plaquetas morfológicamente pequeñas, que son parte del fenotipo de WAS clásico en el 29.7%. La correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de hospitalizaciones es de 0.422, lo que indica que existe una relación positiva significativa entre las variables, nos muestra que en ausencia de WASp aumenta el número de hospitalizaciones. La correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de sangrados es de 0.378, lo que indica que existe una relación positiva significativa, el coeficiente de correlación es significativo con un  $p \leq \alpha$  de 0.05; la Rho de Spearman es -0.011. **Conclusión:** Era imperativo conocer las características de los pacientes mexicanos ya que no existía en la literatura un reporte realizado en este país que nos orientara hacia posibles diferencias o peculiaridades, sin embargo, los hallazgos encontrados hasta el momento reportan una clínica muy similar a la reportada en la literatura internacional con algunas variaciones en los niveles de inmunoglobulinas. Es necesario conocer las características clínicas de los pacientes con síndrome de wiskott-aldrich para poder reconocer oportunamente la posibilidad de este diagnóstico y referir al paciente al centro de referencia.

**Palabras clave:** Wiskott-aldrich, diagnóstico oportuno, proteína WASp, plaquetopenia, infecciones, eccema.

## MARCO TEÓRICO

### > ANTECEDENTES

## DEFINICIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ocasionada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína WAS (WASp), es una enfermedad ligada al cromosoma X y los varones afectados cursan con trombocitopenia, grados variables de eccema, inmunodeficiencia combinada, así como riesgo incrementado de autoinmunidad y cáncer.<sup>1</sup>

## HISTORIA

La primera descripción clínica de esta enfermedad fue por el Dr. Alfred Wiskott en el año 1937 quien expuso el caso de tres hermanos con una enfermedad caracterizada por microtrombocitopenia, diarrea con sangre, eccema, episodios de fiebre e infecciones recurrentes.<sup>2</sup> Debido a que las hermanas no estaban afectadas concluyó que el padecimiento era una forma heredada de trombocitopenia. Unos años más tarde el Dr. Robert Aldrich en 1954, reportó un cuadro clínico similar en 16 de 40 varones pertenecientes a una misma familia a lo largo de 6 generaciones, lo que mostraba que la enfermedad tenía un patrón de herencia ligado al cromosoma X.<sup>2</sup> La enfermedad recibió el nombre de Wiskott-Aldrich (WAS) en honor a estos médicos a comienzos de la década de 1960.

El mapeo a finales de los años 80 y la posterior identificación de la mutación en el gen responsable de WAS en 1994 marcó el inicio de un creciente interés científico en las bases biológicas de la enfermedad.<sup>20</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

WAS afecta de 1 a 10 de cada 1 millón de recién nacidos vivos varones a nivel mundial, la esperanza de vida es de aproximadamente 15 años para los pacientes que carecen de la expresión de la proteína WAS.<sup>16</sup>

El síndrome de Wiskott Aldrich es un ejemplo de un síndrome de inmunodeficiencia primaria con un defecto subyacente en la vía de señalización que da como resultado respuestas progresivas y defectuosas a infecciones bacterianas y virales.<sup>21</sup> La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 24 meses en familias sin un miembro de la familia previamente afectado, esta edad de diagnóstico disminuye significativamente en hermanos de pacientes previamente diagnosticados. La prevalencia estimada de WAS en EUA es del 1.2% de los pacientes con defectos inmunes primarios identificados.<sup>14</sup>

En el registro de inmunodeficiencias primarias de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias (LASID) en el que participan 16 países entre ellos México se han registrado 8146 pacientes con alguna inmunodeficiencia primaria, de los cuales 161 tienen WAS. Aún no contamos con estadísticas oficiales en nuestro Instituto.

## ETIOLOGÍA

El WAS es ocasionado por mutaciones en el gen WAS que codifica para la proteína WAS (WASp). WASp participa en la polimerización de la actina,<sup>2</sup> en células hematopoyéticas, durante la formación de la sinapsis inmunológica, locomoción, señalización.<sup>3</sup>

WASp está formada de 12 exones, que codifican 502 aminoácidos, se expresa en células hematopoyéticas.

Es activado al unirse los receptores de superficie a su ligando. Se han identificado más de 150 mutaciones diferentes, siendo las puntuales en los exones 1-3, las más comunes, seguidas de

mutaciones de splicing, las que dan lugar a codón de paro principalmente en los exones 6-11 y finalmente inserciones y deleciones.

### ➤ PROTEÍNA WAS

La proteína WAS se expresa exclusivamente en el citosol de las células hematopoyéticas y es un mediador clave que regula el citoesqueleto de actina dinámico.<sup>12</sup>

Está formada por los siguientes dominios:

- Dominio de homología a pleckstrine (PH).
- Dominio de unión a la proteína de interacción con WASp (WIP). Región básica.
- Dominio de unión a guanosina trifosfatasa (Cdc42).
- Región rica en prolina (SH3).
- Dominio de homología a cofilin. Región ácida (VCA).

El dominio PH localizado en el extremo N-terminal es importante en la interacción con otras proteínas o lípidos y juega un papel en la unión de la proteína a la membrana celular.<sup>3</sup>

La unión con WIP le da estabilidad a la WASp. Cuando WIP es fosforilado se separa de WASP induciendo su activación.<sup>3</sup>

El dominio Cdc42 se une a GTP, lo que permite la polimerización y estabilización de filamentos de actina y la formación de filopodios, polarización y quimiotaxis.<sup>3</sup>

El dominio VCA regula la polimerización de los filamentos de actina.<sup>3</sup>

El dominio SH3 permite que WASp interactúe con otras proteínas tales como k Grb2, Fyn, Lck, C-Src, P47phox, así como con proteínas de la familia Tec cinasas tales como Btk, Tec, PLC-g1 e Itk. De modo que WASp forma parte clave en función de diferentes células hematopoyéticas, participa en señalización intracelular, quimiotaxis, fagocitosis y formación de la sinapsis inmunológica.

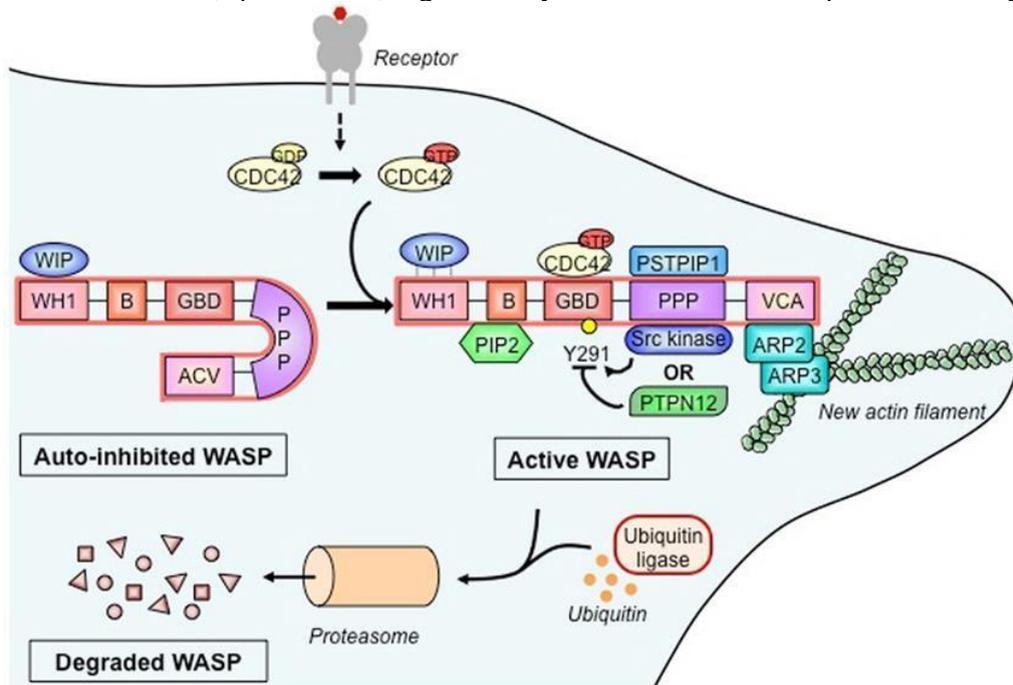


Imagen 1. Activación de WASp

## MUTACIONES

Han sido identificadas por lo menos 300 mutaciones únicas en el Gen WASP, a través de los 12 exones. Las mutaciones WASP consisten en missense y nonsense, inserciones, eliminaciones, mutaciones de empalme de sitio y mutaciones complejas.<sup>18</sup>

La mayoría de las mutaciones de cambio de sentido en el gen WAS se encuentran en el extremo amino terminal, esencial para interactuar con WIP, lo que da lugar a la proteólisis de WASp. Las mutaciones en el sitio de empalme se describen en los intrones 6 a 10; mientras que las supresiones e inserciones se reportan a través del gen WASP completo.

Las mutaciones de ganancia de función en el dominio de unión a GTPasa de WASP causan neutropenia congénita ligada a X, mientras que las mutaciones de pérdida de función conducen a WAS y trombocitopenia ligada al X.

A pesar de existir varias mutaciones en el gen WASP entre los pacientes con WAS, los datos que correlacionan directamente el fenotipo y el genotipo son escasos.<sup>18</sup>

## ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Las células afectadas en WAS son los linfocitos T y B.<sup>4</sup> En el WAS clásico el número absoluto de linfocitos disminuye paulatinamente, principalmente CD4+ y CD8+, debido a muerte celular acelerada, secundaria a apoptosis espontánea.<sup>4</sup> La IgA e IgE suelen encontrarse elevadas y la IgM disminuida.<sup>4</sup> La respuesta de anticuerpos a antígenos específicos se encuentra alterada, incluyendo los polisacáridos.<sup>4</sup> La linfoproliferación de linfocitos T en respuesta a mitógenos, especialmente anti-CD3 *in vitro* se encuentra alterada.<sup>4</sup>

La deficiencia de WASp afecta etapas críticas de la diferenciación central y periférica de células B, especialmente los de la zona marginal,<sup>5</sup> lo que da lugar a alteraciones en la inmunidad humoral y tolerancia de las células B.<sup>6</sup> Castiello *et al.* ha demostrado un incremento de células CD21<sup>low</sup>, y BAFF sérica elevada en pacientes con WAS, lo que sugiere alteraciones en la regulación de linfocitos B y mayor susceptibilidad a autoinmunidad.<sup>6</sup> Simón *et al.* han demostrado que los linfocitos B de memoria CD27+ se encuentran disminuidos en pacientes con WAS.<sup>7</sup>

La población de linfocitos B reguladores (B10), descrita recientemente se encuentra disminuida en pacientes con WAS. Los pacientes con manifestaciones autoinmunes tuvieron valores de B10 menores comparados con los pacientes sin autoinmunidad, por lo que se postula pueden jugar un papel importante en el desarrollo de autoinmunidad de los pacientes con WAS.<sup>5</sup>

Dentro de las anomalías inmunofenotípicas encontramos disminuido el recuento de células T CD4 +, células B y células T CD8 + naïve en pacientes con WAS, la reducción de linfocitos T CD4 pueden conducir a linfopenia; los números en pacientes con WASp negativos fueron más bajos que los de pacientes WASP positivos. El número total de las células T naïve juega un papel importante puesto que asegura respuestas efectivas a la vacunación. Los pacientes con WAS mostraron una reducción selectiva en la expresión de CD19 naïve y células B de transición.<sup>17</sup>

WASP es necesaria para la función de las células NK, la localización de los filamentos de actina y formación de la sinapsis inmunológica.<sup>8</sup> En ausencia de WASp la polimerización de actina se encuentra alterada y hay disminución de la acumulación de perforina, siendo la causa principal de la reducción de la actividad citolítica de las células asesinas naturales.<sup>12</sup>

WASP regula la señalización de IgE a través de su receptor de alta afinidad en células cebadas, lo cual se convierte en parte de la etiopatogenia de la alta incidencia de enfermedades alérgicas en pacientes con WAS.<sup>8</sup>

La formación de la sinapsis inmunológica en células NK también se ven afectadas por la mutación.<sup>3</sup> La alteración en la formación del citoesqueleto de actina también afecta la migración y tráfico celular de células mieloides, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans. La capacidad de formación de podosomas también se ve afectada en monocitos, macrófagos, y células dendríticas afectando la motilidad y adhesión celular.<sup>3</sup>

## ➤ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

WAS se describió originalmente como la triada de: trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia. Sin embargo, el espectro clínico abarca más signos y síntomas, por ejemplo, la disregulación del sistema inmune asociada a autoinmunidad y cáncer son parte solo del fenotipo clásico.<sup>1</sup>

WAS se manifiesta en pacientes masculinos, desde etapas tempranas de la vida, mientras que las mujeres heterocigotas son portadoras asintomáticas. Esto es debido a la selección preferencial del cromosoma X normal.

Los pacientes con mutaciones en el gen WAS pueden cursar con un cuadro clínico que varía en gravedad. Dependiendo del tipo de mutación y su efecto en la expresión de la proteína WAS se han identificado los siguientes fenotipos clínicos: WAS clásico, trombocitopenia ligada al cromosoma X (de sus siglas en inglés, XLT) y neutropenia ligada al X (de sus siglas en inglés XLN).<sup>1</sup> Desarrollaron un score clínico para clasificar a los pacientes.

	IXLT		XLT		WAS clásico		XLN
Score	<1	1	2	3	4	5	0
Trombocitopenia	-/+	+	+	+	+	+	-
Plaquetas pequeñas	+	+	+	+	+	+	-
Eccema	-	-	(+)	+	++	(+)/+/++	-
Inmunodeficiencia	-	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+	-
Infecciones	-	-	(+)	+	+/++	(+)/+/++	-
Autoinmunidad y/o malignidad	-	-	-	-	-	+	-
Neutropenia congénita	-	-	-	-	-	-	+

Tabla 1. Fenotipos clínicos asociados con mutaciones WAS

Aunque es poco frecuente, algunos casos de XLT pueden progresar desde score 1-2 hasta el 5.<sup>4</sup> Los síntomas presentes al nacimiento son petequias, equimosis o hematomas, hematoquecia y eccema. Un síntoma clave es el sangrado excesivo por la circuncisión.<sup>3</sup> Las manifestaciones de sangrado se presentan en alrededor del 84% de los pacientes con WAS/XLT. El sangrado grave que pone en riesgo la vida, como el gastrointestinal o intracraneal se reportan en alrededor del 30% de los pacientes.<sup>3</sup>

El hallazgo más consistente es la microtrombocitopenia;<sup>3</sup> aunque se han descrito casos con macrotrombocitopenia, lo cual puede dificultar el diagnóstico.<sup>9</sup> Algunos pacientes con WAS suelen cursar con anticuerpos anti-plaquetarios por lo que erróneamente pueden ser diagnosticados como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).<sup>4</sup>

Las infecciones que se han reportado con mayor frecuencia son otitis media supurada, neumonía bacteriana, infecciones cutáneas.<sup>3</sup> La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ha mostrado una

incidencia creciente en pacientes con WAS.<sup>3</sup> Los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich pueden presentar daño coclear como una de las causas principales de pérdida de audición, la disminución de la respuesta inmune aumenta la tendencia a presentar una infiltración severa de células inflamatorias, incluidos neutrófilos y monocitos/macrófagos en la mucosa del oído medio.<sup>12</sup>

El eccema se presenta en el 80% de los pacientes con WAS; varía en gravedad y generalmente no responde al tratamiento habitual.<sup>4</sup> La fisiopatología del mismo se desconoce, sin embargo, se considera que es similar a la dermatitis atópica, debido a que los pacientes con WAS suelen cursar con IgE elevada y muestran un desequilibrio entre la producción de citocinas Th1<Th2.<sup>4</sup> Los pacientes con el fenotipo de XLT padecen menos eccema e infecciones y con frecuencia son diagnosticados erróneamente como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).<sup>3</sup>

En cuanto a las manifestaciones autoinmunes se presentan en un 40-70% de los pacientes con WAS,<sup>4</sup> siendo la anemia hemolítica la que se reporta con mayor frecuencia, seguida de la vasculitis, enfermedad renal, púrpura de Henoch-Schönlein-like, enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>3</sup> La IgM sérica incrementada se ha correlacionado con mayor riesgo de presentar autoinmunidad.<sup>3</sup>

La enfermedad autoinmune tiende a presentarse temprano en la vida y se asocia con una falta de respuesta terapéutica.<sup>21</sup> Las complicaciones autoinmunes se asocian a un mal pronóstico.

La susceptibilidad de los pacientes para desarrollar enfermedades autoinmunes se ha atribuido principalmente a la descomposición de la auto-tolerancia llevada a cabo por las células T reguladoras y las T efectoras, sin embargo, se ha demostrado que los defectos intrínsecos de las células B contribuyen de manera crítica a la autoinmunidad asociada con WAS. Las células B de los pacientes muestran una motilidad, capacidad migratoria y adhesiva más bajas probablemente debido a una defectuosa nucleación de actina.<sup>15</sup>

Las enfermedades malignas se presentan en un 10-20% de los pacientes con WAS, siendo el linfoma de linfocitos B, leucemia, mielodisplasia los más frecuentes.<sup>3,4</sup> Las manifestaciones autoinmunes y la malignidad incrementan con la edad.<sup>4</sup>

Como ya se mencionó anteriormente la enfermedad se expresa en pacientes masculinos, sin embargo, existen casos raros donde las mujeres se encuentran afectadas, debido que predomina a la activación del alelo mutado.<sup>10</sup>

## ➤ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de WAS deberá considerarse en todo masculino que curse con petequias, equimosis, o trombocitopenia de inicio temprano.

