



VI Taller de Enfermedades Raras Pediátricas

Caracterización clínico-epidemiológica del Síndrome de Wiskott - Aldrich

Frank Miguel Hernández Velázquez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8769-752X>

Dayana María Fernández Sarmiento ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9786-7342>

Belén de la Caridad Santiesteban Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-4616-7020>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

* Autor para la correspondencia: fmhernandezvelazquez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Wiskott - Aldrich es una rara inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, caracterizada por una triada clásica que incluye microtrombocitopenia, eczema, infecciones recurrentes y además un mayor riesgo de manifestaciones autoinmunes y neoplasias.

Objetivo: caracterizar al Síndrome de Wiskott - Aldrich en cuanto a su clínica y epidemiología.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados desde 2014 hasta 2020. Se consultaron las bases de datos SciELO, EBSCO, PubMed/Medline, Dialnet y otras revistas de acceso abierto, empleando los descriptores Síndrome de Wiskott-Aldrich; Inmunodeficiencias primarias; Inmunodeficiencias y Sistema inmune en idioma español e inglés. Se seleccionaron 25 referencias.

Desarrollo: el síndrome de Wiskott - Aldrich es una enfermedad del sistema inmunitario con características clínicas particulares, de una baja incidencia y prevalencia mundial. Para diagnosticarlo se requiere de una gran habilidad clínica, así como de estudios especializados. Su tratamiento se centra en resolver cada síntoma de forma aislada para así elevar la calidad de vida y mejorar el pronóstico del paciente.

Conclusiones: al ser una enfermedad con una baja incidencia mundial, en ocasiones pasa desapercibida por lo que los métodos diagnósticos y su cuadro clínico resultan de gran importancia en la práctica médica. Su tratamiento se dirige fundamentalmente a cada síntoma y signo de forma aislada para garantizar un mejor pronóstico y calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Síndrome de Wiskott-Aldrich; Inmunodeficiencias primarias; Inmunodeficiencias; Sistema inmune.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott - Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés Wiskott - Aldrich Syndrome) es una inmunodeficiencia primaria con un patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína WASp (del inglés Wiskott - Aldrich Syndrome protein), con función reguladora de la señalización y de reorganización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas. ⁽¹⁾

Las mutaciones en WASP dan lugar a un amplio espectro clínico que van desde trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema y alta susceptibilidad al desarrollo de tumores y manifestaciones autoinmunes. También existes formas leves de la enfermedad que tienen, pero no todos, los síntomas usuales del WAS, las cuales pueden causar retrasos para hacer el diagnostico correcto. ^(1, 2)

El síndrome de Wiskott - Aldrich fue descrito por primera vez en 1937 por el Dr. Alfred Wiskott, quien era un pediatra alemán. Él identifico a tres hermanos alemanes con conteos bajos de plaquetas (trombocitopenia), diarrea sanguinolenta, rash cutáneo (eccema) e infecciones de oído frecuente (otitis media de repetición). Los tres fallecieron subsecuentemente a edad temprana por complicaciones del sangrado o la infección. Notablemente, sus hermanas no presentaron síntomas. ⁽³⁾

Diecisiete años después, en 1954, el Dr. Robert Aldrich, quien era un pediatra norteamericano, fue capaz de aclarar que la enfermedad se trasmitía de generación en generación de manera recesiva ligada al X, al estudiar una gran familia holandesa asentada en su país, compuesta por 6 generaciones y con varios niños varones que tenían síntomas similares a los pacientes que describió el Dr. Wiskott. ⁽¹⁾

En 1994 fue descubierto el gen defectuoso en los pacientes con WAS y esto subsecuentemente condujo a la comprensión de que existen formas leves de la enfermedad que tienen mutaciones en el mismo gen tumores y manifestaciones autoinmunes. Se han reportado, desde fenotipos en los que solo existe compromiso plaquetario hasta los que presentan autoinmunidad o linfoma. ^(1, 4)

