

Autoinmunidad en el síndrome de Wiskott-Aldrich

Edgar Antonio Román-Razo,* Edith González-Serrano,** Sara Espinosa-Padilla**

RESUMEN

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X que se caracteriza por la tríada clásica de eccema, inmunodeficiencia severa y microtrombocitopenia. La función defectuosa en la proteína WAS (WASP) afecta a las células del sistema inmune innato y adaptativo, que requieren un adecuado funcionamiento del citoesqueleto celular para su funcionamiento. Se estima que alrededor del 40% de los pacientes con SWA desarrolla autoinmunidad. La inflamación crónica, la deficiencia de interleucina-2 y el aumento de la apoptosis parecen ser causantes de la pérdida de la tolerancia periférica a los antígenos propios en esta enfermedad.

Palabras clave: Wiskott-Aldrich, autoinmunidad.

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a primary immunodeficiency linked to chromosome X that is characterized by the classic triad of eczema, severe immunodeficiency and microthrombocytopenia. The defective function in the WAS protein (WASP) affects the cells of the innate and adaptive immune system, which require an adequate functioning of their cellular cytoskeleton. It is estimated that around 40% of patients with WAS develop autoimmunity. Chronic inflammation, interleukin-2 deficiency and increased apoptosis seem to be responsible for the loss of peripheral tolerance to the antigens themselves in this disease.

Key words: Wiskott-Aldrich, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X que se caracteriza por la tríada clásica de eccema, inmunodeficiencia severa y microtrombocitopenia. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente uno a cuatro por cada 1,000,000 de recién nacidos vivos. El *Experts Committee on Primary Immunodeficiencies of the International Union of Immunological Societies (IUIS)* llevó a cabo su última reunión en el año 2017, en donde la

enfermedad de Wiskott-Aldrich se clasificó en el grupo de inmunodeficiencias combinadas con características o síndromes asociados.^{1,2}

HISTORIA

En el año 1937, el pediatra alemán Alfred Wiskott describió a tres hermanos que presentaron trombocitopenia, diarrea sanguinolenta, eccema e infecciones recurrentes de oído que murieron en edades tempranas por sangrado intestinal y sepsis. La observación de que los

* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades «Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez», Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México.

** Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

tres hermanos se vieron afectados pero sus cuatro hermanas no, llevó a Wiskott a proponer que el síndrome se debía a una trombopatía hereditaria.^{2,3}

Posteriormente en el año 1954, Aldrich y colaboradores informaron que, en seis generaciones de una familia, 16 de 40 hombres, pero no mujeres, murieron de una enfermedad similar a la descrita por Wiskott, lo que sugería un modo de herencia ligada al X.⁴

ETIOLOGÍA

El gen para la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) está localizado en el brazo corto del cromosoma X en el sitio Xp11.22-p11.23, una alteración molecular a este nivel origina la enfermedad.⁴

PROTEÍNA WAS

El gen WAS codifica una proteína de 502 aminoácidos que se expresa exclusivamente en el citoplasma de células hematopoyéticas no eritroides. Esta proteína cuenta con cinco dominios funcionales: N-terminal habilitado para *Drosophila*/fosfoproteína homóloga 1 estimulante de vasodilatador (EVH1), región básica, un dominio de unión a GTPasa (GBD), una región rica en poliprolina (PRR) y un dominio C-terminal de homología de verprolina/región central/región ácida (VCA).⁴

La WASP está involucrada en la polimerización de la actina y el acoplamiento asociado del receptor, los eventos de señalización y el reordenamiento del citoesqueleto. Se han descrito mutaciones heterogéneas que abarcan todo el gen WAS. Estas mutaciones en WAS alteran la función y/o la expresión de la proteína intracelular WASP. La alteración en la función y/o expresión de WASP se correlaciona con el espectro de hallazgos clínicos de WAS clásico y sus variantes fenotípicas asociadas, como la trombocitopenia ligada al X (XLT) y la neutropenia ligada al X (XLN).^{4,5}