El diagnóstico puede ser difícil, debido a que el espectro de manifestaciones clínicas es amplio.<sup>4</sup>

En la biometría hemática el valor más relevante es el recuento de plaquetas que en la gran mayoría de los casos de WAS mostrarán trombocitopenia de grado variado. Hay que tomar en cuenta que se han notificado casos en los que la trombocitopenia ha sido intermitente, lo que puede dificultar el proceso de diagnóstico.<sup>20</sup> La reducción del volumen plaquetario es también un hallazgo característico, es un parámetro a menudo difícil de medir en la trombocitopenia moderada a grave, por lo tanto, la revisión de un frotis de sangre es un componente importante del proceso diagnóstico. Otros hallazgos de la biometría hemática que pueden ser relevantes incluyen anemia y neutropenia que pueden ser indicativos de autoinmunidad, así como linfopenia, especialmente en los pacientes más jóvenes.<sup>20</sup>

Los títulos de anticuerpos para la inmunización infantil suelen ser normales, mientras que las respuestas a antígenos neumocócicos no conjugados suelen ser defectuosos.<sup>20</sup>

La expresión de WASp por citometría de flujo es un método que permite la identificación de pacientes con WAS y portadoras.<sup>4</sup> Este método es útil también para establecer un pronóstico, ya que como se mencionó anteriormente la falta de expresión de la proteína se correlaciona con un score más elevado y por tanto mayor gravedad.<sup>8</sup>

Cabe destacar que las portadoras no exhiben linfocitos WASp negativos, pero sus monocitos muestran una pequeña proporción de células WASp negativos aunado a una mayoría de células WASp positivos.<sup>4</sup>

El análisis de las subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo a menudo muestra una gran variedad de anomalías, como el recuento celular bajo de linfocitos T CD8 en niños y menores proporciones de LT B de memoria en pacientes adultos con WAS. Los ensayos de proliferación de linfocitos muestran respuestas normales a mitógenos como PHA, PWM y Con-A, y antígenos, como el toxoide tetánico y la cándida. Sin embargo, las respuestas de proliferación de la reticulación de TcR (por ejemplo, con anticuerpos anti CD3) están característicamente deprimidas.<sup>20</sup>

En la Unidad de Investigación de Inmunodeficiencias Primarias en el Instituto Nacional de Pediatría hemos implementado la detección de WASp por citometría de flujo.<sup>11</sup>

Se recomienda el uso del análisis de citometría de flujo de la expresión WASp como herramienta de detección en todos los casos de sospecha de WAS. La cuantificación de la expresión de WASp intracitoplasmática sirve como una prueba de detección rápida y económica.<sup>14</sup> La eficacia de la citometría de flujo con sangre total como una herramienta para diagnosticar rápidamente pacientes con WAS posee hasta un 89% de sensibilidad y un 100% de especificidad.<sup>19</sup>

La expresión de WASp anormal puede indicar una variedad de estados de enfermedad, incluida la presencia de la enfermedad, el estado de portador, los estados revertantes o el quimerismo mixto después del trasplante.

El tamizaje de detección de WASp por citometría de flujo está indicado en todo masculino con plaquetopenia persistente de etiología desconocida, con la finalidad de confirmar el diagnóstico de WAS.<sup>4</sup> Si el análisis de citometría de flujo de la expresión de WASp es normal, las pruebas adicionales deben ser dictadas por la sospecha clínica del diagnóstico. Para estos casos se requiere la secuenciación del gen WAS.<sup>14</sup> El diagnóstico de WAS no se puede excluir en casos clínicamente sospechosos cuando WASp está presente, la inclusión de marcadores clínicos y otros posibles ensayos funcionales en un algoritmo combinado podría mejorar la precisión general para el diagnóstico de WAS.<sup>19</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial principal es con todas las enfermedades que cursan con púrpura trombocitopénica cuya causa es disminución de la producción de plaquetas; deben ser congénitas:

- Trombocitopenia ligada al cromosoma X: es una variante del síndrome de Wiskott-Aldrich, se trata de una trombocitopenia hereditaria en forma recesiva la cual han descrito en grupos familiares, es ligada al X y en la clínica podemos observar datos de atopía, en los exámenes paraclínicos el hallazgo principal es disminución del volumen medio plaquetario y aumento de los anticuerpos plaquetarios del tipo IgG, por lo que es el diagnóstico diferencial principal ya que se sugiere está relacionada directamente con el síndrome de Wiskott-Aldrich.<sup>23</sup>
- Otras formas de trombocitopenia micro-trombocítica: se han reportado otro tipo de casos con microtrombocitopenia ligada al cromosoma X en los cuales encontramos parámetros plaquetarios normales o incluso elevación del volumen medio plaquetario.<sup>23</sup> Algunos forman parte de síndromes clínicos diferentes, como puede ser la trombocitopenia con talasemia ligada

al cromosoma X o la pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica, sin embargo, unos más son idiopáticos.

- Anomalía de May-Hegglin: se trata de un espectro de pacientes que tienen en común mutaciones del gen MYH9, la clínica aparece desde el nacimiento, característicamente con macro trombocitopenia sumado a presencia de inclusiones leucocitarias. Las manifestaciones clínicas son muy diversas y el origen se encuentra en que la cadena pesada de la miosina no muscular IIA está presente en múltiples células y tejidos en donde originalmente no se encontraba, como plaquetas o monocitos. Algunos de los signos que predominan son hipoacusia, cataratas y glomerulopatía que llega a conducir a insuficiencia renal.
- Trombopenia amegacariocítica congénita: se trata de un síndrome hereditario infrecuente que consiste en insuficiencia de la médula ósea, dentro de los estudios de laboratorio es característico encontrar disminución aislada y profunda en el recuento plaquetario, existe megacariocitos durante los primeros años de vida que llega a progresar hasta insuficiencia de la médula ósea. En la clínica encontramos petequias, púrpura y hemorragia gastrointestinal, pulmonar o intracraneal.<sup>24</sup> La causa es una mutación en el gen *MPL* (1p34) que codifica para el receptor de la trombopoyetina (TPO) (c-MPL), este gen se expresa en células madre hematopoyéticas pluripotentes y células del linaje megacariocítico.
- Enfermedad de Bernard-Soulier: la característica principal de este síndrome es el hallazgo de macrotrombocitopenia, la etiología es una falta del complejo IbIXV en la superficie de las plaquetas secundario a deleciones o mutaciones en los genes que codifican las glucoproteínas (GP) Ib $\alpha$ , GPIb $\beta$ , o GPIX.<sup>24</sup> En la clínica encontramos diátesis hemorrágica entre moderada y severa.
- Síndrome de plaqueta gris: se trata de un desorden hereditario autosómico dominante, aunque puede encontrarse autosómico recesivo, dentro de los hallazgos paraclínicos encontramos plaquetas grises, macrosómicas y agranulares, esta ausencia de gránulos alfa es causada por un defecto desde su síntesis exógena.<sup>23</sup> En la clínica las alteraciones hemorrágicas que se presentan son leves.

### ➤ EXPRESIÓN DE WASp Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA

La expresión de la WASp correlaciona con la gravedad del cuadro clínico empleando el score antes mencionado.<sup>3</sup> Generalmente los pacientes con mutaciones que permiten una expresión de WASp cursan con un fenotipo menos grave, siendo los pacientes que muestran ausencia de WASp los que manifiestan un fenotipo de WAS clásico.<sup>3</sup>

### ➤ TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Una vez que se confirma el diagnóstico, el paciente debe ser evaluado de manera oportuna en un centro con experiencia en el manejo de WAS. Sin la atención e intervención adecuadas, la morbilidad y la mortalidad son muy elevadas.<sup>14</sup>

Es prioritario el inicio de antibióticos profilácticos, tales como el trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis para infección por *Pneumocystis jiroveci*, aciclovir para prevención de virus herpes simple.<sup>3,4</sup> Transfusión de plaquetas durante los eventos de sangrado, o prequirúrgico.<sup>4</sup> Todos los productos sanguíneos deberán ser radiados y ser negativos para citomegalovirus (CMV).<sup>3</sup> La gammaglobulina de reemplazo en pacientes con respuesta humoral deficiente.<sup>3,4</sup> El uso de inmunosupresores será necesario para el control de la autoinmunidad; así mismo, el anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab) es un tratamiento de utilidad en dichos pacientes.<sup>3</sup> La esplenectomía electiva para disminuir los eventos de sangrado se ha relacionado con mayor riesgo de sepsis por lo que no se realiza rutinariamente y en caso de ser necesaria el paciente deberá recibir antibiótico profiláctico de por vida.<sup>3,4</sup>

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento definitivo, la supervivencia a los 5 años se estima en 80-90%, sin embargo varía dependiendo de las condiciones del receptor (score, edad, complicaciones, etc).<sup>4</sup>

Aunque el TCPH suele ser curativo, el uso de antígeno HLA parcialmente emparejado se asocia con una alta incidencia de complicaciones. La terapia génica basada en el trasplante de células hematopoyéticas autólogas y corregidas por el gen puede ser eficaz, siendo una alternativa potencialmente más segura aún no disponible en nuestro país.<sup>13</sup>

Se ha demostrado que el diagnóstico precoz y el tratamiento definitivo mejoran la supervivencia del paciente. La importancia de identificar y detectar lo antes posible hace que sea crítico para el médico conocer la amplitud y el alcance de la enfermedad, además considerar el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria puede ayudar a informar a los padres sobre posibles susceptibilidades genéticas que pueden ser importantes para planificar futuros embarazos.<sup>22</sup>

La esperanza de vida se ha estimado en 20 años, siendo la principal causa de fallecimiento: los procesos infecciosos, sangrado, autoinmunidad y malignidad. La supervivencia a largo plazo después del uso de TCPH alogénico puede llegar a alcanzar el 80% en un centro que posea un enfoque multidisciplinario<sup>14</sup> atendiendo a los pacientes y sus familias incluyendo asesoramiento genético, brindando apoyo psicosocial e incluyendo un especialista de inmunología, hematología, infectología, trasplantes y cuidados críticos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

EL síndrome de Wiskott Aldrich es un tipo de inmunodeficiencia que se había subestimado en su incidencia en nuestro país, el diagnóstico se realiza con poca frecuencia dado el poco conocimiento que se tiene de la misma, por lo mismo existe pocas cifras en nuestro país que nos orienten hacia su epidemiología, consideramos que debemos comenzar por conocer como pediatras, siendo el primer contacto con estos pacientes, las características clínicas e inmunológicas de los niños con este síndrome, iniciando por los pacientes que ya cuentan con diagnóstico en nuestro Instituto.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas e inmunológicas de pacientes que ya cuentan con diagnóstico oportuno de WAS en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2000 al 15 de diciembre de 2019 y cuál es su correlación con la expresión de Wasp determinada por citometría de flujo?

## **JUSTIFICACIÓN**

El WAS es una de las inmunodeficiencias combinadas asociadas a características sindrómicas que cuenta con un fenotipo muy característico (tríada clásica de eccema, trombocitopenia e infecciones recurrentes), por lo que debiera ser sospechada con relativa facilidad por el médico de primer contacto, sin embargo puede ser complicado en fenotipos incompletos o atípicos.

El diagnóstico precoz del WAS es de suma importancia para llevar a cabo el tratamiento definitivo, que es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). La supervivencia a los 5 años post-TCPH en pacientes trasplantados antes de los dos años de edad es de 91.9% en contraste con aquellos pacientes que se trasplantan a mayor edad 73.3%.

La expresión de la proteína WAS por citometría de flujo es un método sencillo y rápido que ayuda a confirmar la enfermedad en aquellos pacientes que tienen expresión nula o disminuida de la proteína, lo cual es relevante por la importancia del diagnóstico oportuno en estos pacientes. El diagnóstico definitivo que es la determinación de la mutación del gen WAS es importante sobre todo para aquellos pacientes que cuentan con expresión normal de la proteína WAS por citometría de flujo.

## **OBJETIVOS**

### ➤ OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de WAS por citometría de flujo en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2000 al 15 de diciembre de 2019.

### ➤ OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de WAS con la expresión de WASp determinada por citometría de flujo.
2. Identificar la expresión de WASp por citometría de flujo en pacientes con sospecha clínica de WAS, que fueron referidos a la UIID para su diagnóstico.
3. Determinar la mutación en el gen WAS en pacientes con sospecha clínica de WAS, que fueron referidos a la UIID para su diagnóstico.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### ➤ CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, retrolectivo y analítico. Descriptivo.

### ➤ UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico posible de WAS de acuerdo a la Immunodeficiency Resource (IDR)<sup>12</sup> atendidos o diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría del 01 de enero de 2000 al 15 de diciembre de 2019.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de pacientes con diagnóstico posible de WAS de acuerdo con la IDR en el INP o referidos a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del INP del 01 de enero de 2000 al 15

de diciembre de 2019:

Masculino con trombocitopenia (menos de 70,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>); o masculino esplenectomizado por trombocitopenia, quien tenga al menos una de las siguientes características:

- a. Eccema.
- b. Respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos de neumococo alterada.
- c. Infecciones bacterianas o virales recurrentes.
- d. Autoinmunidad.
- e. Linfoma, leucemia o tumor cerebral.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

La información clínica no está disponible, por ejemplo, pacientes cuyo expediente clínico está clasificado como guía verde, pacientes que no cuenten con información en su expediente electrónico, pacientes cuyo expediente físico se encuentre incompleto.

#### ➤ VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Fecha de nacimiento	Fecha en que el paciente nació	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Origen	Sitio geográfico en que nació el paciente	Cualitativa nominal	Estado de la república
Consanguinidad	Relación de sangre entre los padres del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
AHF de infecciones graves o fallecimiento	Familiares que padecieron infecciones graves o que fallecieron en los primeros 5 años de vida o historia de sangrados o trombocitopenia	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Fecha de inicio	Fecha en que el paciente presentó el primer proceso infeccioso	Cuantitativa discreta	Meses

Fecha del diagnóstico	Fecha en que se establece el diagnóstico de Inmunodeficiencia combinada severa	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Retraso en el diagnóstico	Tiempo transcurrido desde que el paciente inició con síntomas hasta que se realizó el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Meses
Infecciones recurrentes	El paciente ha cursado con más de 6 cuadros infecciosos por año que han requerido tratamiento antibiótico	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Infecciones graves	El paciente ha cursado con al menos un proceso infeccioso que requirió hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Antecedente de neumonía	Enfermedad pulmonar caracterizada por inflamación, consolidación, se manifiesta con fiebre, tos, dificultad respiratoria	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Otitis media aguda	Inflamación del oído medio, cursa con otalgia, fiebre, con o sin perforación de la membrana timpánica	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Sinusitis	Inflamación en mucosa que recubre los senos paranasales secundaria a infección por virus, hongos o bacterias. Caracterizado por halitosis, cefalea, tos, descarga posterior, fiebre.	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.