Se ha estimado que su incidencia es de entre uno y diez casos por cada millón de recién nacidos vivos masculinos. Esto equivale a una incidencia promedio aproximada de 6.4 casos por año. A la fecha se han reportado en la literatura mundial poco más de 500 casos. Estas afecciones por la poca frecuencia de aparición pasan muchas veces inadvertidas. ^(4, 5)

En Cuba, según registro nacional, hasta ahora solo se tienen conocimiento de tres casos, aunque se tiene en cuenta que al ser una enfermedad poco frecuente, puede existir un subregistro por diagnósticos errados generados por la semejanza de su cuadro clínico a otras enfermedades hematológicas. ^(4, 5)

Hechas las consideraciones anteriores y teniendo en cuenta que, a pesar de la baja incidencia de esta enfermedad; resulta importante su conocimiento por parte de los profesionales de la salud, para un correcto diagnóstico y tratamiento oportunos. Es por esto que se decidió realizar la presente revisión bibliográfica con el objetivo de caracterizar al Síndrome de Wiskott - Aldrich en cuanto a su clínica y epidemiología.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados desde 2014 hasta 2020, donde se consultaron como fuentes de información las disponibles desde el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud.

Se accedió a las bases de datos SciELO, EBSCO, PubMed/Medline, Dialnet y otras revistas de acceso abierto, empleando los descriptores Síndrome de Wiskott-Aldrich; Inmunodeficiencias primarias; Inmunodeficiencias y Sistema inmune en idioma español e inglés. Se seleccionaron 25 referencias, preferentemente de los últimos 5 años, con disponibilidad de texto completo, no se incluyeron cartas científicas ni comentarios breves.



DESARROLLO

El síndrome de Wiskott - Aldrich es una rara inmunodeficiencia primaria combinada, clasificada dentro del grupo de los síndromes de inmunodeficiencias bien definidos, al cual pertenecen otras enfermedades conocidas como el Síndrome de DiGeorge y el Síndrome de Job, por solo citar algunas a forma de ejemplo. ^(1, 2)

Está caracterizada por una tríada clásica que incluye: microtrombocitopenia, infecciones de repetición y eczema. Además son muy comunes los sangramientos y la presencia de un mayor riesgo de manifestaciones autoinmunes como anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica y vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos; y neoplasias como linfoma o leucemia. También se presentan niveles de inmunoglobulina M bajos, de inmunoglobulinas A y E elevados y de inmunoglobulina G normales o bajos. ^(3, 4, 5)

Herencia

El WAS es causado por mutaciones (o alteraciones) en el gen WAS que producen la proteína del Síndrome de Wiskott - Aldrich (WASp). El gen WAS está localizado en el brazo corto del cromosoma X, así que la enfermedad es heredada de manera recesiva ligada al X. Esto significa que los niños varones desarrollan la enfermedad, pero sus madres y sus hermanas, las cuales pueden tener una copia del gen de la enfermedad no tienen síntomas. ⁽⁶⁾

Debido a la herencia recesiva ligada al X, los niños con WAS también pueden tener hermanos o tíos maternos (hermanos de la madre) que tengan la enfermedad. Se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes recientemente diagnosticados con WAS no tienen historia familiar identificable y que en su lugar son el resultado de nuevas mutaciones genéticas que ocurrieron al momento de la concepción. ^(7, 8)

La identificación precisa de la mutación genética en un paciente con WAS puede ayudar a los inmunólogos a predecir que tan severos pueden llegar a ser los síntomas. Generalmente, si la mutación es severa e interfiere casi completamente con la habilidad del gen para producir la proteína WAS, el paciente tiene la forma clásica y más severa de WAS. En contraste, si hay producción de proteína WAS mutada, puede resultar en una forma más leve de la enfermedad. ^(7, 8)