La función defectuosa de WASP afecta a las células del sistema inmune innato y adaptativo, que requieren un adecuado funcionamiento del citoesqueleto celular para su funcionamiento en procesos como: la captación de antígenos en la endocitosis o pinocitosis por neutrófilos y macrófagos, activación de las células T a través de CD3 y la citotoxicidad a patógenos.^{3,6}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mutaciones en el gen WAS dan como resultado un amplio rango de gravedad de la enfermedad. Se introdujo un sistema de puntuación en una escala de uno a cinco para diferenciar XLT de pacientes con SWA basándose únicamente en la gravedad del fenotipo clínico. A los pacientes que se considera que tienen XLT se les asigna una puntuación de uno a dos, mientras que a los

pacientes que se considera que tienen SWA clásico se les asigna una puntuación de tres a cuatro. Los pacientes con XLT y WAS que desarrollan autoinmunidad y/o tumores malignos en una etapa posterior de la vida progresan a una puntuación de cinco.^{4,7}

Las características clásicas de un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) son eccema, microtrombocitopenia y susceptibilidad a infecciones.⁸

El eccema de los pacientes con Wiskott-Aldrich se presenta desde la etapa de lactante, pudiendo ser resistente a tratamiento convencional y facilitar infecciones oportunistas en piel.⁹

La mayoría (84%) de los pacientes con WAS/XLT presenta una historia de sangrados incluido petequias, epistaxis, hematemesis y melena. Los sangrados que comprometen la vida, incluidos la hemorragia gastrointestinal e intracraneal, ocurren en el 30% de los pacientes con SWA.⁹

Debido a su sistema inmune comprometido, las infecciones a nivel de las vías aéreas superiores e inferiores son las más frecuentes, incluyendo dentro de este grupo otitis de repetición con drenaje de material mucopurulento y neumonías bacterianas. Otro tipo de infecciones que se pueden llegar a presentar en estos pacientes son: infecciones en piel, meningitis, sepsis e infecciones recurrentes por virus de herpes simple.⁹

AUTOINMUNIDAD EN WISKOTT-ALDRICH

Debido a que la autoinmunidad surge de la activación de los linfocitos, parece contradictorio que las personas con inmunodeficiencia primaria tengan una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes. Existe un umbral más bajo para la autoinmunidad en pacientes con inmunodeficiencia. Las reacciones autoinmunes pueden iniciarse en el transcurso de una infección como por resultado de la activación mediada por inflamación de los linfocitos dirigidos contra autoantígenos o determinantes autoantigénicos compartidos entre el patógeno y el huésped (mimetismo molecular), la incapacidad del huésped inmunodeficiente para erradicar el agente infeccioso completamente con la consecuente respuesta inmune crónica y el daño del tejido puede favorecer la ruptura de la tolerancia periférica. La persistencia prolongada de autoantígenos y antígenos patógenos puede dar lugar a su presentación al sistema inmune en un proceso inflamatorio a través del cual se vuelven inmunogénicos, induciendo así la autoinmunidad.^{10,11}

La autoinmunidad es frecuente en los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, se estima que alrededor del 40% de los pacientes desarrolla autoinmunidad, esta aparición se ha hecho cada vez más evidente con relación a edades más tardías de los pacientes con la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes de autoinmunidad en los pacientes con SWA incluyen en

primer lugar anemia hemolítica autoinmune (14%), posteriormente vasculitis (13%), enfermedad renal (12%) y artritis crónica (10%). En menos frecuencia se presentan: enfermedad inflamatoria intestinal, purpura de Henoch-Schönlein, angioedema, dermatomiositis, uveítis, hepatitis autoinmune, vasculitis cerebral y neutropenia.¹¹

Se ha encontrado asociación en la aparición de neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos con antecedente de varias enfermedades autoinmunes. Hasta el 25% de los pacientes con autoinmunidad desarrolla una enfermedad maligna, comparado con sólo el 5% de los pacientes con SWA sin ninguna historia de autoinmunidad.^{12,13}

No se ha demostrado hasta el momento ningún mecanismo definitivo en pacientes con SWA que resulte en autoinmunidad; sin embargo, varias hipótesis se han sugerido:

Se sabe que las células T de pacientes con SWA y ratones WASP *knock-out* presentan una producción reducida de interleucina-2 (IL-2). La IL-2 regula la tolerancia periférica a través de la muerte celular inducida por la activación, mediante la cual las células T autorreactivas se someten a la apoptosis, y también promueve la muerte de células inducida por la activación dependiente de Fas al aumentar la transcripción de Fas y Fas ligando. La ausencia de Fas/Fas ligando también conlleva la autoinmunidad.¹⁴