Mastoiditis	<p>Infección de la apófisis mastoidea.  Caracterizada por fiebre, cefalea, hipoacusia, eritema y edema retroauricular, el diagnóstico es clínico y se corrobora con TAC de cráneo.</p>	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.
Meningitis	<p>Inflamación de las meninges secundaria a infección, se caracteriza por fiebre, cefalea, vómito en proyectil, rigidez de nuca, se corrobora con examen de LCR</p>	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.
Gastroenteritis	<p>Inflamación de la mucosa entérica secundaria a infección por virus, parásitos o bacterias.  Caracterizada por diarrea, dolor abdominal, vómito, fiebre, con o sin deshidratación.</p>	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.
Diarrea crónica	<p>Evacuaciones disminuidas de consistencia 3-4/día durante al menos 4 semanas</p>	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Sepsis	<p>Respuesta sistémica secundaria a proceso infeccioso generalmente bacteriano, se caracteriza por distermias, leucopenia o leucocitosis, taquicardia, taquipnea.</p>	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc
Meningitis	<p>Inflamación de las meninges, cursa con fiebre, cefalea, vómito, rigidez de nuca, convulsiones, coma, alteraciones en Líquido cefalorraquídeo</p>	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc

Eccema	Afección cutánea caracterizada por lesiones eritematoescamosas, pruriginosas	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Autoinmunidad	Condición en que el cuerpo produce una respuesta inmune contra tejidos propios	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Malignidad	Grupo de células con crecimiento rápido e incontrolable, capaces de destruir tejidos adyacentes.	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Alergias	Reacción del sistema inmune hacia el medio ambiente, alimento o medicamento mediada por IgE y/o eosinófilos, que da como resultado inflamación. Puede dar lugar a rinitis, asma, dermatitis, alergia alimentaria.	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Complicaciones por vacunas de virus o bacterias vivos	Efectos adversos secundarios a la aplicación de vacuna como bcgitis, polio post vacunal (sabin), etc	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Pérdida de peso	Evidencia de disminución en la medición de peso corporal de al menos 10% del peso previo	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Aislamientos	Identificación de agentes infecciosos por alguno de los siguientes métodos: serología, PCR, cultivos	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Neumococo	Infección por S. pneumoniae, corroborada por cultivo	Cualitativa nominal dicotómica	No Si

HIB	Infección por Haemophilus influenzae tipo B corroborada por cultivo	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Enterovirus	Infección por virus gastrointestinales corroborada por PCR	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Hospitalización por infecciones	El paciente ha sido hospitalizado por causa infecciosa	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.
Hospitalización por Sangrado	El paciente ha sido hospitalizado por sangrado	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, etc.
Falta de respuesta a antibióticos	El paciente no presenta mejoría clínica después de 72 h de iniciado el tratamiento, requiriendo medicamentos intravenosos y/o de amplio espectro	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Estado actual del paciente	Especificar si el paciente vive o ha fallecido	Cualitativa Nominal dicotómica	Vivo Fallecimiento
IgG sérica al diagnóstico	Concentración de IgG mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
IgM sérica al diagnóstico	Concentración de IgG mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
IgA sérica al diagnóstico	Concentración de IgA mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL
IgE sérica al diagnóstico	Concentración de IgE mg/dL al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dL

Anticuerpos neumococo vs	Tiene 1.3 mg/dL de al menos 50% de los 14 serotipos cuantificados posterior a al menos una dosis de vacuna de neumococo conjugada y/o polisacáridos	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Isohemaglutininas	Presencia de anticuerpos contra antígenos de la superficie de eritrocitos (Anti-A, Anti-B, Anti-A y Anti-B)	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Neutropenia	Disminución de la cuenta de neutrófilos <1500 células/uL	Cualitativa nominal	Ausente Crónica Intermitente
Anemia	Deficiencia de hemoglobina menos de 2 desviaciones estándar para la edad	Cualitativa nominal	Ausente Hemolítica No Hemolítica
Plaquetopenia	Cuenta plaquetaria < 150,000 células/uL	Cualitativa nominal	No Si
Volumen plaquetario medio (VPM)	Volumen plaquetario expresado en fL	Cuantitativa discreta	VPM determinado en el hemograma
Leucocitos	Número de células sanguíneas denominada leucocitos o glóbulos blancos determinadas en sangre periférica (células/uL)	Cuantitativa discreta	Células/uL
Linfocitos	Número de células sanguíneas denominadas linfocitos determinadas en sangre periférica (células/uL)	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD3+	Linfocitos T, que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+	Cuantitativa discreta	Células/uL

CD4+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD4+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+	Linfocitos T que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD3+ y CD8+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD19+	Linfocitos B que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD19+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD20+	Linfocitos B que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD20+	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD4+naïve	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD4+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+naïve	Linfocitos T CD8+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ro	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD8+memoria	Linfocitos T CD4+ marcados con el anticuerpo monoclonal anti CD45Ra	Cuantitativa discreta	Células/uL
CD16/56+	Linfocitos NK que son marcados por anticuerpos monoclonales anti CD16/56+	Cuantitativa discreta	Células/uL

WASp	Expresión de proteína WAS determinada por citometría de flujo	Cualitativa nominal	Ausente Presente Disminuida Patrón bimodal No realizado
Mutación en gen WAS	Cambio en la secuencia de nucleótido del gen WAS que da lugar a variación cambios que alteran la función y/o expresión de la proteína.	Cualitativa nominal	Mutación encontrada de acuerdo a la nomenclatura internacional.
Linfoproliferación PHA	Los linfocitos previamente teñidos con carboxifluoresceína (CSFE) son estimulados <i>in vitro</i> con fitohemaglutinina (PHA) e incubados durante 5 días a 37° C y atmósfera de CO2 de 5%, las células al proliferar reparten el colorante entre las células hijas, se determina por citometría de flujo en la población de interés, en este caso CD3+	Cuantitativa discreta	Índice de proliferación del paciente con respecto del control
Linfoproliferación anti CD3+CD28+	Los linfocitos previamente teñidos con carboxifluoresceína (CSFE) son estimulados <i>in vitro</i> con anti CD3, anti CD28 e incubados durante 5 días a 37° C y atmósfera de CO2 de 5%, las células al proliferar reparten el colorante entre las células hijas, se determina por citometría de flujo en la población de interés, en este caso CD3+	Cuantitativa discreta	Índice de proliferación del paciente con respecto del control

GGIV	Se ha administrado GGIV en el paciente	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Dosis GGIV	Especificar la dosis de GGIV administrada g/kg	Cuantitativa discreta	g/kg
Profilaxis	Mencionar si el paciente recibe profilaxis antimicrobiana	Cualitativa nominal	
Factor estimulante de la colonia de granulocitos y monocitos (SCF-GM)	Especificar si el paciente ha recibido factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos para tratar la neutropenia	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Rituximab	El paciente ha recibido rituximab (anti CD20)	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Esplenectomía	Procedimiento quirúrgico en el que se extirpa el bazo.	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Transplante	Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Cualitativa nominal dicotómica	No Si
Edad del trasplante	Edad en la que el paciente recibió el TCPH en meses	Cuantitativa discreta	Edad en meses
Donador	Especificar la fuente de la que se obtuvieron las células progenitoras	Cualitativa nominal	Cordón Idéntico Haploidéntico No relacionado
Acondicionamiento	Tipo de acondicionamiento que el paciente recibió previo al TCPH	Cualitativa nominal	Mieloablativo No mieloablativo
Inmunosupresor	Tratamiento con medicamentos inmunosupresores que el paciente recibió para la autoinmunidad	Cualitativa nominal	Especificar el inmunosupresor empleado

Tabla 2. Tabla de Variables

### ➤ TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a la baja incidencia de WAS y a que realmente se encuentra subdiagnosticada, el tamaño de la muestra será a conveniencia y se ingresarán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del 01 de enero de 2000 al 15 de diciembre de 2019.

### ➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS versión 21 a través del cual se realizará el análisis de la información.

Las características clínicas y demográficas de los pacientes serán resumidas con porcentajes y gráficos de pastel para aquellas variables cualitativas nominales dicotómicas o politómicas; y con medidas de tendencia central y de dispersión como media, mediana, desviación estándar y gráfico de barras, para las variables cuantitativas.

Para determinar el grado de asociación entre variables de características clínicas e inmunológicas y la expresión de proteína WASp y el tipo de mutación se realizará la prueba de correlación de Pearson y relación entre variables Spearman.

## **RESULTADOS**

En esta investigación se incluyeron 39 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, inicialmente se contaba con 48 expedientes de los cuales 11 fueron descartados porque no contaban con información suficiente, porque se realizó diagnóstico diferencial con otras inmunodeficiencias primarias o porque se trataba de pacientes que no continuaron seguimiento y por lo tanto nunca se confirmó el diagnóstico. Las edades de los pacientes se encontraron comprendidas entre los 0 meses (neonatos) hasta los 30 meses, que fue el rango de edad de inicio de síntomas.

Estos pacientes provenían de distintos estados de la república mexicana, a saber, el 28.2% del estado de México y el 15.4% de la ciudad de México (Gráfico 1), creemos que la mayoría provino de lugares cercanos al Instituto debido a la facilidad del traslado, pero sobre todo por contar con los recursos materiales y humanos para su diagnóstico y pronta dirección a tercer nivel.

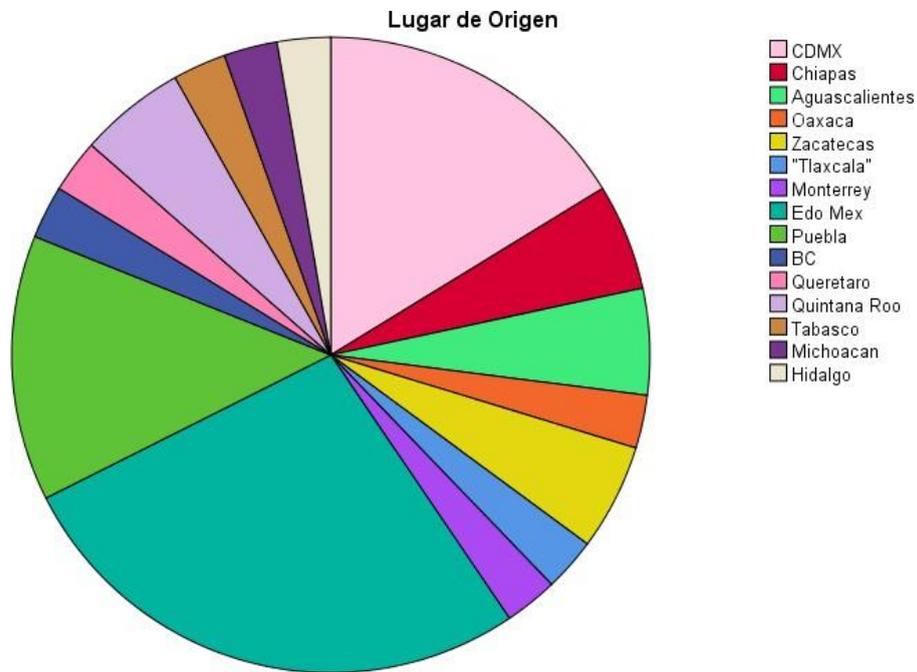


Gráfico 1. Lugar de origen

**Lugar de Origen**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
* CDMX	6	15.4	15.4	15.4
Chiapas	2	5.1	5.1	20.5
Aguascalientes	2	5.1	5.1	25.6
Oaxaca	1	2.6	2.6	28.2
Zacatecas	2	5.1	5.1	33.3
Tlaxcala	1	2.6	2.6	35.9
Monterrey	1	2.6	2.6	38.5
Edo Mex	11	28.2	28.2	66.7
Puebla	5	12.8	12.8	79.5
BC	1	2.6	2.6	82.1
Querétaro	1	2.6	2.6	84.6
Quintana Roo	2	5.1	5.1	89.7
Tabasco	1	2.6	2.6	92.3
Michoacán	2	5.1	5.1	97.4
Hidalgo	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 3. Lugar de origen

Los pacientes que iniciaron su abordaje desde la sospecha diagnóstica hasta el diagnóstico clínico o inmunológico fueron en su gran mayoría del INP, con una frecuencia del 69.2%, el resto iniciaron abordaje en otros centros hospitalarios para posteriormente ser enviados al Instituto para confirmar el diagnóstico.

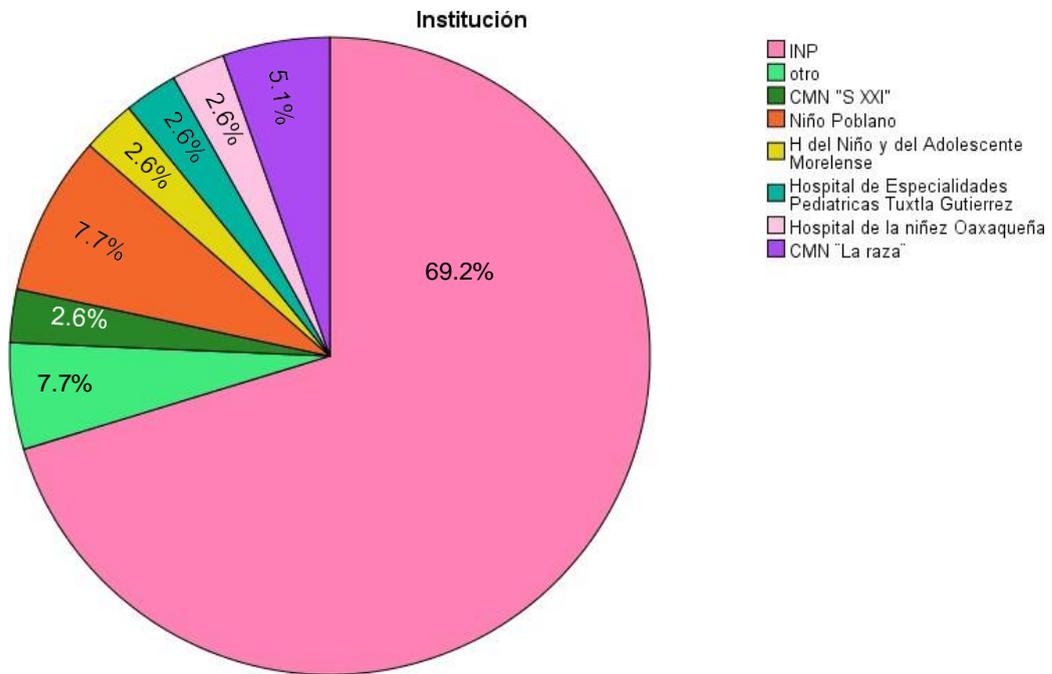
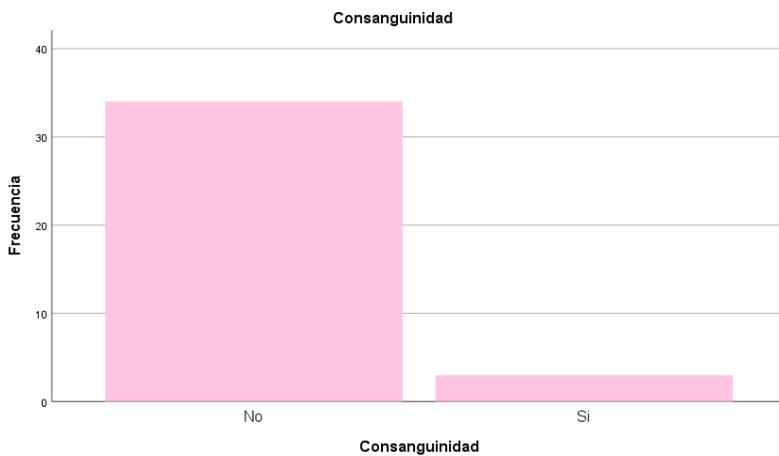


Gráfico 2. Institución



Como parte de la historia clínica, una característica fundamental a interrogar se trata de la consanguinidad entre los padres del paciente, encontramos, sin embargo, que esta característica estuvo presente únicamente en el 7.7% de los pacientes contrario al 92.3% en donde no había antecedente de consanguinidad o endogamia (Gráfico 3).

7.8%

Gráfico 3

Dentro de los antecedentes interrogamos acerca de muertes en la infancia por parte de algún familiar cercano encontrando la presencia de esta característica en un 48.7% de los pacientes, el porcentaje de pacientes sin muertes en la infancia dentro de la familia fue del 51.3% (Gráfico 4). El grado familiar que presentaron los pacientes con familiares con muerte en la infancia fue de primer grado con 15.4%, segundo grado con 28.2% y tercer grado con 7.7%.

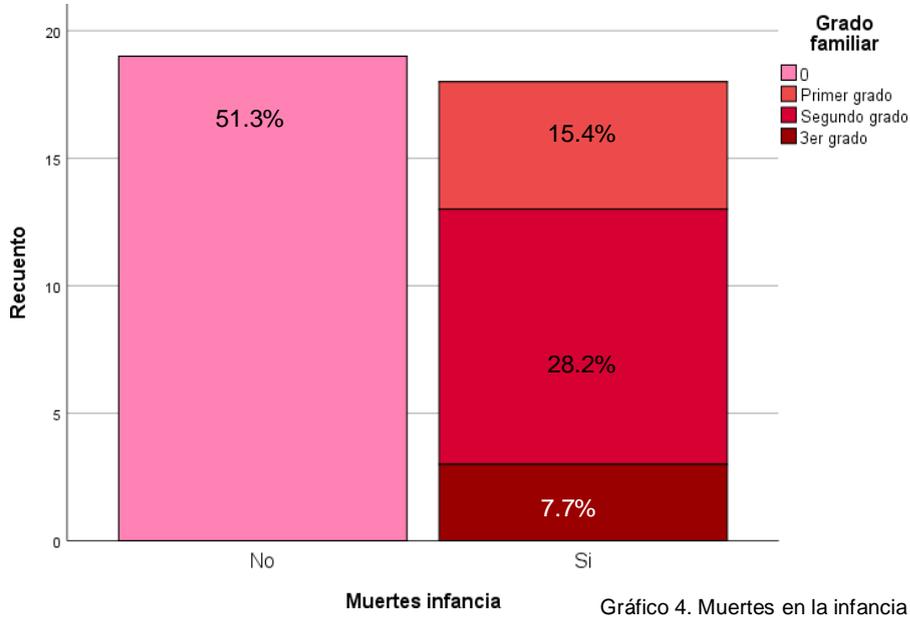


Gráfico 4. Muertes en la infancia

La edad de inicio de síntomas se reportó en meses, se obtuvo una media de edad de 4.59 meses y una mediana de 2 meses; la frecuencia más alta de inicio de síntomas la encontramos en neonatos con un porcentaje de 25.6%, se define neonato como aquel paciente con menos de 28 días de vida (Gráfico 5).