La identificación de la mutación que causa el WAS en una familia en particular no solo permite el diagnóstico de WAS en un paciente en específico, sino que también hace posible la identificación de las mujeres en la familia que pueden portar una copia mutante del gen y realizar un diagnóstico prenatal del ADN en cualquier embarazo con producto masculino usando las células obtenidas por amniocentesis o biopsia coriónica. ^(7, 9)

Clasificación

La sospecha clínica de este síndrome requiere una gran habilidad clínica y conocimiento de los fenotipos asociados a la mutación del gen WAS. Se han descrito cuatro fenotipos: ^(4, 5)

1) WAS. Es el fenotipo más grave, en el que se presenta la tríada clásica de microtrombocitopenia, eczema y susceptibilidad a las infecciones, así como un mayor riesgo para padecer enfermedades autoinmunes y malignas del sistema linfático. Este fenotipo generalmente es causado por la ausencia de la expresión de la WASp o por la presencia de una proteína truncada.

2) Trombocitopenia ligada al cromosoma X. Se manifiesta con microtrombocitopenia e infrecuentemente eczema, inmunodeficiencia, autoinmunidad y malignidad. Este fenotipo generalmente está adjudicado a una menor expresión de la WASp.

3) Trombocitopenia ligada al X intermitente, en la que se observan plaquetas pequeñas con o sin trombocitopenia y, en ocasiones, inmunodeficiencia.



4) Neutropenia ligada al cromosoma X. Su única manifestación es la inmunodeficiencia, y suele presentarse una mutación de ganancia de función en el gen WAS.

Síntomas y Signos

Las principales manifestaciones clínicas, generalmente, comienzan con una representación temprana con hemorragias secundarias a la trombocitopenia; la causa que origina con mayor frecuencia consultas es la aparición de heces fecales con sangre en los primeros días de nacido, que se confunde mucho con sepsis neonatal. ^(10, 11)

De forma secundaria aparecen las infecciones recidivantes que son cada vez más graves y afectan, fundamentalmente, el oído y pueden generar otitis supuradas graves, son frecuentes también, las neumonías de origen bacteriano y la meningitis. En la medida que pasa el tiempo aparecen las lesiones en piel en forma de eczemas con una distribución muy característica que completa la triada característica de esta afección, dada por trombocitopenia, inmunodeficiencia y lesiones eczematosas. Asimismo el deterioro del sistema inmune es mayor, con afectación de la inmunidad celular, lo que permite la infección por otros microorganismos. ⁽¹²⁾

Afectaciones Inmunológicas

Defectos en la función citotóxica de células NK de pacientes con WAS

Las células NK son sumamente importantes en la defensa inmunitaria innata debido a que tienen la capacidad de eliminar células infectadas por virus, parásitos y células malignas. Al ser estimuladas, migran rápidamente para matar a las células blanco y liberar citocinas que incrementan la respuesta inmune. Como ya se ha descrito, para que se lleve a cabo la actividad citotóxica de las células NK, es indispensable la formación de una sinapsis inmunológica, la cual depende de la polimerización del citoesqueleto de actina. ⁽⁹⁾

Los pacientes con WAS tienen niveles normales a elevados de células NK en sangre periférica. En células NK de personas sanas, WASp se expresa y localiza hacia la sinapsis inmunológica, junto con los filamentos de actina. No obstante, las células NK de pacientes con WAS presentan una disminución en la acumulación de WASp y los filamentos de actina en la sinapsis inmunológica. ^(6, 9)

Por otra parte, la polarización del centro organizador de microtúbulos y de gránulos líticos hacia la sinapsis inmunológica, está severamente disminuida en las células NK de los pacientes con WAS. En consecuencia, la capacidad lítica de las células NK contra células blanco se encuentra disminuida, lo que podría contribuir al desarrollo de tumores. Las células NK aisladas de pacientes con WAS y tratadas en vivo con IL-2 presentan una redistribución correcta de F-actina durante la sinapsis inmunológica. ^(7, 9)

