



Trasplante de médula ósea haploidéntico en un paciente pediátrico con síndrome de Wiskott-Aldrich. A propósito de un caso

Selene Pury^a , Milagros López Orozco^b, Gabriela Pichichero^c, Laura V. Sasía^d , Daniela Morell^e, María S. Álvarez^f, Ana L. Basquiera^b , María E. Mas^b , Karina Salvucci^d

RESUMEN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad de herencia ligada al cromosoma X, producido por variantes en el gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp).

Reportamos el caso clínico de un paciente de 18 meses con diagnóstico de Wiskott-Aldrich que no presentaba donante antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico y recibió un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con donante familiar haploidéntico. La profilaxis para enfermedad de injerto contra huésped incluyó ciclofosfamida (PT-Cy). El quimerismo del día +30 fue 100 % del donante y la evaluación postrasplante de la expresión de la proteína WAS fue normal.

Actualmente, a 32 meses del trasplante, presenta reconstitución hematológica e inmunológica y quimerismo completo sin evidencia de enfermedad injerto contra huésped.

El TCPH haploidéntico con PT-Cy se mostró factible y seguro en este caso de síndrome de Wiskott-Aldrich en el que no se disponía de un donante HLA idéntico.

Palabras clave: síndrome de Wiskott-Aldrich; proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich; eccema; trombocitopenia; trasplante de células madre hematopoyéticas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10061>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10061.eng>

Cómo citar: Pury S, López Orozco M, Pichichero G, Sasía LV, et al. Trasplante de médula ósea haploidéntico en un paciente pediátrico con síndrome de Wiskott-Aldrich. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(1):e202310061.

^a Servicio de Pediatría, Hospital Infantil, Córdoba, Argentina; ^b Servicio de Oncología y Hematología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina; ^c Servicio de Dermatología, Hospital Infantil, Córdoba, Argentina; ^d Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Infantil, Córdoba, Argentina; ^e Servicio de Oncología y Hematología, Hospital Infantil, Córdoba, Argentina; ^f Servicio de Infectología, Hospital Infantil, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Selene Pury: selenepury@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2023

Aceptado: 30-5-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés) es un error innato de la inmunidad de herencia ligada al cromosoma X, producido por una variante en el gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp).¹ Su prevalencia es de cuatro casos por cada millón de nacidos vivos. Se caracteriza por la presencia de eccema, plaquetopenia, inmunodeficiencia, predisposición a la autoinmunidad y cáncer. La expresión fenotípica de la enfermedad abarca desde la forma clásica grave hasta formas más leves. Si bien la mayoría de los pacientes sufren de microtrombocitopenia y susceptibilidad a las infecciones, otras complicaciones clínicas de la enfermedad (eczema, autoinmunidad, nefropatía por IgA y malignidad) pueden estar presentes de manera variable y caracterizar de manera diferente la gravedad del cuadro clínico.¹

El tratamiento curativo para pacientes con WAS es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).²

Presentamos el caso clínico de un paciente de 18 meses con diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich que recibió un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con un donante familiar haploidéntico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 18 meses de edad, proveniente de Córdoba, Argentina, que fue derivado con diagnóstico de alergia alimentaria múltiple. Presentaba lesiones cutáneas generalizadas, descamativas y pruriginosas desde los 6 meses de vida, refractarias a dieta de exclusión de leche de vaca, trigo y soja. Además, cursó diarrea sanguinolenta en el primer mes de vida, interpretada como proctocolitis alérgica, tres episodios de otitis media aguda y se encontraba con bajo peso y baja talla (percentil de peso para la edad menor a 3, puntaje Z -2,42 DE, y talla para la edad menor al percentil 3, puntaje Z -4,27 DE).