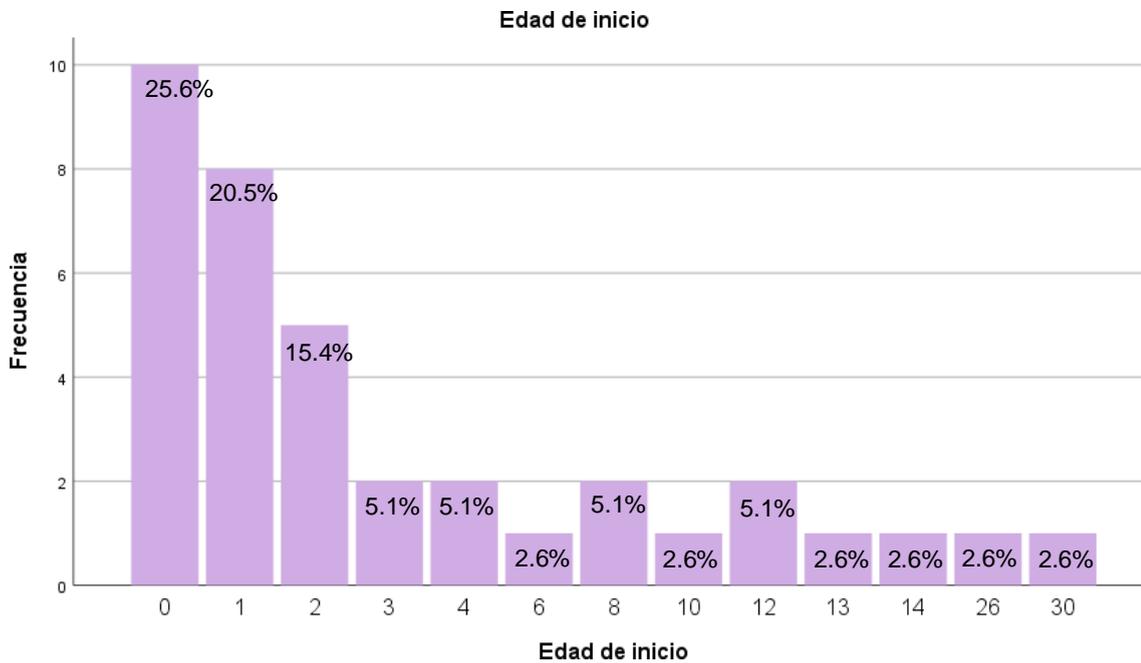


Gráfico 5. Edad de inicio de síntomas

Edad de inicio				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
* 0	10	25.6	25.6	25.6
1	8	20.5	20.5	46.2

La edad al momento del diagnóstico también fue reportada en meses hallando una media de 24.54 meses, una mediana de 13 meses y una moda de 4 meses (Tabla 5).

2	6	15.4	15.4	61.5
3	2	5.1	5.1	66.7
4	2	5.1	5.1	71.8
6	2	2.6	2.6	76.9
8	2	5.1	5.1	82.1
10	1	2.6	2.6	84.6
12	2	5.1	5.1	89.7
13	1	2.6	2.6	92.3
14	1	2.6	2.6	94.9
26	1	2.6	2.6	97.4
30	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 4. Edad de inicio de síntomas

### Edad al diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
* 1	1	2.6	2.6	2.6
2	1	2.6	2.6	5.1
3	2	5.1	5.1	10.3
4	4	10.3	10.3	20.5
5	1	2.6	2.6	23.1
6	3	7.7	7.7	30.8
7	1	2.6	2.6	33.3
8	2	5.1	5.1	38.5
10	1	2.6	2.6	41.0
11	1	2.6	2.6	43.6
12	2	5.1	5.1	48.7
13	1	2.6	2.6	51.3
14	1	2.6	2.6	53.8
15	1	2.6	2.6	56.4
19	1	2.6	2.6	59.0
20	1	2.6	2.6	61.5
21	2	5.1	5.1	66.7
25	1	2.6	2.6	69.2
26	1	2.6	2.6	71.8
27	1	2.6	2.6	74.4
32	2	5.1	5.1	79.5
38	1	2.6	2.6	82.1
39	1	2.6	2.6	84.6
48	1	2.6	2.6	87.2
57	1	2.6	2.6	89.7
59	1	2.6	2.6	92.3
69	1	2.6	2.6	94.9
96	1	2.6	2.6	97.4
170	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 5. Edad al diagnóstico

El retraso diagnóstico, reportado en meses, contó con una media de 19.95 meses, mediana de 8 meses, el mayor porcentaje de frecuencia se encontró en tres valores, recién nacido con 10.3%, 3 meses con 10.3% y 7 meses con otro 10.3% (Gráfico 6).

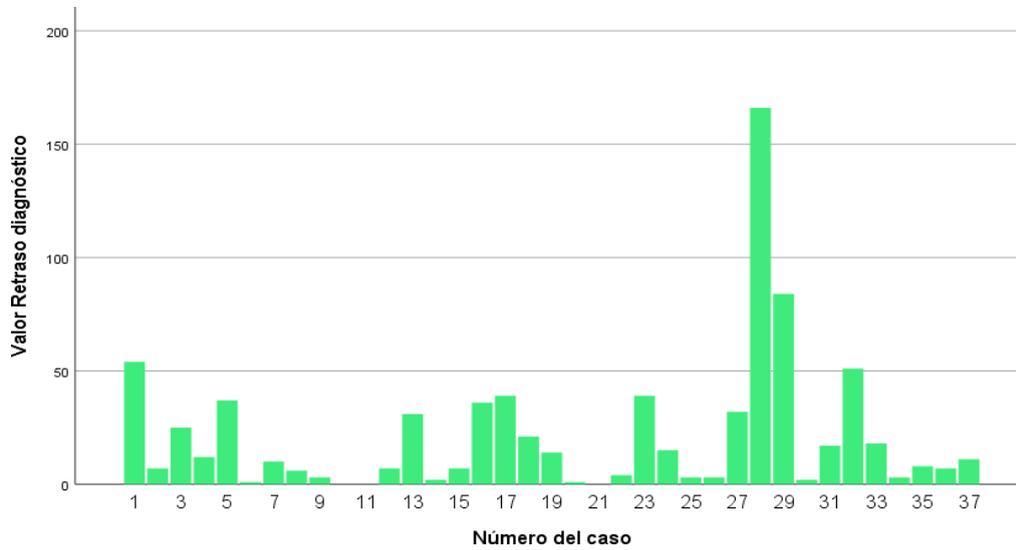


Gráfico 6. Retraso diagnóstico

### Retraso diagnóstico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
* 0	4	10.3	10.3	10.3
1	2	5.1	5.1	15.4
2	3	7.7	7.7	23.1
3	4	10.3	10.3	33.3
4	1	2.6	2.6	35.9
6	1	2.6	2.6	38.5
7	4	10.3	10.3	48.7
8	1	2.6	2.6	51.3
10	1	2.6	2.6	53.8
11	1	2.6	2.6	56.4
12	1	2.6	2.6	59.0
14	1	2.6	2.6	61.5
15	1	2.6	2.6	64.1
17	1	2.6	2.6	66.7
18	1	2.6	2.6	69.2
21	1	2.6	2.6	71.8
25	1	2.6	2.6	74.4
31	1	2.6	2.6	76.9
32	1	2.6	2.6	79.5
36	1	2.6	2.6	82.1
37	1	2.6	2.6	84.6
39	2	5.1	5.1	89.7
51	1	2.6	2.6	92.3
54	1	2.6	2.6	94.9
84	1	2.6	2.6	97.4
166	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 6. Retraso diagnóstico

Iniciando con las características clínicas se interrogó acerca de la presentación de sangrado, entendiéndose cualquier evento, ya sea sangrado de tubo digestivo, epistaxis de difícil control u otra hemorragia, se encontró la presencia de esta característica en un 92.3% de los pacientes (Gráfico 7).

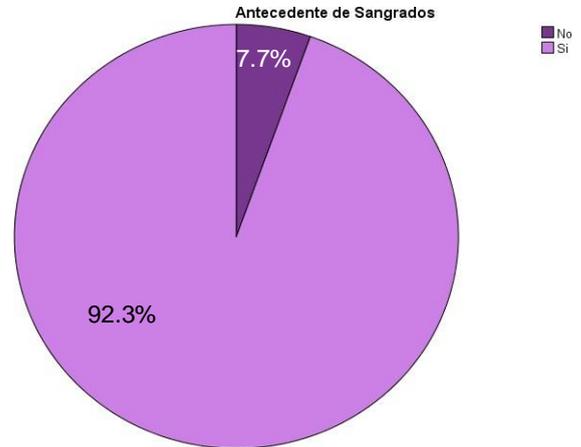


Gráfico 7. Antecedente de Sangrados

Acerca del sangrado se cuantificó cuantos eventos había presentado el paciente antes de su diagnóstico encontrándose una media de 3.77 eventos, mediana de 3 y moda de 4 eventos de sangrado (Gráfico 8).

El porcentaje más alto de eventos con una frecuencia de 25.6% fue de 4 eventos por paciente.

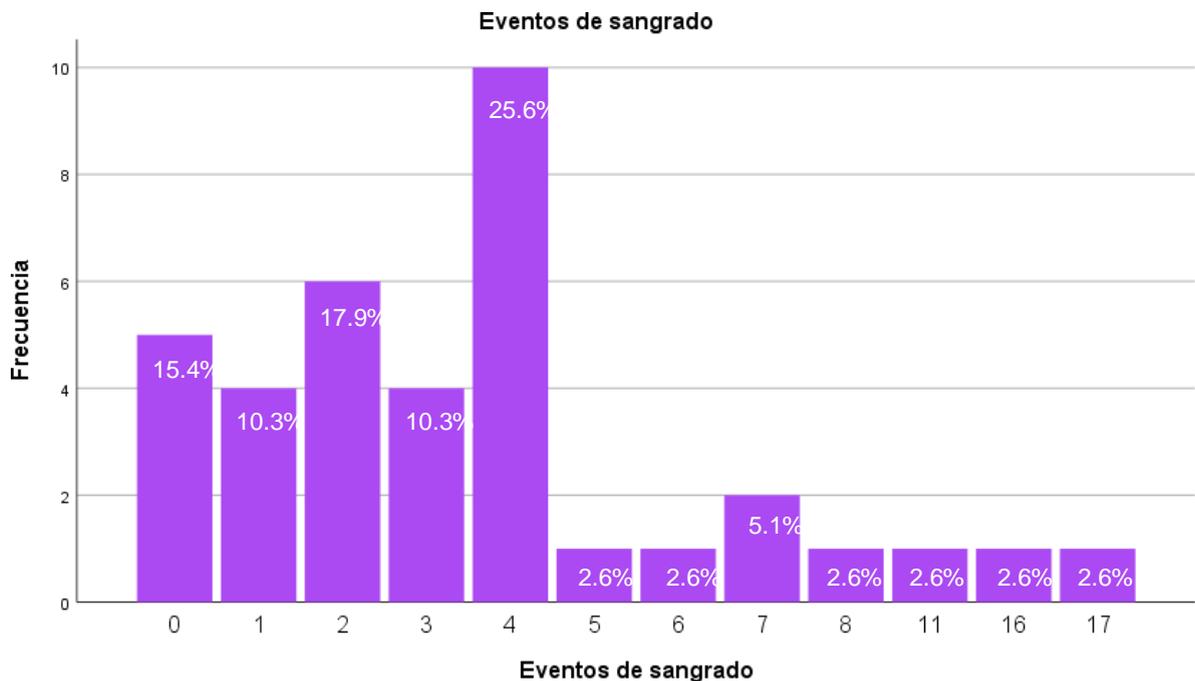


Gráfico 8. Eventos de Sangrados

Las infecciones recurrentes fueron interrogadas como episodios de repetición de infecciones de vías respiratorias, neumonía, bronquitis, infecciones de los senos paranasales, infecciones de oído, meningitis o infecciones de la piel, se encontró su presencia en la mayoría de los pacientes con un porcentaje de 82.1% (Gráfico 9).

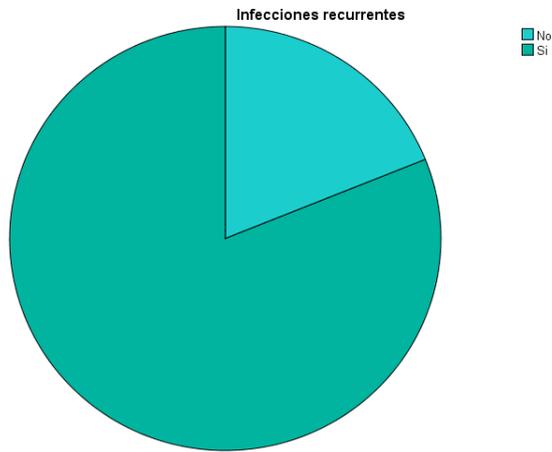


Gráfico 9. Infecciones recurrentes

Se cuantificó la cantidad de eventos presentada de las infecciones más características hallando una media de 1.49 neumonías cuyo mayor porcentaje fue de 30.8% con un episodio<sup>10</sup> o 7.9% presentado hasta el diagnóstico. Así mismo una media de 0.67 otitis media aguda que se presentó con una frecuencia de 20.5% con una infección. Los episodios de sinusitis contaron con una media de 0.13 eventos y mayor porcentaje de infecciones con 7.7% para un episodio. Por último, la diarrea se encontró con mayor frecuencia en un porcentaje de 35.9% con un episodio, con una media de 2.41 episodios y mediana de 1 (Gráfico 10).

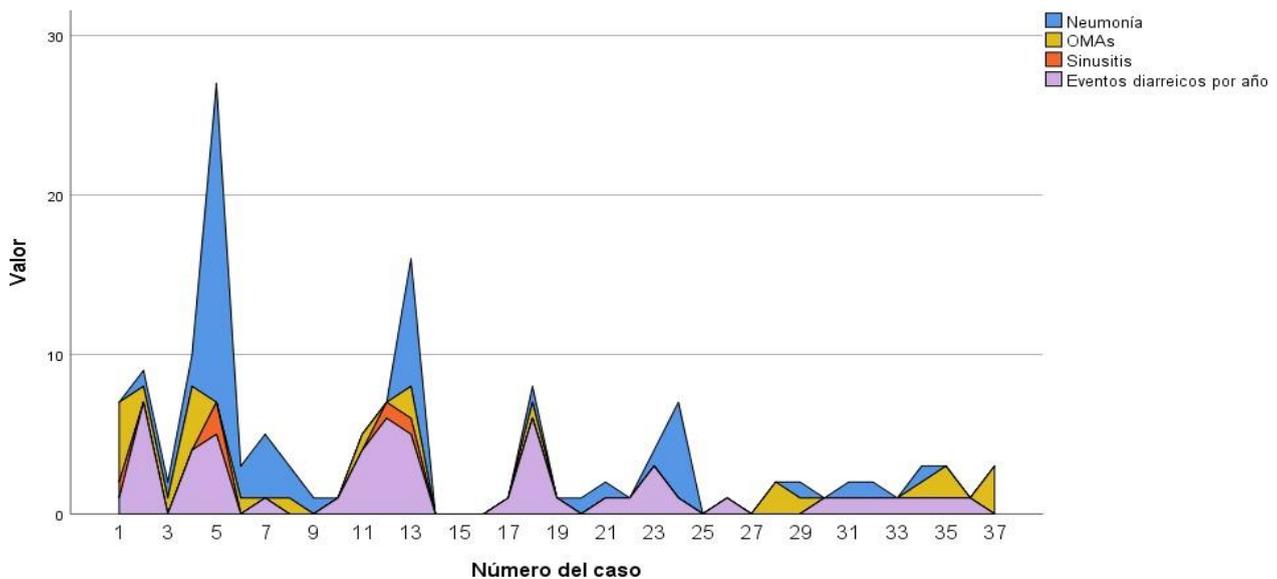


Gráfico 10. Eventos infecciosos diagnosticados

Las evacuaciones disminuidas de consistencia con aumento de la frecuencia o volumen que persistieron por más de dos semanas se presentaron en una minoría de los pacientes, con un porcentaje de frecuencia de 25.6% (Gráfico 11).

De las infecciones de repetición se cuestionó acerca de cuantos fueron de gravedad, la media de los episodios de sepsis fue de 0.59 episodios. La mayor frecuencia de episodios de sepsis fue de 1 antes del diagnóstico con un porcentaje de 41% (Gráfico 12).