La deficiencia de IL-2 en SWA también puede afectar la tolerancia por medio de la producción reducida de células T reguladoras CD4+ CD25+.¹⁵⁻¹⁷ Se ha observado que las células CD4+ CD25+ derivadas del timo comprenden sólo 1 a 2% de las células CD4+ periféricas en ratones *knock-out* IL-2 en comparación con el 10% en ratones control.¹⁴

Castiello y col. reportan una afectación de la homeostasis de células B, ellos encuentran una disminución de la proporción de células B inmaduras en médula ósea de una muestra de pacientes con SWA, correlacionándose con una presencia incrementada de células B en transición a nivel periférico, secundaria a una respuesta migratoria defectuosa de las células B a SDF-1a, esencial para la retención de células B inmaduras en médula ósea. Además, ellos pudieron observar una expansión inusual de células B CD21 *Low* y un aumento de los niveles plasmáticos de BAFF en la periferia que podría contribuir a la alta susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar autoinmunidad.¹⁸

Las células *natural killer* (NK) de los pacientes con WAS tienen una función citolítica defectuosa.¹⁹ La evidencia indirecta adicional de la disfunción de las células asesinas naturales en pacientes con SWA proviene de la alta frecuencia (16-22%) en los pacientes afectados de infecciones por virus del herpes.¹⁴

Una teoría adicional hace referencia a la alta tasa de destrucción de células como consecuencia de la elimi-

nación continua de las plaquetas en la circulación por el bazo y el aumento de la susceptibilidad a la apoptosis espontánea de los linfocitos en SWA. Se ha propuesto que cuando se generan grandes cantidades de células apoptóticas, los mecanismos normales de fagocitosis por macrófagos pueden sobrecargarse, permitiendo que las células apoptóticas estén disponibles para las células dendríticas que podrían presentar antígenos propios del sistema inmunológico. Debido a que la función de las células de los monocitos y los macrófagos en el SWA está alterada, el riesgo de saturación de la función fagocítica parece ser particularmente alto, lo que podría apoyar este mecanismo como un importante iniciador de la autoinmunidad.¹⁴

Por último, de acuerdo con estudios de Shimizu y col., pacientes con SWA y nefropatía han sido vinculados a defectos en la glucosilación. Ellos sugieren que niveles incrementados de IgA deficiente de galactosa junto con la edad de los pacientes puede ser uno de los factores que contribuyan al desarrollo de autoinmunidad en SWA y trombocitopenia ligada al X (XLT).²⁰

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN EL SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Actualmente, la supervivencia media reportada en pacientes con SWA es de 20 años. El tratamiento con terapia inmunomoduladora incluyendo inmunoglobulina intravenosa (IVIG) puede ser utilizado para las manifestaciones más severas de autoinmunidad. Los corticosteroides son ampliamente utilizados y son la primera línea de tratamiento para todos los pacientes con anemia hemolítica, causando una reducción eficaz en el 10% de los casos, parcialmente en el 60%, mientras que es inefectivo en un 30% de los casos; por otra parte, su uso a largo plazo se limita por sus efectos adversos. Existe información escasa en el uso de otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida.^{21,22}

Otras complicaciones autoinmunes o inflamatorias son generalmente tratadas con esteroides, en asociación con ciclosporina y son efectivos en la mayoría de las vasculitis en piel, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal.²²

La terapia inmunosupresora específica de anticuerpos monoclonales (anti-CD20) puede ser útil en el caso de involucramiento de virus de Epstein-Barr o donde un mecanismo de acción a base de anticuerpos sea sospechado.^{23,24}

El trasplante de médula ósea alogénico continúa siendo el único tratamiento definitivo para el SWA. El injerto completo de linajes hematopoyéticas proporciona una cura para todas las manifestaciones clínicas. La alteración del curso natural de la enfermedad autoinmune grave a través de este procedimiento puede ser el

resultado de la eliminación de las células autorreactivas a través del régimen de quimioterapia preparativa, la redistribución de los componentes celulares y humorales del sistema inmunitario o la reeducación tímica.^{22,24}