En general, la citotoxicidad de las células NK de pacientes con WAS clásico está drásticamente afectada debido a la disminución en la expresión de WASp y por lo tanto a la disminución en la localización de los filamentos de actina hacia el sitio de la sinapsis inmunológica, lo que conduce a la reducción en la formación de conjugados. Los pacientes con XLT muestran una variedad de fenotipos en la citotoxicidad de las células NK, que dependen de los niveles de expresión de WASp. ^(8, 9)

Defectos en la función citotóxica de linfocitos T CD8 + de pacientes WAS

Se ha descrito una reducción significativa en el número de linfocitos T en sangre periférica de pacientes con WAS, así como una proliferación deficiente de estas células en respuesta a la estimulación a través del TCR. Además, la secreción de IL-2, IFN γ y TNF α está fuertemente disminuida en las células T CD8+ de los pacientes con WAS, en comparación con los linfocitos T CD8 + de donadores sanos. ^(6, 9)

Existe poca información sobre los efectos citotóxicos de los linfocitos T CD8 + de pacientes con WAS. De Meester y colaboradores demostraron que los linfocitos T CD8 + de pacientes con WAS expresan niveles normales de moléculas líticas, con una adecuada exocitosis ante el encuentro con células diana.



Además, se demostró que los linfocitos T citotóxicos de los pacientes con WAS no matan eficazmente a células diana de linfoma de células B, debido a una polarización deficiente de los gránulos citotóxicos hacia el sitio de contacto con el tumor. ⁽⁹⁾

Sin embargo, la mayoría de los ensayos funcionales que se han realizado hasta el momento han estudiado la función efectora de células que han pasado por un proceso de expansión celular. Por lo tanto, es de suma importancia conocer el efecto citotóxico de linfocitos T CD8+ de pacientes con WAS que no han atravesado procesos de expansión celular, lo que nos brindará información sobre la funcionalidad de estas células en condiciones fisiológicas. ⁽⁹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas ya descritas, son importantes los antecedentes familiares y el tipo de herencia. Desde el punto de vista del laboratorio, la trombocitopenia es un dato esencial unido a las características de la morfología de las plaquetas, muy pequeñas (microplaquetas), se han descrito gránulos α en el citoplasma tanto en las plaquetas como en los linfocitos. ⁽¹²⁾

Otro dato característico son los resultados observados en la cuantificación de Inmunoglobulinas donde se encuentra una disminución importante de la Inmunoglobulina M, mientras la IgG se mantiene normal y la IgA e IgE se muestran elevadas, estas características explican el bajo valor de las isohemaglutininas, así como la insuficiente respuesta a los polisacáridos, lo que justifica la susceptibilidad a las infecciones por gérmenes capsulados al principio de la enfermedad. El diagnóstico preciso es la demostración del gen mutado con técnicas de biología molecular. ⁽¹²⁾

El abordaje diagnóstico del WAS incluye una biometría hemática con frotis de sangre periférica, subpoblaciones linfocitarias, citometría de flujo con la adición de anticuerpos anti-WASp y secuenciación del gen WAS. Es importante realizar la secuenciación del gen, ya que la citometría de flujo podría pasar por alto a pacientes con expresión mutada de la WASp. Además, la secuenciación del gen podría determinar la gravedad del fenotipo, ya que se ha observado que, en estos pacientes, existe una asociación entre el genotipo y fenotipo. ⁽¹²⁾

Tratamiento

El Síndrome de Wiskott - Aldrich es una enfermedad incurable hasta el momento a pesar de los notables avances que ha logrado la medicina moderna en su tratamiento. Este está dirigido, fundamentalmente, a cada uno de los síntomas y signos de forma aislada, con el fin de evitar las frecuentes complicaciones asociadas a esta enfermedad. ⁽¹³⁾