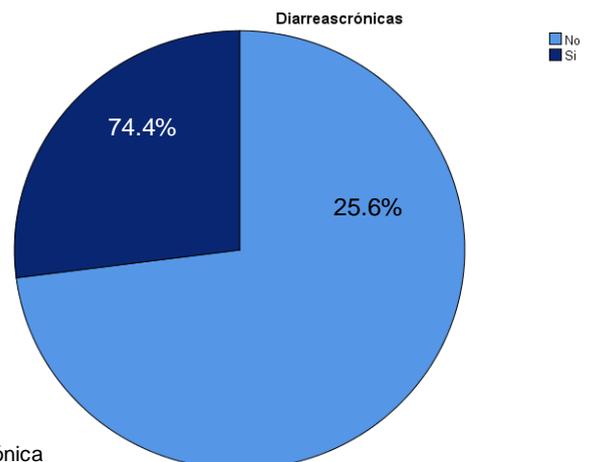


Gráfico 11. Diarrea crónica

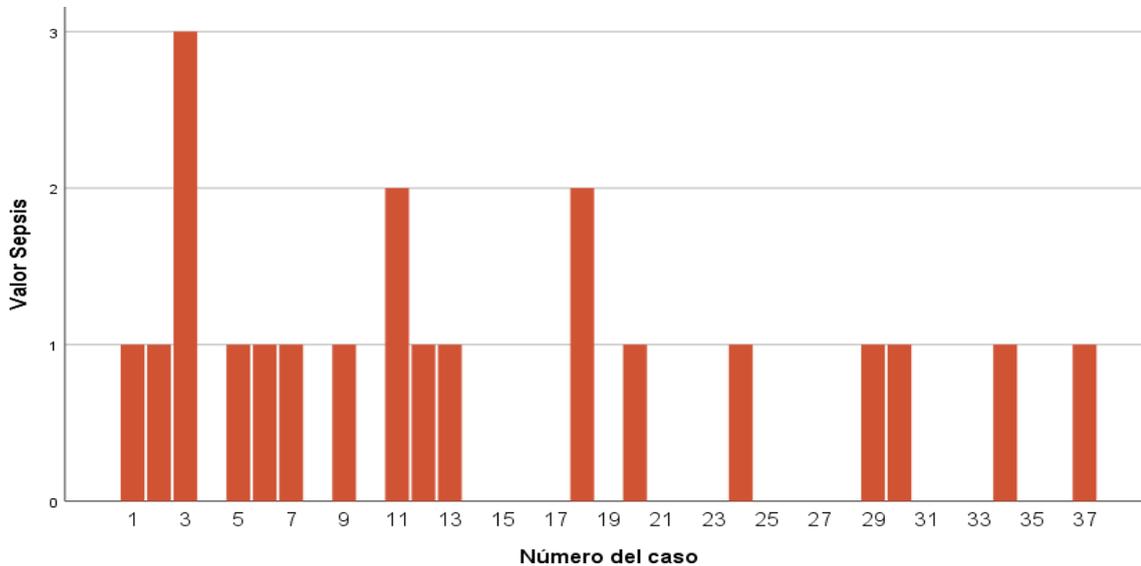
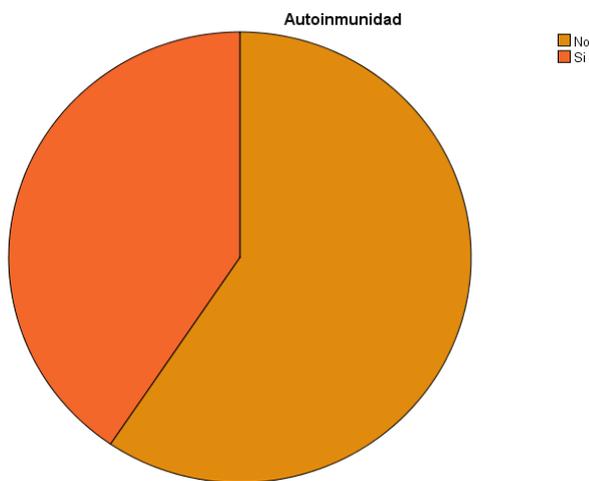


Gráfico 12. Episodios de sepsis



Los casos de pacientes que reportaron algún tipo de autoinmunidad se presentaron con una frecuencia de 38.5%, de estos las enfermedades registradas fueron de enfermedad inflamatoria intestinal con un porcentaje de 17.9% a la par de anemia hemorrágica con 23.07%, se mencionan glomerulonefritis, artritis, vasculitis, neumonitis intersticial por mencionar algunas (Gráfico 13).

pacientes Gráfico 14).

Gráfico 13. Presencia de Autoinmunidad

La presencia de cáncer se encontró en un porcentaje muy bajo de los pacientes, con patología oncológica confirmada únicamente en dos de ellos (Gráfico 15).

Un mayor porcentaje de pacientes presentó alguna manifestación de alergia, con una frecuencia de 64%, enlistamos las enfermedades referidas de las cuales alergia a la proteína de leche de vaca fue la más

La característica clínica de presentar eccema, independientemente de la severidad de ésta se encontró en el 92.3% de los

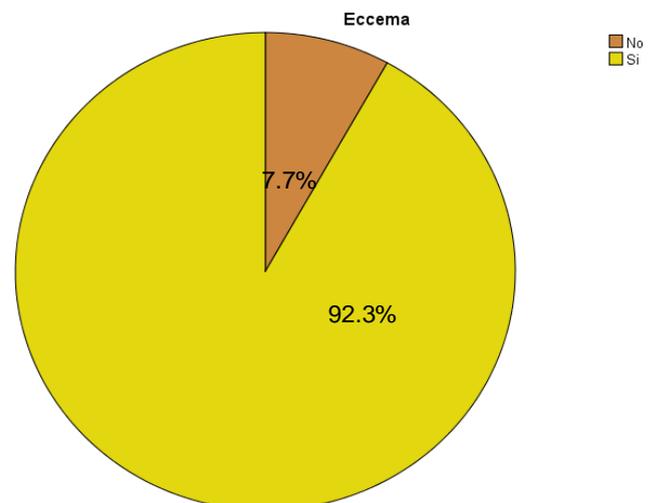


Gráfico 14. Presencia de Eccema

común con un porcentaje de frecuencia de 41% (Tabla 7).

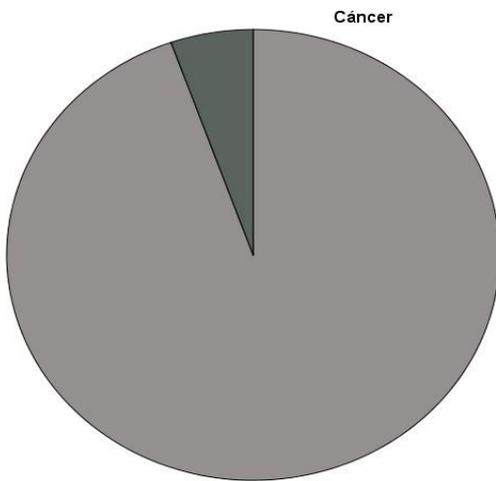


Gráfico 15. Patología oncológica



Gráfico 16. Pérdida de peso

### Alergias

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
* Ninguna	14	35.9	35.9	35.9
Alergia a penicilina	1	2.6	2.6	38.5
APLV	6	15.4	15.4	53.8
APLV, alergia alimentaria	1	2.6	2.6	56.4
APLV, alimentarias, eccema	1	2.6	2.6	59.0
APLV, DA	2	5.1	5.1	64.1
APLV, DA, eccema	1	2.6	2.6	66.7
APLV, Dermatitis seborreica	1	2.6	2.6	69.2
APLV, Eccema	2	5.1	5.1	74.4
APLV, mariscos	1	2.6	2.6	76.9
Eccema	2	5.1	5.1	82.1
Eccema, APLV	1	2.6	2.6	84.6
Eccema, DA	1	2.6	2.6	87.2
Farmacodermia, eccema	1	2.6	2.6	89.7
Prurigo por insectos, queratosis pilar	1	2.6	2.6	92.3

Rinitis	1	2.6	2.6	94.9
Urticaria chocolate, dermatitis seborreica	1	2.6	2.6	97.4
Urticaria, dermatitis por contacto	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 7. Alergias

Los pacientes que presentaron algún porcentaje de pérdida de peso fueron 5, representando el 12.8% del total de la población (Gráfico 16).

El aislamiento de algún microorganismo causante de proceso infeccioso se consiguió en el 61.5% de los pacientes (Gráfico 17), el lugar del cual con mayor frecuencia se logró aislar fue de la sangre con 30.7% seguido de las heces con 28.2% (Gráfico 18).

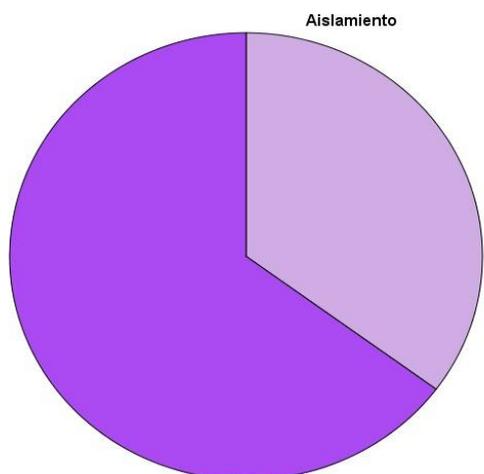


Gráfico 17. Presencia de aislamiento

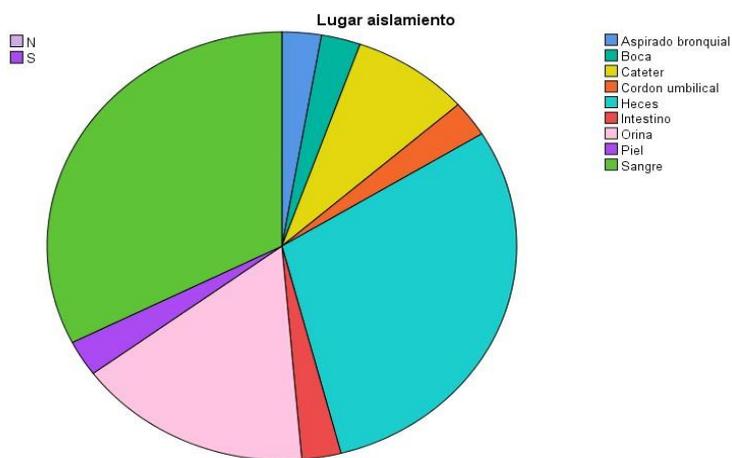


Gráfico 18. Sitio de aislamiento

Los microorganismos aislados fueron muy diversos por lo que se enlistan a continuación.

### Aislamientos

	Paciente
* Ninguno	13
Blastocistis hominis, E coli, C albicans	1
Cándida intertrigo, norovirus, C difficile, Norovirus, Entamoeba hystolitica, Bacillus licheniformis, B cepacea	1
Cándida, Entamoeba histolytica	1
CMV	1
CMV, E histolytica, E coli BLEE, K pneumoniae BLEE, P vulgaris	1
CMV, C difficile	1
CMV, S aureus, K pneumoniae, molusco contagioso	1
CMV, Salmonella	1
CMV, VSR, Blastocistis hominis, Clostridium, galactomanano +	1
E hystolitica	1
E hystolitica, S hominis	1

E. cloacae, norovirus	1
E. coli	1
E. coli, Clostridium, entamoeba histolytica	1
Enterobacter	1
Herpes ocular, EBV, Salmonella, C difficile	1
Herpes virus, CMV, Clostridium, varicela, aeromona sobria, Campilobacter, influenza, EBV, parvovirus, H pylori	1
Influenza A	1
K pneumoniae, E coli, Salmonella grupo B, adenovirus	1
k pneumoniae, S mitis, E coli, E faecalis, S epidermidis, Cándida, Serratia, K oxytoca, A lowfii, CMV, E hystolitica	1
Norovirus, salmonella, entobacter kobei, metaneumovirus	1
CMV, norovirus, E. coli, Klebsiella oxytoca, Blastocistis homini, C difficile, ectima gangrenoso, fungomas, C jejuni	1
S aureus, EBV	1
S epidermidis, cándida, EBV, CMV, Parvovirus, Rotavirus, Cándida, Salmonella entérica grupo E	1
S epidermidis, E coli	1
S salivaris, K oxytoca, S epidermidis, CMV	1
Total	39

Tabla 8. Agentes Aislados

Se interrogó por la cantidad de hospitalizaciones por paciente que se presentaron hasta el momento de la revisión de expedientes encontrándose una media de 7.69 eventos con una mediana de 5, los pacientes con mayor porcentaje de hospitalizaciones cursaron con 12.8% que representaban 5 eventos. De estas hospitalizaciones se registró cuantas fueron por procesos infecciosos encontrándose una media de 3.56 episodios, mediana de 1 y moda nuevamente de 1 episodio. A continuación, un gráfico comparativo de lo mencionado (Gráfico 18).

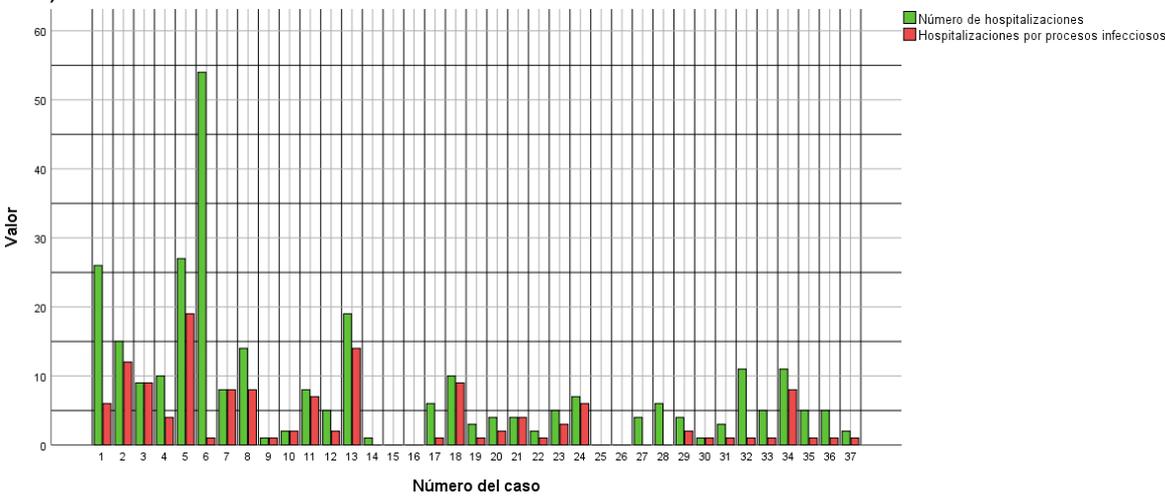


Gráfico 19. Hospitalizaciones

La falta de respuesta a antibióticos registrada durante las hospitalizaciones de los pacientes confiere complicación y estuvo presente en un 51.3% de ellos (Gráfico 20).

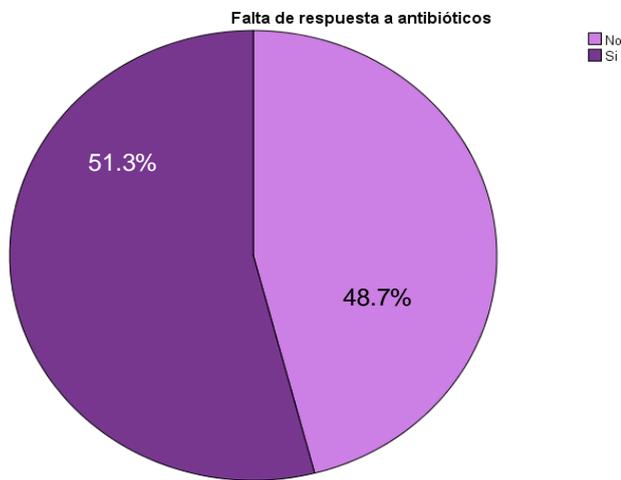


Gráfico 20. Falta de respuesta a antibióticos

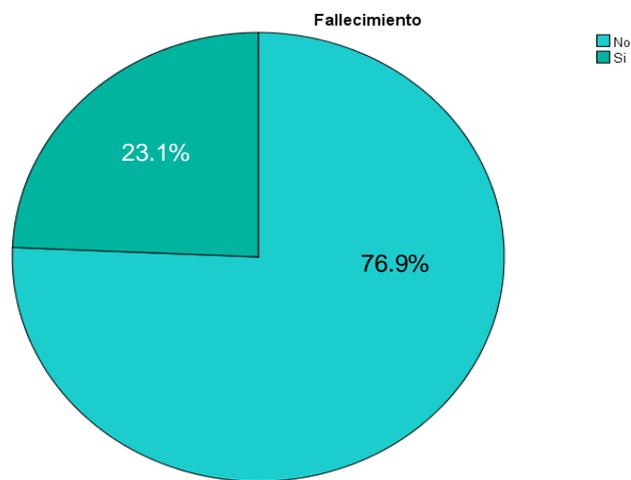


Gráfico 21. Pacientes fallecidos

El deceso de los pacientes incluidos en el estudio fue de 9 pacientes, que representa el 23.1% del total (Gráfico 21), de los pacientes fallecidos se reportó una mayor frecuencia de choque séptico como causa, con un porcentaje de 33.3%, se enlistan las demás causas encontradas (Tabla 9).

#### Causa del fallecimiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cáncer pulmonar	1	2.6	2.6	79.5
* Choque séptico	3	7.7	7.7	87.2
Síndrome hemofagocítico, estado epiléptico	1	2.6	2.6	89.7
Hemorragia parenquimatosa	2	5.1	5.1	94.9
Insuficiencia respiratoria	1	2.6	2.6	97.4
Neumonía	1	2.6	2.6	100.0
Total	37	100.0	100.0	

Tabla 9. Causas de fallecimiento

Dentro de los parámetros inmunológicos se investigó acerca de las cifras de inmunoglobulinas tomadas a los pacientes, se obtuvo un gráfico comparativo de los niveles de inmunoglobulinas (Gráfico 22) y se realizó una tabla en donde se señala si se encontraba fuera de rango de normalidad para la edad (Tabla 10).