Por otra parte, el trasplante de médula ósea de donador no relacionado tiene como resultado una baja supervivencia (29 al 52%). Este tipo de trasplante está asociado a un riesgo elevado de desarrollar un síndrome linfoproliferativo Epstein-Barr +, infecciones, autoinmunidad y enfermedad injerto contra huésped, por lo que éste no es recomendado, excepto en casos de emergencia.^{22,24}

Otra opción terapéutica hoy en día para los pacientes que no pueden encontrar un donador HLA compatible es la terapia génica. El concepto actual de terapia génica para SWA es la introducción de una copia normal del gen WAS en células madre hematopoyéticas CD34+ aisladas de un paciente con SWA y la reinfusión de las células manipuladas en el mismo paciente después del acondicionamiento con busulfán.^{25,26}

CONCLUSIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria ligada al X, la cual se asocia en algunas ocasiones con autoinmunidad, hasta el momento no se ha demostrado ningún mecanismo definitivo en estos pacientes que explique esta asociación; sin embargo, varias hipótesis se han propuesto, entre las más importantes destaca la deficiencia de interleucina-2 (IL-2). Para el tratamiento de este tipo de afectaciones se usan medicamentos como glucocorticoides, inmunomoduladores o anti-CD20 que muestran hasta el momento resultados variables en los pacientes. El tratamiento definitivo continúa siendo el trasplante de médula ósea alogénico que muestra una mejoría significativa en el pronóstico del paciente. Otra opción hoy en día que se puede ofrecer a los pacientes con donador no relacionado es la terapia génica, que ha tenido muy buenos resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38 (1): 129-143.
- Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (1): 42-48.
- Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1285 (1): 26-43.
- Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009; 15 (1 suppl): 84-90.
- Moratto D, Giliani S, Notarangelo LD, Mazza C, Mazzolari E, Notarangelo LD. The Wiskott-Aldrich syndrome: from genotype-phenotype correlation to treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007; 3 (5): 813-824.
- Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1759-1761.
- Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, Jais JP, Bilhou-Nabéra C, Moshous D et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. 2013; 121 (9): 1510-1516.
- Sereni L, Castiello MC, Marangoni F, Anselmo A, di Silvestre D, Motta S et al. Autonomous role of Wiskott-Aldrich syndrome platelet deficiency in inducing autoimmunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018; 142 (4): 1272-1284.
- Blancas-Galicia L, Escamilla-Quiroz C, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome De Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Revista Alergia México*. 2011; 58 (4): 213-218.
- Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (4): 332-336.
- Cleland SY, Siegel RM. NIH public access. *FEBS Lett*. 2013; 585 (23): 3710-3714.
- Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2003; 15 (4): 446-453.
- Cleland SY, Siegel RM. Wiskott-Aldrich syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases. *FEBS Lett* [Internet]. 2011; 585 (23): 3710-3714.
- Brown ML, Elenburg SN, Lieberman JA, Michael CF, Srinivasan S, Wang WC et al. Autoimmune features of Wiskott-Aldrich syndrome: a case report case report. *J Autoimmune Disord*. 2016; 2 (16): 1-4.
- Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an X-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int* [Internet]. 2012; 61 (2): 183-189.
- 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (3): 896-9.e4.
- Torgerson TR, Ochs HD. Regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7 (6): 515-521.
- Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, Van Zelm MC et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *J Autoimmun*. 2014; 50: 42-50.
- Ochs HD, Thrasher AJ, Seye K, Opolon P, Taveau M, Gross DA et al. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006; 117 (4): 725-738; quiz 739.
- Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, Morio T, Candotti F et al. Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 587-90.e903.
- Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* [Internet]. 2003; 111 (5): e622-e627.
- Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol*. 2012; 3: 1-14.
- Kim JJ, Thrasher AJ, Jones AM, Davies EG, Cale CM. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in children with immune deficiency. *Br J Haematol*. 2007; (138): 94-96.

24. Buchbinder D, Nugent DJ, Phillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 55-66.
25. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Roncarolo MG. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood*. 2009; 113 (25): 6288-6295.
26. Banerjee PP, Díez IA, Dewey RA et al. T 1918. *N Engl J Med*. 2016; 363: 1918–1927.

Dirección para correspondencia:
Edgar Antonio Román Razo
Rómulo Escobar Zerman Núm. 169,
Colonia Industrial,
Alcaldía Gustavo A. Madero,
Ciudad de México, México.
Teléfono: 8181789502
E-mail: edgar_120589@hotmail.com