Vacunas

Debido a que los pacientes con WAS tienen una función anormal de los linfocitos T y B, no deben recibir vacunas con virus vivos ya que existe la posibilidad de que algún virus de la vacuna cause enfermedad. Ocasionalmente ocurren complicaciones de la infección por varicela y pueden prevenirse con tratamiento temprano después de la exposición con medicamentos antivirales, terapia de reemplazo de inmunoglobulinas a altas dosis o inmunoglobulina contra Varicela Zoster (VZIG). Otras vacunas "no-vivas" pueden ser aplicadas de manera segura a los pacientes con WAS pero puede que no generen niveles protectores de anticuerpos. ⁽¹⁴⁾

Infecciones

Ya que los pacientes con WAS tienen respuestas anormales de anticuerpos a vacunas y a microorganismos invasores, la mayoría son tratados profilácticamente con infusiones de inmunoglobulinas para prevenir infecciones. Debido a la tendencia hemorrágica en el WAS, la mayoría de los médicos prescriben inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en lugar de las inyecciones de inmunoglobulina subcutánea (SCIG) debido al riesgo de que las inyecciones de SCIG produzcan sangrado. ⁽¹⁵⁾



Los pacientes que han tenido una esplenectomía son particularmente susceptibles a infecciones bacterianas rápidas y severas en el torrente sanguíneo, así que es particularmente importante en estos individuos la terapia de reemplazo con inmunoglobulinas combinada con antibióticos profilácticos. Cuando hay síntomas de infección es necesaria una búsqueda completa de infecciones bacterianas, virales o fúngicas para determinar el tratamiento antimicrobiano más efectivo. ⁽¹⁶⁾

Problemas hemorrágicos

Típicamente las transfusiones plaquetarias no son usadas de manera profiláctica en el WAS para incrementar el conteo plaquetario en un intento de prevenir episodios de sangrado. Sin embargo en los casos de sangrado activo o de lesión pueden ser requeridas para la estabilización del paciente y para prevenir daño a órganos. ^(10, 11, 17)

Por ejemplo, si una hemorragia severa no se puede detener con medidas usuales, están indicadas las transfusiones plaquetarias. Las hemorragias intracraneales usualmente requieren transfusión plaquetaria inmediata para tratar e intentar detener el sangrado. Debido a la pérdida sanguínea incrementada, la anemia por deficiencia de hierro es común entre los pacientes con WAS y el suplemento con hierro es utilizado muy frecuentemente. ^(10, 11, 17)

El bazo es un órgano en el abdomen que funciona como un tipo de "filtro" para la sangre. Frecuentemente las plaquetas anormales o las plaquetas que han sido cubiertas por autoanticuerpos son atrapadas en el bazo para que puedan ser destruidas. Para los pacientes con este síndrome esto puede ser un problema significativo. ^(10, 11)

La extracción quirúrgica del bazo (esplenectomía) se ha realizado en estos pacientes en un intento de corregir la trombocitopenia y en muchos casos mejora el recuento plaquetario. Ya que el bazo también filtra bacterias fuera del torrente sanguíneo, la esplenectomía incrementa significativamente la susceptibilidad de los pacientes con WAS a infecciones del torrente sanguíneo (sepsis) y meningitis causadas por bacterias encapsuladas como el *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, y otras. ^(10, 11)

En la ausencia del bazo estas infecciones pueden ser fatales, así imperativo los pacientes reciban antibióticos y terapia de con inmunoglobulinas con regularidad por el resto de sus vidas. La esplenectomía no cura las otras características del WAS y solo se debe usar para controlar la trombocitopenia particularmente severa. ⁽¹⁰⁾

Eccema

El eccema en el WAS puede ser severo y persistente, requiriendo cuidados constantes. Si existen alergias alimenticias conocidas y ciertos alimentos empeoran el eccema, se debe intentar remover estos alimentos de la dieta. El baño excesivo puede secar la piel y empeorar el eccema. La aplicación de una buena crema humectante después de bañarse y en varias ocasiones al día en las áreas de piel seca o eccema puede ocasionar una diferencia significativa. Se deben evitar la lociones contengan alcohol. ⁽¹⁸⁾