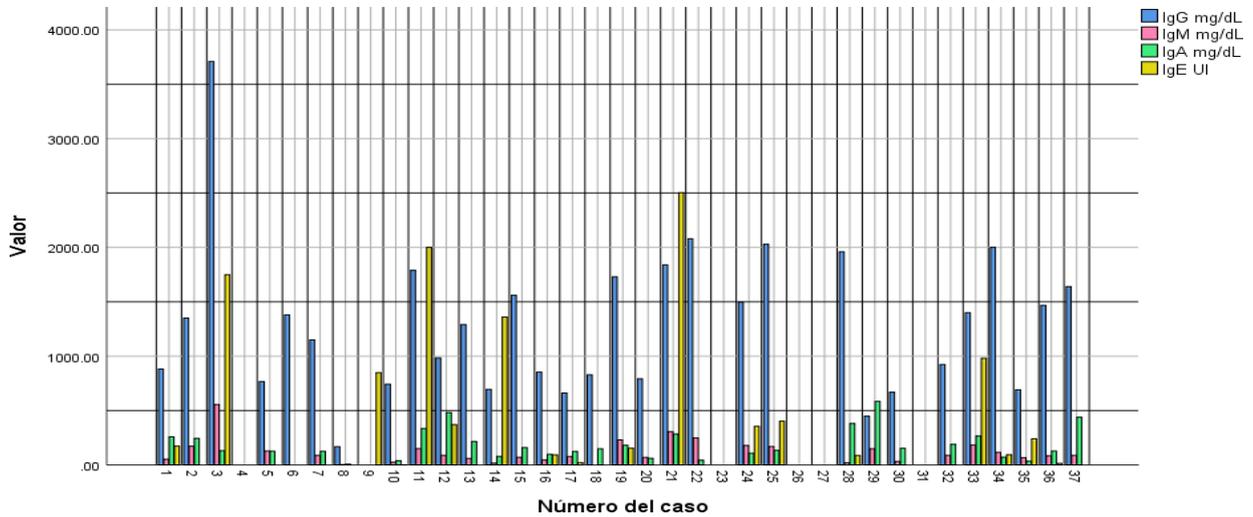


Gráfico 22. Comparativa de Inmunoglobulinas

### Niveles de Inmunoglobulinas

IgG		IgM		IgA		IgE	
882	✓	52.9	✓	259	↔	174	↔
1350	↔	173	↔	244	↔		
3710	↔	555	↔	131	↔	1749	↔
767	✓	128	✓	127	✓		
1380	↔						
1150	✓	88	✓	126	↔		
168	↔	4	↔	7	↔		
743	✓	25	✓	40	↔	11	✓
1790	↔	150	✓	334	↔	2000	↔
984	✓	88	✓	482	↔	370	↔
1290	✓	60	↔	216	↔		
695	✓	17	↔	79	↔	1360	↔
1560	↔	70	✓	159	↔		
854	✓	46	↔	98	✓	92	↔
661	✓	78	✓	123	✓	22	✓
829	✓			149	↔		
1730	↔	230	↔	181	↔	155	↔
792	↔	70	✓	61	✓		
1840	↔	306	↔	284	↔	2504	↔
2079	↔	248	↔	44	✓		
1496	✓	178	↔	108	↔	356	↔
2029	↔	169	↔	134	↔	402	↔
1960	↔	20	↔	381	↔	88	↔
448	✓	149	✓	585	↔		
669	✓	32	↔	153	↔		
923	↔	89	✓	189	↔		
1400	↔	183	↔	266	↔	981	↔
2000	↔	116	✓	72	✓	93	↔
691	↔	67	✓	34	✓	241	↔
1468	✓	84	✓	128	↔	14	✓
1640	↔	89	↔	439	↔		

Tabla 10. Niveles de Inmunoglobulinas

Otro aspecto a estudiar se trata de la deficiencia a polisacáridos, estudio que no fue realizado en la mayoría de los pacientes o no se encontraron cifras disponibles en el expediente, con una frecuencia de 74.4%, dentro del porcentaje de pacientes a los que si se realizó prueba se encontró que solo el 5.1% presentaba deficiencia a polisacáridos (Gráfico 23).

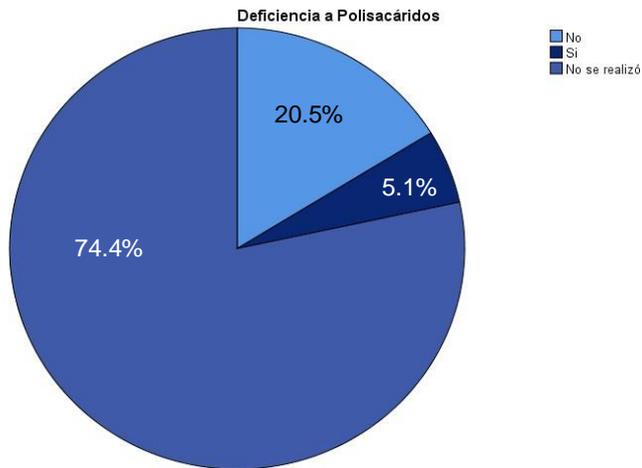


Gráfico 23. Deficiencia a polisacáridos

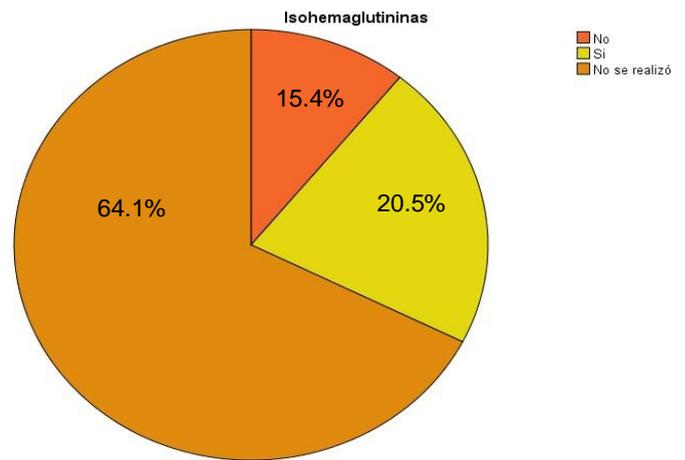


Gráfico 24. Presencia de Isohemaglutininas

La detección de isohemaglutininas en los pacientes tiene como objetivo detectar anticuerpos predominantemente de clase IgM contra antígenos del grupo sanguíneo, esta prueba nuevamente no se realizó o no se halló en la mayoría de los pacientes con un porcentaje del 64.1%, de los pacientes a los que se les realizó la prueba se encontró que si presentaban anticuerpos en un 20.5% (Gráfico 24).

La presencia de neutropenia, definiéndose ésta en un conteo de neutrófilos totales inferior a 1500mm<sup>3</sup>, fue encontrada en un 25.6% de los pacientes de manera constante y en un 7.7% de manera intermitente (Gráfico 25).

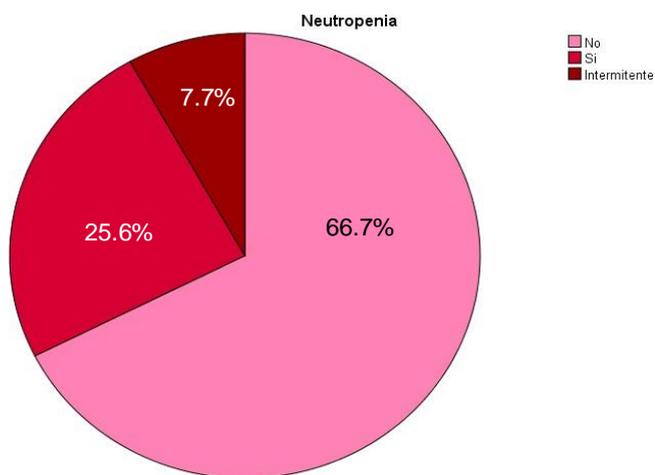


Gráfico 25. Neutropenia

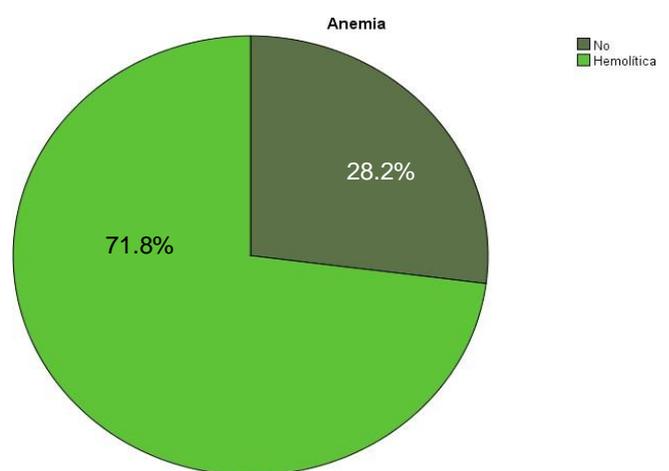


Gráfico 26. Anemia

Anemia se definió como aquellas cifras de hemoglobina y/o hematocrito que se encontraban por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad, esta característica se encontró en el 71.8% del total de pacientes (Gráfico 26).

Una de las características fundamentales para el diagnóstico de WAS es la presencia de plaquetopenia, se encontró que el 97.4% con un total de 38 pacientes presentaron esta característica inmunológica (Gráfico 27). Las plaquetas morfológicamente más pequeñas se encontraron en el 33.3% de los pacientes (Gráfico 28).

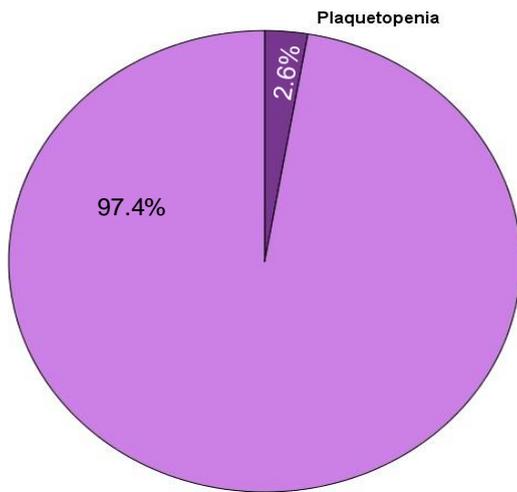


Gráfico 27. Plaquetopenia

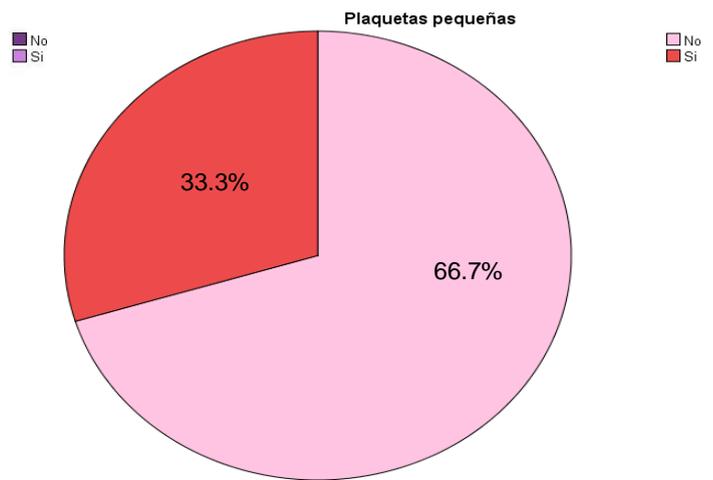
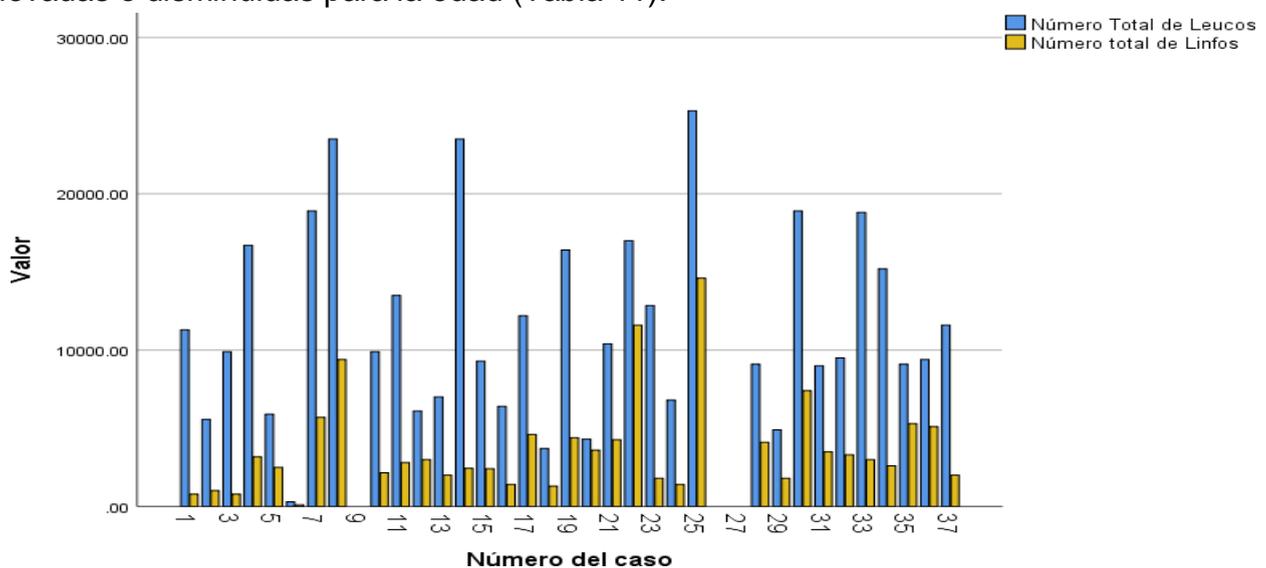


Gráfico 28. Plaquetas

Se realizó una gráfica comparativa con las cifras de leucocitos totales, así como de linfocitos (Gráfico 29), se creó igualmente una tabla en donde se realiza si las cifras son adecuadas, elevadas o disminuidas para la edad (Tabla 11).



### Niveles Celulares

Leucocitos totales		Linfocitos totales	
11300	✓	791	↓
5570	↓	1008	↓
9900	✓	792	↓
16700	✓	3173	✓
5900	✓	2500	✓
300	↓	100	↓
18900	✓	5700	✓
23500	↑	9400	↑
9900	✓	2148	✓
13500	✓	2800	✓
6100	↓	3000	↓
7000	✓	2000	↓
23500	↑	2444	✓
9300	✓	2408	↓
6400	✓	1400	↓
12200	✓	4600	✓
3700	↓	1300	↓
16400	✓	4400	✓
4300	↓	3600	✓
10400	✓	4264	✓
17000	✓	11600	✓
12850	✓	1799	↓
6800	↓	1400	↓
25300	✓	14600	↑
9100	✓	4100	✓
4900	↓	1800	↓
18900	✓	7400	✓
9000	✓	3500	↓
9500	✓	3300	✓
18800	✓	3000	✓
15200	✓	2600	✓
9100	✓	5300	✓
9400	✓	5100	✓
11600	✓	2000	↓

Los valores numéricos obtenidos en la citometría de flujo y la cuenta absoluta de linfocitos se concentraron en gráficas.

Se calcularon los números absolutos y relativos de los linfocitos T CD3, CD4, CD8, CD19 y CD1656, los datos se evaluaron mediante las pruebas de normalidad de shapiro ajustados a una distribución normal.

Para CD3 se obtuvo un valor promedio de 2,03, desviación estándar de 1,536, con un valor mínimo de 34 y máximo de 3368 (Gráfico 30).

Para CD4 se obtuvo un valor promedio de 1,95, desviación estándar de 1,224, con un valor mínimo de 135 y máximo de 2891 (Gráfico 31).

Tabla 11. Niveles Celulares

Para CD8 se obtuvo un valor promedio de 2,47, desviación estándar de 1,711, con un valor mínimo de 25 y máximo de 1953 (Gráfico 32), para CD19 se obtuvo un valor promedio de 4,56, desviación estándar de 2,093, con un valor mínimo de 0 y máximo de 118 (Gráfico 33) y finalmente para CD1656 se obtuvo un valor promedio de 2,78, desviación estándar de 1,665, con un valor mínimo de 89 y máximo de 1520 (Gráfico 34).

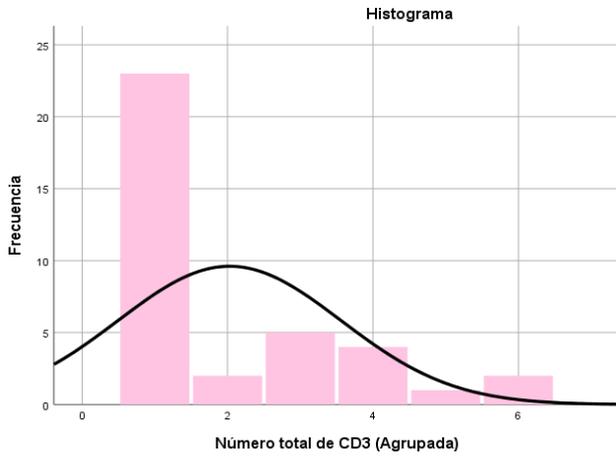


Gráfico 30. Número total de CD3

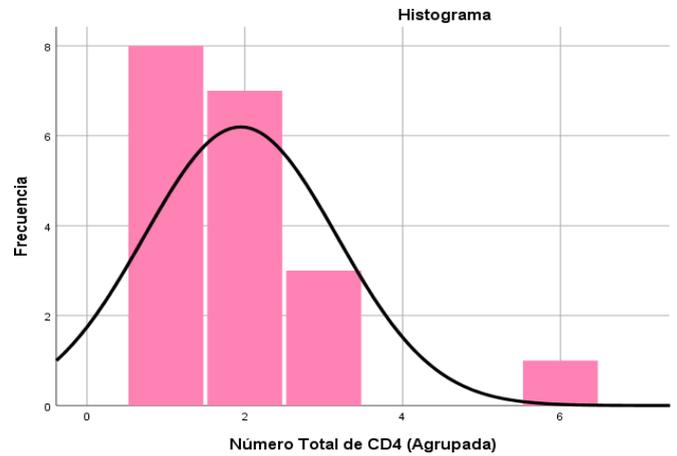


Gráfico 31. Número total de CD4

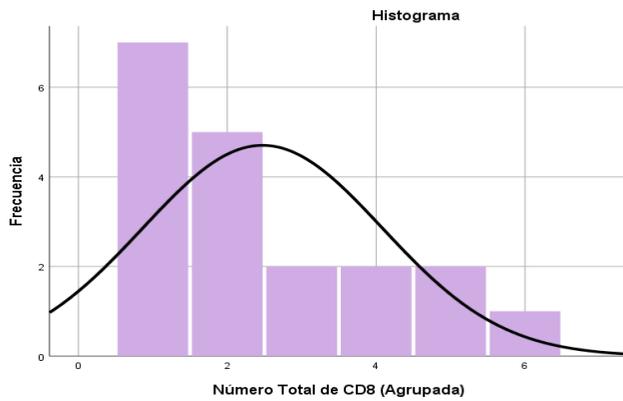


Gráfico 32. Número total de CD8

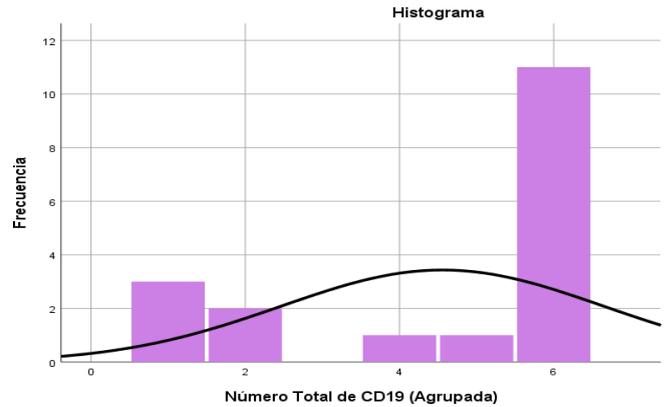


Gráfico 33. Número total de CD19

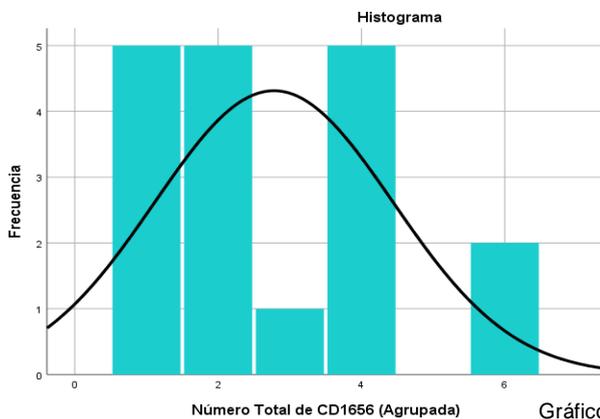


Gráfico 34. Número total de CD1656

Un aspecto esencial para el diagnóstico de WAS es la ausencia de expresión de proteína WAS obtenida mediante citometría de flujo, se encontró esta ausencia en el 53.8% de los pacientes, otro porcentaje, el 28.2% si presentaban la proteína sin embargo se encontraba disminuida o bimodal.

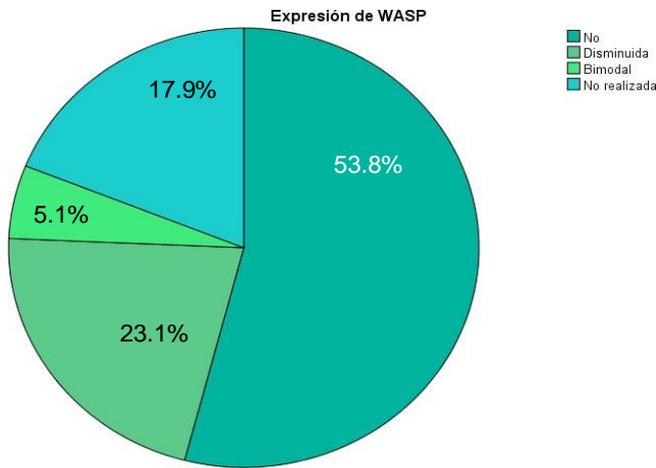


Gráfico 35. Expresión de proteína WAS

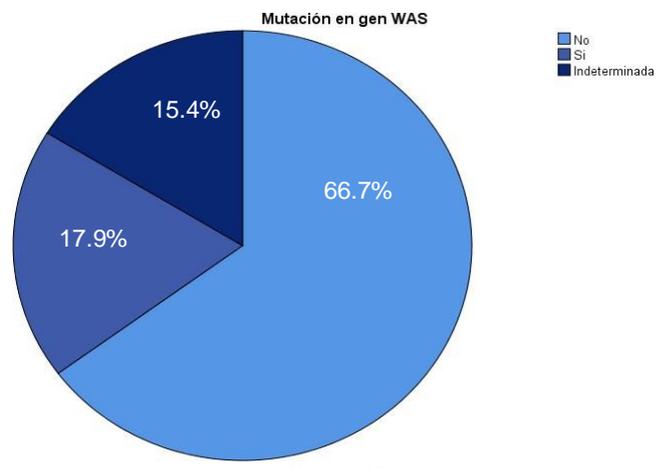


Gráfico 36. Mutación gen

La mutación del gen WAS no se pudo realizar o no se obtuvo en un 66.7% de los pacientes, de aquellos en los cuales si se obtuvo un resultado el 15.4% fue indeterminado (Gráfico 36). El tipo de mutación encontrado se detalla en la siguiente tabla (Tabla 12).

Tipo de mutación WAS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	a	e		
* Ninguna	31	79.5	79.5	79.5
Delección	2	5.1	5.1	84.6
Nonsense	5	12.8	12.8	97.4
Missense	1	2.6	2.6	100.0
Total	39	100.0	100.0	

Tabla 12. Tipo de mutación en gen WAS

La profilaxis hace referencia a la profilaxis antibiótica iniciada en los pacientes una vez hecha la sospecha diagnóstica y el requerimiento de la misma por clínica, se encontró que se inició en el 89.7% de los pacientes (Gráfico 37).

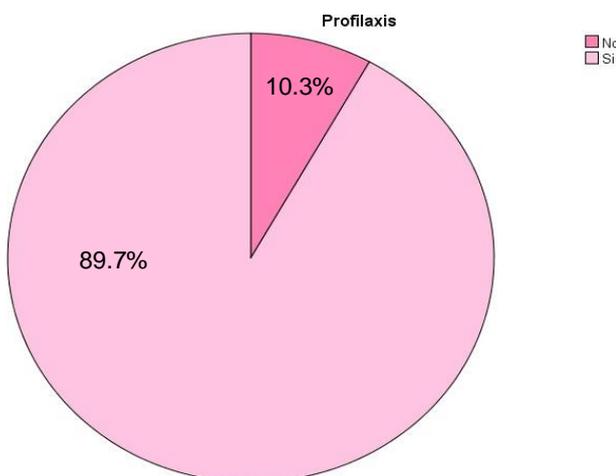


Gráfico 37. Inicio de profilaxis

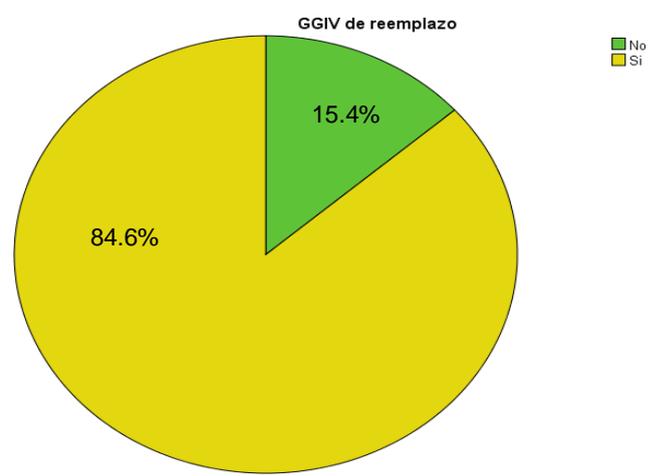


Gráfico 38. Inicio de gammaglobulina

La indicación de inicio de gammaglobulina intravenosa a dosis de reemplazo y su administración se presentó en el 84.6% de los pacientes con sospecha diagnóstica (Gráfico 38). Se interrogó como parte del tratamiento administrado a los pacientes por la resección del bazo, esta cirugía se realizó únicamente a tres pacientes que representan un porcentaje del 7.7%. La administración de rituximab, anticuerpo monoclonal de clase IgG1 se indicó como parte del manejo a un 30.8% de los pacientes (Gráfico 40).

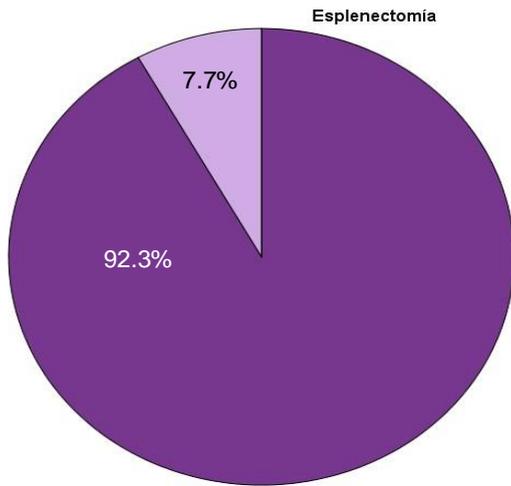


Gráfico 39. Esplenectomía

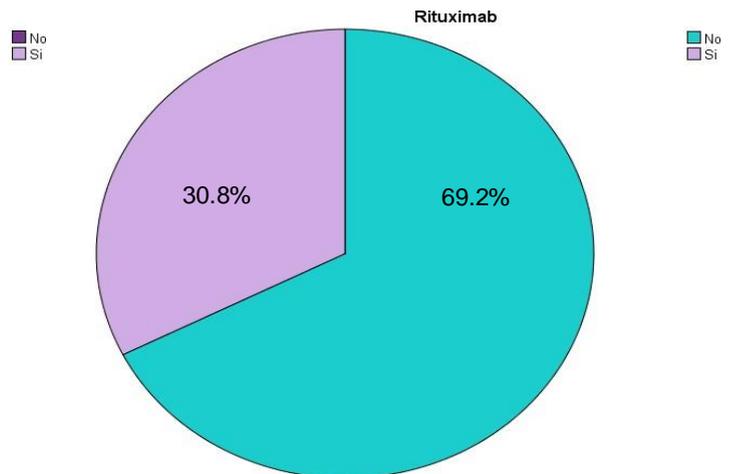


Gráfico 40. Administración de Rituximab

Se investigó acerca de cuantos pacientes habían requerido administración de transfusiones sanguíneas, independientemente de si se trató de concentrados eritrocitarios, concentrado plaquetario o algún otro hemoderivado, los resultados arrojaron que el 79.5% de los pacientes habían sido sometidos a transfusión por lo menos en alguna ocasión (Gráfico 41).

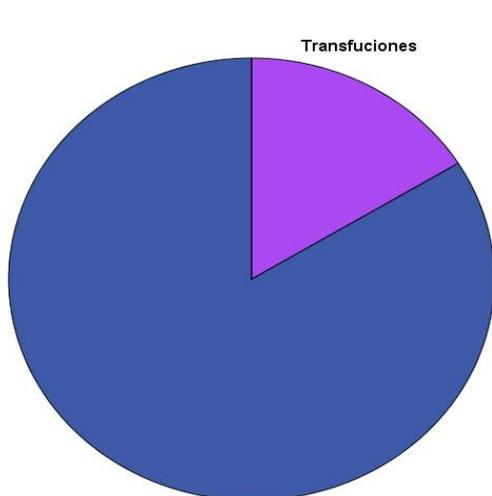


Gráfico 41. Transfusiones WAS

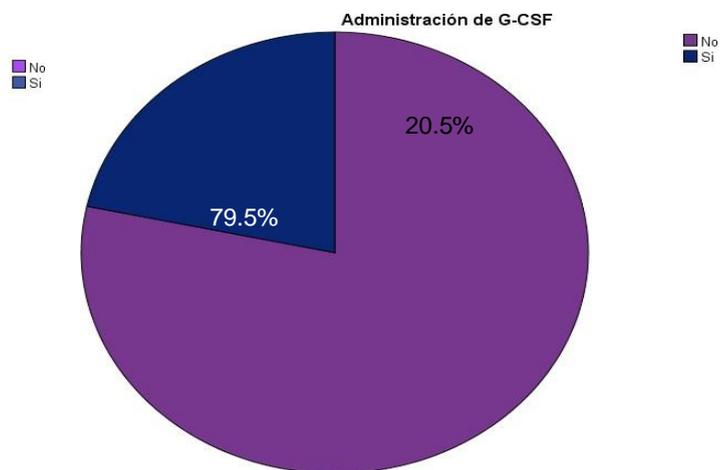


Gráfico 42. Administración de Filgrastim

Algunos pacientes con diagnóstico de WAS fueron tratados con factor estimulante de colonias de granulocitos, se reportó una frecuencia del 20.5% (Gráfico 42).

La administración de inmunosupresores fue necesaria en más de la mitad de los pacientes, con una frecuencia de 58.9%, los inmunosupresores utilizados fueron diversos junto con sus combinaciones por lo que se enlistan a continuación (Tabla 13).

### Inmunosupresores

	Frecuencia	Porcentaje
* Ninguna	16	41
Azatioprina, mofetil	1	2.6
Budesonide, mesalazina, ciclosporina	1	2.6
Ciclosporina	4	10.4
Ciclosporina, azatioprina	2	5.2
Ciclosporina, budesonide, mesalazina, talidomida	2	5.2
Ciclosporina, mesalazina	3	7.8
ciclosporina, mesalazina, talidomida	1	2.6
Hidroxicloroquina, ciclosporina	1	2.6
Mesalazina, plaquenil	1	2.6
Metotrexate, plaquenil	1	2.6
Mofetil micofenolato	1	2.6
Mofetil micofenolato, ciclosporina	2	5.2
Mofetil micofenolato, mesalazina	1	2.6
Mofetil, micofenolato, hidroxicloroquina	1	2.6
Vincristina, micofenolato	1	2.6
Total	37	100.0

Tabla 13. Inmunosupresores utilizados

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento definitivo para WAS pudo realizarse en 10 pacientes de los estudiados cuyo porcentaje está representado con el 28.2% del total (Gráfico 43). Se agrega un gráfico representativo de las edades en meses a las cuales fueron trasplantados a fin de observar un promedio (Gráfico 44).

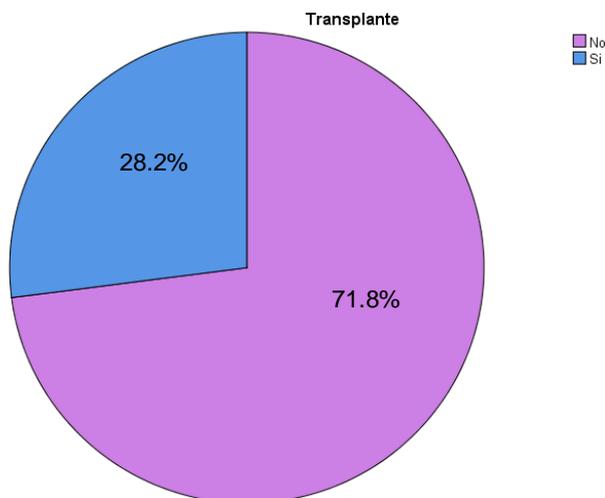


Gráfico 43. TAPH

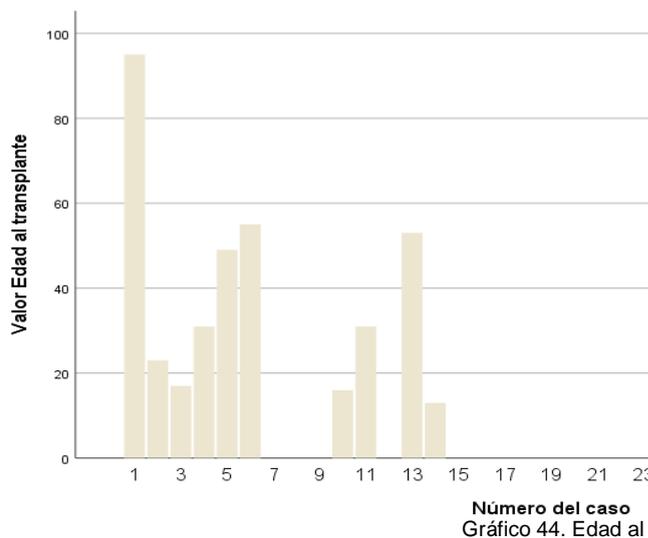


Gráfico 44. Edad al trasplante

## DISCUSIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, cabe mencionar que pese a que se han descrito pacientes mujeres con manifestaciones clínicas de WAS por predominio de la activación del alelo mutado, nuestra población de estudio se compone únicamente de varones, es descrito como una tríada clínica de trombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia<sup>26</sup> y también caracterizado por una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias, el objetivo principal de este trabajo de investigación se cumplió al describir las características clínicas e inmunológicas de los pacientes diagnosticados con WAS en este centro de referencia nacional, podemos confirmar que el fenotipo de WAS clásico persiste en niños mexicanos predominando la tríada de enfermedades de repetición, eccema y trombocitopenia clínicamente demostrado con episodios de sangrado reiterativos, en esta característica en específico en la literatura se reporta una presencia de hasta el 84% en los niños estudiados,<sup>3</sup> en nuestra población los eventos de sangrado se hallaron en el 92.3% de los pacientes.