Los ungüentos que contienen esteroides pueden ser aplicados para controlar la inflamación en las áreas que están más severamente afectadas, pero con el uso crónico pueden adelgazar la piel, por lo deben usar a discreción. Los ungüentos esteroideos fluorados nunca se deben usar en la cara debido al riesgo de adelgazar la piel. ⁽¹⁸⁾

Enfermedad Autoinmune

Las complicaciones autoinmunes pueden requerir tratamiento con medicamentos el sistema inmune del esteroides sistémicos (como la prednisona) son el primer medicamento inmunosupresor usado para tratar la enfermedad autoinmune y muchas veces son en los pacientes con WAS. El uso prolongado de grandes dosis de esteroides está asociado con muchos efectos no deseados, la dosis debe ser reducida al



menor nivel requerido para el control de los síntomas. En algunos casos la terapia de inmunoglobulinas a altas dosis también puede ser en el tratamiento de la enfermedad autoinmune. ⁽¹⁹⁾

Trasplante de médula ósea/células madre

Hasta hace poco la cura permanente del WAS era el trasplante de células madre de la médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón. Los pacientes con WAS tienen cierta función residual de los linfocitos T y de las células NK aun teniendo una inmunodeficiencia y esto tiene el potencial de causar un rechazo a las células trasplantadas del donante. Para prevenir esto los pacientes deben ser sometidos a un acondicionamiento con quimioterapéuticos y/o irradiación corporal total para destruir sus propias células inmunes, antes de recibir las células madre del donante. ⁽²⁰⁾

Existen cuatro tipos de donantes potenciales: donante hermano compatible, donante no emparentado compatible, donante haploidéntico (parcialmente compatible, típicamente uno de los padres), y donante de sangre de cordón. En general el riesgo de trasplante y de Enfermedad de Injerto contra Huésped (GVHD) disminuye conforme la compatibilidad HLA del donador y del receptor aumentan. ⁽²⁰⁾

Los trasplantes usando células madres de cordón compatibles y parcialmente compatibles han sido algo exitosos. En contraste, el trasplante con células de un donante haploidéntico (parcialmente compatible) es exitoso solo en aproximadamente el 50% de los casos. Del trasplante la mayoría de los pacientes permanecen bajo el uso de medicamentos inmunosupresores por un periodo de tiempo con el fin de disminuir el riesgo de GVHD. ⁽²¹⁾

Terapia Génica

La terapia génica es un abordaje en el cual una copia normal del gen WAS es incorporada en las células de la médula ósea del paciente mediante el uso de un virus, de tal manera que las células sanguíneas provenientes de la médula ósea serán entonces capaces de producir proteína WASp normal. Ya que son las células del paciente las que están siendo modificadas, no hay riesgo de enfermedad de injerto contra huésped como el que se observa después de un trasplante de médula ósea. ^(22, 23)

El mayor riesgo de la terapia génica es que el virus llegue a insertar una copia de su ADN dentro de alguno de los cromosomas del paciente y ocasione una producción anormal de una o más proteínas que ocasionen cáncer. Recientemente la terapia génica fue usada como tratamiento exitoso en un número pequeño de pacientes con WAS, corrigiendo sus problemas de sangrado y su inmunodeficiencia. ^(23, 24)

Desafortunadamente como resultado de la terapia génica por lo menos un paciente desarrolló leucemia al insertarse una copia del ADN viral en una región sensible de los cromosomas del paciente. Actualmente se están llevando a cabo estudios para probar nuevos virus de terapia génica que son potencialmente más seguros y para desarrollar métodos alternativos de terapia génica no viral. El éxito inicial de la terapia génica es muy prometedor, pero todavía quedan un número de problemas por resolver antes de que se convierta en una terapia más ampliamente aplicable. ⁽²⁵⁾