Las infecciones reportadas con mayor frecuencia son otitis media aguda, neumonía y diarrea, no se encontró participación de infecciones cutáneas como la reportada en otros países. Pese a que hay predominio de etiología bacteriana en las infecciones graves que requirieron hospitalizaciones prolongadas no es despreciable la presencia de aislamientos virales presentes en el 27.4% del total.

En el caso de eccema, si comparamos la presencia de esta característica clínica en la población mexicana, del 92.3%, observamos un predominio contra la literatura que reporta un 80%. La presentación, sin embargo, es muy variable y en los casos más severos de difícil respuesta al tratamiento; la fisiopatología propuesta hasta el momento es por elevación de IgE, dentro de las características de los niños mexicanos estudiados se encuentra elevada la IgE en el 82.3% de aquellos a los que se les solicitaron niveles lo que soporta nuevamente la teoría, añadimos que los niveles de IgE elevados también se encontraron presentes en los pacientes con manifestaciones de alergia.

La presencia de autoinmunidad también se hizo notar en un porcentaje similar al reportado, con 38.5% en nuestra población y entre 40-70% para Ariga T. en 2012; destacan la anemia hemolítica y la enfermedad inflamatoria intestinal como las enfermedades más representativas. Se correlaciona con mayor riesgo de autoinmunidad la IgM incrementada que se encontró así en el 35.7% de nuestros pacientes.

La patología oncológica se encontró en el 10-20% de los pacientes en la literatura,<sup>3</sup> nosotros obtuvimos resultados mucho menores en los pacientes mexicanos con una incidencia del 5.1%.

Las anomalías típicamente observadas en niños con WAS son complejas e implican la función de las células B y T<sup>26</sup>. La mayoría de los niños afectados y reportados en la literatura presentan niveles normales de IgG, IgM moderadamente deprimida e IgA e IgE elevadas. Describiendo las características inmunológicas en pacientes mexicanos encontramos

niveles de IgG normales en el 45.1% de ellos y ligeramente elevados en el 51.6%, la IgM se encontró en niveles normales en el 48.2%, los niveles de IgA elevados en un 73.3% y los de IgE a su vez elevados en un 82.3%; estos parámetros confirman una similitud de nuestros pacientes con el resto de la población estudiada hasta el momento.

Para la respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos de neumococo se esperaba encontrarla alterada sin embargo consideramos que es poco valorable ya que esta prueba no se le realizó al 74.4% de los pacientes, en el mismo caso se encuentra la presencia de anticuerpos contra antígenos de la superficie de eritrocitos cuya prueba no se realizó al 64.1% de los pacientes estudiados. Un hallazgo relevante en la biometría hemática que indica autoinmunidad es la presencia de anemia y neutropenia<sup>20</sup>, en nuestra población encontramos anemia en el 71.8% de la población, no así neutropenia que solo presentaron el 25.6%. La trombocitopenia característica está presente en el 97.4% de nuestros pacientes, y las plaquetas morfológicamente pequeñas, que son parte del fenotipo de WAS clásico en el 33.3%. La linfopenia suele encontrarse en los pacientes más jóvenes, nosotros lo hallamos en el 41.1% de los pacientes sin predominio de edad, una de las anomalías más comunes en el análisis de linfocitos por citometría de flujo es el recuento celular bajo de linfocitos T CD8, característica que confirmamos en la investigación (Gráfico 32).

El primer objetivo específico al que nos enfrentamos fue correlacionar las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diagnóstico de WAS con la expresión de WASp determinada por citometría de flujo, la correlación entre la expresión de WASp y el fenotipo clínico es más consistente cuando los pacientes se dividieron en tres categorías: WASp negativo, WASp disminuido y WASp bimodal. Los pacientes con mutaciones que permitieron la expresión de proteína de manera disminuida presentaron considerablemente menos hospitalizaciones, así como menos eventos de sangrado e infecciones de repetición, los pacientes con WASp bimodal a su vez con menos eventos registrados en comparación con el WASp disminuido, mientras que aquellos pacientes cuyos linfocitos no pudieron expresar WASp presentaron un mayor número sangrados e infecciones de repetición que llevaron a múltiples hospitalizaciones. La correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de hospitalizaciones es de 0.422, lo que indica que existe una relación positiva significativa entre las variables, nos muestra que en ausencia de WASp aumenta el número de hospitalizaciones, el coeficiente de correlación es significativo con un  $p \leq \alpha$  de 0.01; la Rho de Spearman es 0.205, lo que indica que existe una relación positiva entre las variables (Gráfico 45).

En el caso específico de la correlación con hospitalizaciones por causa infecciosa la ecuación de pearson es de 0.128, lo que indica que existe una relación ligeramente positiva; la Rho de Spearman es 0.087, lo que indica que no existe una relación positiva entre las variables. La correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de sangrados es de 0.378, lo que indica que existe una relación positiva significativa, el coeficiente de correlación es significativo con un  $p \leq \alpha$  de 0.05; la Rho de Spearman es -0.011, lo que indica que existe una relación negativa entre las variables (Gráfico 46).

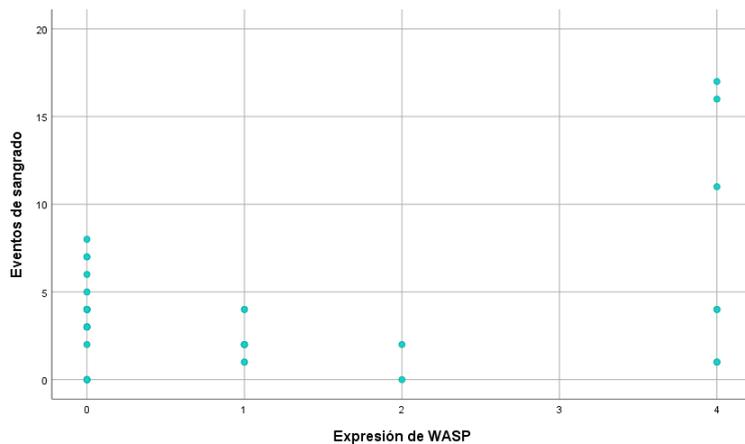
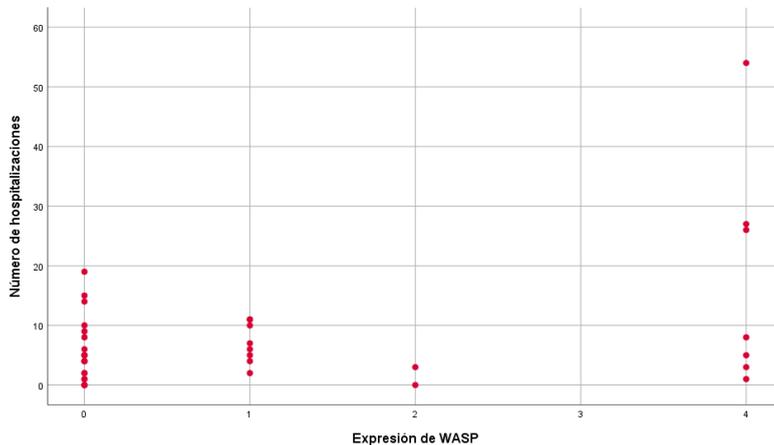


Gráfico 45. Correlación expresión de WASp y número de hospitalizaciones número de Sangrados

Gráfico 46. Correlación expresión de WASp y

La correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de neumonías es de 0.297, lo que sugiere la existencia de una relación positiva entre las variables; la Rho de Spearman es 0.122, lo que muestra que existe una relación positiva entre las variables. Siguiendo en línea con las infecciones más frecuentes la correlación con eventos de otitis media aguda por ecuación de pearson es de 0.104, lo que indica que existe una relación ligeramente positiva; la Rho de Spearman es -0.032, lo que indica que existe una relación negativa entre las variables. Por su parte la correlación entre expresión de WASp y sinusitis por ecuación de pearson es de 0.285, lo que indica que existe una relación positiva entre variables; la Rho de Spearman es 0.128, lo que indica que existe una relación entre las variables. Y por último la correlación de Pearson entre expresión de WASp y el número de hospitalizaciones es de 0.236, lo que indica que existe una relación positiva; la Rho de Spearman es 0.283, lo que indica que existe una relación positiva entre las variables.

El segundo objetivo específico consistió en identificar la expresión de WASp por citometría de flujo en pacientes con sospecha clínica de WAS referidos al instituto, en la literatura revisada encontramos que en EUA solo aproximadamente el 20% de los centros atribuyen un papel predictivo con la identificación de la mutación específica del gen WASp, en México el INP es el único centro de referencia en el país para el diagnóstico de WAS. Se descartó a 17.9% de los pacientes, la mayoría de diagnóstico reciente, por lo que no se había realizado la prueba de expresión de WASp, del resto 53.8% no tienen expresión de la proteína lo que

acorde con la literatura se asoció con la presentación clínica con score más elevado, de 3 o 4 puntos; el resto de pacientes con expresión parcial de la proteína, disminuida en un 23.1% y bimodal en 5.1% se asociaron con scores de 2 o 3 puntos.

El tercer objetivo específico estriba en determinar la mutación en el gen WAS en pacientes con sospecha clínica de WAS, lamentablemente no se obtuvo resultado alguno en un 66.7% de los pacientes, las mutaciones más comunes encontradas en la literatura fueron missense en exones 1-3, mutaciones en el sitio de empalme, deleciones cortas y nonsense<sup>25</sup>, lo cual coincide con nuestros hallazgos en donde predominaron las mutaciones nonsense seguidas de deleción y missense, presentes en el 17.9% de los pacientes.

El manejo empleado con nuestros pacientes fue muy similar al reportado en la literatura, obteniéndose resultados variables y dependientes de la situación específica de cada paciente, el inicio oportuno de profilaxis y reemplazo con gammaglobulina estuvo presente en la gran mayoría de los pacientes, los inmunosupresores para aquellos con manifestaciones de autoinmunidad así como transfusiones para eventos de sangrado con repercusión hemodinámica, no así cuando hablamos de la administración de anticuerpos monoclonal (rituximab) con 30.5% o factor estimulante de granulocitos (filgastrim) los cuales se administraron en menos del 20.5% de los pacientes. La esplenectomía a fin de disminuir los eventos de sangrado se realizó a una minoría, cuyo porcentaje representa el 7.7% de los pacientes.

El trasplante de células madre hematopoyéticas es el pilar del tratamiento para WAS, dentro de los factores más importantes a considerar al proponer un paciente para TCHP son la edad y el estado de salud del paciente, esto nos proyecta si el resultado será o no exitoso,<sup>25</sup> en esta investigación se encontró que solo el 28.2% de los pacientes fueron trasplantados y eso se relaciona directamente con el retraso diagnóstico que tenemos, los pacientes dejan de ser candidatos ideales al trasplante al tener más meses o años pero sobre todo al haber cursado con más hospitalizaciones secundarias durante ese tiempo y presentar complicaciones. El retraso diagnóstico, bien sea por no identificar oportunamente la clínica característica del síndrome o por no contar con los recursos para la referencia del paciente continúa persistiendo de manera importante en nuestro país, a saber, encontramos una media de 20.97 meses lo que en consecuencia empobrece el pronóstico del paciente. (Gráfico 47)

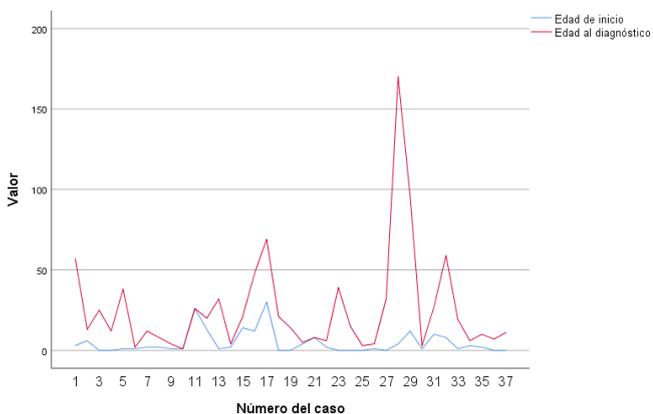


Gráfico 47. Retraso diagnóstico en meses

## CONCLUSIÓN

Es necesario conocer las características clínicas de los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich para poder reconocer oportunamente la posibilidad de este diagnóstico y referir al paciente al centro de referencia que lo confirme y le dé al paciente la oportunidad de un tratamiento definitivo, no debemos retrasar el inicio de tratamiento sustitutivo y profilaxis si tenemos oportunidad de administrarlo en tiempo y evitar complicaciones a largo plazo. Era imperativo conocer las características de los pacientes mexicanos ya que no existía en la literatura un reporte realizado en este país que nos orientara hacia posibles diferencias o peculiaridades, sin embargo, los hallazgos encontrados hasta el momento reportan una clínica muy similar a la reportada en la literatura internacional con algunas variaciones en los niveles de inmunoglobulinas.

Los resultados obtenidos en este trabajo justifican la realización de un segundo estudio con una muestra más amplia de pacientes integrando en la medida de lo posible a los pacientes con clínica compatible, tratados en otros centros hospitalarios y que aún no cuenten con el diagnóstico por citometría de flujo a fin de ampliar el intervalo de confianza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Current opinion in hematology*. Jan 2011;18(1):42-48.
2. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2013;1285:26-43.
3. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Jan 2009;15(1 Suppl):84-90.
4. Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. Jun 2012;61(2):183-189.
5. Du HQ, Zhang X, An YF, Ding Y, Zhao XD. Effects of Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Deficiency on IL-10-Producing Regulatory B Cells in Humans and Mice. *Scandinavian journal of immunology*. Jun 2015;81(6):483-493.
6. Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, et al. Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *Journal of autoimmunity*. May 2014;50:42-50.
7. Simon KL, Anderson SM, Garabedian EK, Moratto D, Sokolic RA, Candotti F. Molecular and phenotypic abnormalities of B lymphocytes in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Mar 2014;133(3):896-899 e894.
8. Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. Jan 2016;58(1):4-7.
9. Skoric D, Dimitrijevic A, Cuturilo G, Ivanovski P. Wiskott-Aldrich syndrome with macrothrombocytopenia. *Indian pediatrics*. Dec 2014;51(12):1015-1016.

10. Boonyawat B, Dhanraj S, Al Abbas F, et al. Combined de-novo mutation and non-random X-chromosome inactivation causing Wiskott-Aldrich syndrome in a female with thrombocytopenia. *Journal of clinical immunology*. Oct 2013;33(7):1150-1155.
11. Cano-De la Vega R, Gomez-Tello H, Espinosa-Padilla S, ME G-S. Expresión de WASp por citometría de flujo para el diagnóstico de Wiskott-Aldrich: un método sencillo y rápido actualmente disponible en México. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2014;23(2):57-63.
12. Kariya S, Nishizaki K, Paparella M, Cureoglu S. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Otology & Neurotology*. Abr 2013; 34(3):16–e17.
13. Hacein-Bey A, Gaspar B, Blondeau J; et al. Outcomes Following Gene Therapy in Patients With Severe Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of the American Medical Association*. Abr 2015;313(15):1550-1563
14. Buchbinder D, Nugent D, Fillipovich A. Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *The Application of Clinical Genetics* 2014;7 55–66
15. Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, et al; Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *Journal of Autoimmunity*. May 2014; 50 45-50
16. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. Jun 2009;113 6288-6295.
17. Zhou L, Li W, Zhang X, Liu D, Zhao X, et al. Abnormal distribution of distinct lymphocyte subsets in children with Wiskott-Aldrich syndrome. *Human Immunology*, Sep 2017; 78(9) 565-573
18. Eghbali M, Sadeghi-Shabestari M, Najmi Varzaneh F, Zare Bidoki A, Rezaei N. Novel WASP mutation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome: Case report and review of the literature. *Allergologia et Immunopathologia*. Sept–Oct 2016; 44(5) 450-454
19. Chiang S, Vergamini S, Husami A, Neumeier L, et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Jul 2018; 142(1) 333-335.
20. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Clinical Immunology* 2018; (38)13–27
21. Amrita Dosanjh, MD. Autoimmunity and Immunodeficienc. *Pediatrícs in review*. 2015; (36) 485-489
22. Amy E. O'Connell. Primary Immunodeficiency in the NICU. *NeoReviews* 2019;(20) 67-71
23. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 2014; 78: 635- 644
24. Campuzano-Maya G. Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 111-152.