CONCLUSIONES

El síndrome de Wiskott - Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al X, caracterizada por una tríada clásica que incluye microtrombocitopenia, infecciones recurrentes y eczema. Al ser una enfermedad con una baja incidencia mundial, en ocasiones pasa desapercibida por lo que los métodos diagnósticos y su cuadro clínico resultan de gran importancia en la práctica médica. Su tratamiento se dirige fundamentalmente a cada síntoma y signo de forma aislada para garantizar un mejor pronóstico y calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- 1- Candotti F. Manifestaciones clínicas y fisiopatología de los mecanismos del Síndrome de Wiskott-Aldrich. *J Clin Immunol.* [Internet]. 2018 [citado 20 Ene 2021]; 38(1):13-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086100/>
- 2- Alonso Valle A, Candelaria Gómez B, Valdés Lanza L. Inmunodeficiencias primarias: un reto para la inmunogenética. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 22(2): e828. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-5996202000200009&lng=es.
- 3- Suavinho E, Nápolis AC, Segundo Gesmar RS. Investigación de inmunodeficiencias primarias en pacientes durante y después de la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev. paul. pediátr.* [Internet]. 2014 [citado 20 Ene 2021]; 32(1): 32-36. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000100032&lng=en.
- 4- Albert MH, Freeman AF. Síndrome de Wiskott - Aldrich (WAS) y Deficiencia del Dedicador de Citoquinas 8 (DOCK8). *Front Pediatr.* [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021] 5;7:451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750279/>
- 5- García Nieblas MC, García Nieblas LM, Cruz Abreu Y, García Niebla LA, García Nieblas EM. Síndrome de Wiskott Aldrich. Presentación de un caso. *CCM* [Internet]. 2014 [citado 20 Ene 2021]; 18(3): 544-550. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000300020&lng=es.
- 6- Lee PP, Lobato-Márquez D, Pramanik N, Sirianni A, Daza-Cajigal V, Rivers E, et al. La proteína del Síndrome de Wiskott - Aldrich regula la autofagocitosis y actividad inflamatoria en células inmunes innatas. *Nat Commun.* [Internet]. 2017 [citado 20 Ene 2021] 17;8(1):1576. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146903/>
- 7- Rivers E, Rai R, Lötscher J, Hollinshead M, Markelj G, Thaventhiran J, et al. La proteína del Síndrome de Wiskott - Aldrich regula la autofagocitosis no selectiva y la homeostasis mitocondrial en las células mieloides humanas. *Elife.* [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021] 2;9:e55547. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33135633/>
- 8- Rivers E, Thrasher AJ. Protienas del Síndrome de Wiskott-Aldrich: Mecanismo emergentes en la inmunidad. *Eur J Immunol.* [Internet]. 2017 [citado 20 Ene 2021]; 47(11):1857-1866. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805251/>
- 9- Sun X, Wei Y, Lee PP, Ren B, Liu C. El papel de la WASp en las células T y células B. *Cell Immunol.* [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021]; 341:103919. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31047647/>
- 10- Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. Sangramiento y esplenectomía en el Síndrome de Wiskott-Aldrich: Una sola experiencia central. *J Allergy Clin Immunol Pract.* [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021] ; 7(3):1042-1044. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048768/>
- 11- Sereni L, Castiello MC, Marangoni F, Anselmo A, di Silvestre D, Motta S, et al. Papel autónomo de la deficiencia plaquetaria en el Síndrome de Wiskott - Aldrich en la inducción de la autoinmunidad e inflamación. *J Allergy Clin Immunol.* [Internet]. 2018 [citado 20 Ene 2021] 142(4):1272-1284. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421274/>
- 12- Pacheco Rosas D, Pomerantz Alan, Blachman Braun R. Síndrome de Wiskott-Aldrich: Caso clínico. *Arch. argent. pediátr.* [Internet]. 2015 [citado 20 Ene 2021]; 113(3): e137-e139. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000300013&lng=es.
- 13- García Domínguez M, De la O Espinoza EA , Cruz Muñoz M. Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich. *Rev. alerg. Méx.* [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 67(1): 87-93.



Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902020000100087&lng=es.

14- Odstrcil MS, Kohan D, Heller PG, Otero V, Russo MP, Basquiera AL. Ileítis como presentación de linfoma en síndrome de Wiskott-Aldrich. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 80(1): 81-83. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000100010&lng=es.

15- Ávila Smirnow D, Córdova Aguilera M, Cantillano Malone C, Arriaza Ortiz M, Wegner Araya A. Síndrome de Guillain Barré e hidrocefalia en un lactante con Síndrome de Wiskott Aldrich. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2020 Feb [citado 20 Ene 2021]; 91(1): 105-110. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000100105&lng=es.

16- Onalan MA, Sayin OA, Tireli E. Resección Quirúrgica de Aneurisma de la Aorta Torácica en el Síndrome de Wiskott-Aldrich. Heart Surg Forum. [Internet]. 2018 [citado 20 Ene 2021]; 2,21(4): 305-306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084784/>

17- Wood G, Booth K, Khan Z, Biss T, Roysam C, Dark J. Aneurisma de la Aorta descendente en el Síndrome de Wiskott-Aldrich: opciones para reparación. Asian Cardiovasc Thorac Ann. [Internet]. 2017 [citado 20 Ene 2021]; 25(9):635-637. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022827/>

18- Shigemura T, Nakazawa Y, Shimojo H, Kobayashi N, Agematsu K. Glomerulonefritis inmunocompleja mediada en un paciente con Síndrome de Wiskott-Aldrich. J Clin Immunol. [Internet]. 2016 [citado 20 Ene 2021]; 36(4):357-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961359/>

19- Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. Como manejar pacientes con Síndrome de Wiskott-Aldrich. Br J Haematol. [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021]; 185(4):647-655. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864154/>

20- Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, Liu X, Griffith LM, Ochs HD, et al. Excelentes resultados con el trasplante de células hematopoyéticas en el Síndrome de Wiskott-Aldrich: un reporte PIDTC. Blood. [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 4;135(23):2094-2105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268350/>

21- Rai R, Romito M, Rivers E, Turchiano G, Blattner G, Vetharoy W, et al. Corrección génica objetiva de injerto de células hematopoyéticas humanas para el tratamiento del Síndrome de Wiskott-Aldrich. Nat Commun. [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 12;11(1):4034. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788576/>

22- Ferrua F, Marangoni F, Aiuti A, Roncarolo MG. Terapia Génica en el Síndrome de Wiskott-Aldrich: Historia, nuevos vectores y futuras direcciones. J Allergy Clin Immunol. [Internet]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 146(2):262-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623069/>

23- Candotti F. Terapia Génica en el Síndrome de Wiskott-Aldrich: aquí para empezar. Lancet Haematol. [Internet]. 2019 May [citado 20 Ene 2021]; 6(5):e230-e231. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981782/>

24- Cenciarelli S, Calbi V, Barzaghi F, Bernardo ME, Oltolini C, Migliavacca M, et al. Leve infección por SARS-CoV-2 luego de terapia génica en un niño con Síndrome de Wiskott-Aldrich: un Informe de Caso. Front Immunol. [Internet]. 2020 Nov [citado 20 Ene 2021]; 24;11:603428. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329599/>

25- Sereni L, Castiello MC, Di Silvestre D, Della Valle P, Brombin C, Ferrua F, et al. Terapia genética lentiviral en la corrección del fenotipo y función plaquetarias en pacientes con Síndrome de Wiskott-



Aldrich. J Allergy Clin Immunol. [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021]; 144(3):825-838. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926529/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Frank Miguel Hernández Velázquez: conceptualización, investigación, metodología, redacción - borrador original.

Dayana María Fernández Sarmiento: conceptualización, investigación, metodología, redacción - revisión y edición.