Al examen físico presentaba eccema generalizado, pelo ralo, sin brillo y presencia

FIGURA 1. Eccema generalizado



de petequias a predominio de miembros inferiores y torso (*Figura 1*). Los análisis bioquímicos mostraron hemoglobina 10,6 g/dL, leucocitos 12 370/mm³ con linfopenia (linfocitos 2474/mm³), plaquetopenia (recuento de plaquetas: 20 000/mm³) con microplaquetas (*Figura 2*), CD3+ 44,5 % (1101/mm³), CD4+ 28,1 % (695/mm³), CD8+ 11,9 % (294/mm³), relación CD4/CD8 2,4, CD19+ 4,2 % (104/mm³), CD56+ 41,7 % (1032/mm³), inmunoglobulina E (IgE) sérica 28 300 U/mL, inmunoglobulina G (IgG) sérica 1257 mg/dL, inmunoglobulina A (IgA) sérica 281 mg/dL, inmunoglobulina M (IgM) 83 mg/dL. Anticuerpo antiantígeno de superficie del virus de hepatitis B, IgG antirubeola e IgG anti-virus de hepatitis A no reactivos, isohemaglutininas séricas sin respuesta.

Ante el diagnóstico probable de síndrome de Wiskott-Aldrich, se inició tratamiento con gammaglobulina intravenosa en dosis de 600 mg/kg cada 21 días y profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol. La citometría de flujo mostró expresión WASp disminuida y los estudios de biología molecular detectaron la mutación c.777+1G>A en el intrón 8 del gen WAS, lo que confirmó el diagnóstico. Su madre resultó heterocigota para la mutación.

El paciente evolucionó tórpidamente, con escaso incremento ponderoestatural y múltiples infecciones asociadas a catéter con aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) y *Pseudomonas aeruginosa*, infecciones recurrentes de piel, gripe por influenza A y

FIGURA 2. Extendido de sangre periférica donde se observan microplaquetas



reactivación de citomegalovirus (CMV); recibió tratamiento con valganciclovir.

No se disponía de donante con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico relacionado ni no relacionado con el paciente, por lo que se realizó un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con donante familiar haploidéntico a los 2 años de vida. El donante fue su padre de 36 años de edad, ABO O+, CMV+ (paciente O-/ CMV+) y las células progenitoras hematopoyéticas se recolectaron de la médula ósea. El paciente presentaba un anticuerpo contra el antígeno C del donante (DSA, por las siglas en inglés de anticuerpo específico

contra el donante) con una intensidad media de fluorescencia de 1199. Se realizó un régimen de acondicionamiento utilizando una versión modificada de la propuesta por Kreetapirom P, *et al.*³ Se agregó una dosis de rituximab de 375 mg/m² en el día -11, con el objetivo de disminuir los niveles de DSA. La profilaxis para enfermedad de injerto contra huésped (EICH) incluyó ciclofosfamida (PT-Cy) 50 mg/kg/día en el día +3 y +4 post trasplante, micofenolato mofetil y ciclosporina (*Tabla 1*). Posterior al trasplante, el paciente presentó como complicaciones neutropenia febril con aislamiento de *Rhinovirus* y diarrea por *Clostridium difficile* que requirió

TABLA 1. Régimen de acondicionamiento y profilaxis de enfermedad injerto contra huésped

-11	Rituximab 375 mg/m ²
-10	Globulina antitimocito 0,5 mg/kg
-9	Globulina antitimocito 2 mg/kg
-8	Globulina antitimocito 3,5 mg/kg
-7	
-6	Fludarabina 30 mg/m ²
-5	Fludarabina 30 mg/m ² + busulfán 80 mg/m ²
-4	Fludarabina 30 mg/m ² + busulfán 80 mg/m ²
-3	Fludarabina 30 mg/m ² + busulfán 80 mg/m ²
-2	Fludarabina 30 mg/m ² + busulfán 80 mg/m ²
-1	
0	Infusión de células progenitoras hematopoyéticas
+1	
+2	
+3	Ciclofosfamida 50 mg/kg
+4	Ciclofosfamida 50 mg/kg
+5	Micofenolato mofetilo Ciclosporina

tratamiento con vancomicina y metronidazol. La recuperación de neutrófilos y plaquetas ocurrió en un tiempo de 18 y 24 días respectivamente. El quimerismo al día +30 postrasplante resultó completo del donante (100 %). Al día +32 presentó EICH aguda, con compromiso cutáneo grado II que resolvió con corticoterapia, y reactivación de citomegalovirus que recibió tratamiento con ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir. Recibió gammaglobulina en dosis de 600 mg/kg, cada 21 días, durante 27 meses postrasplante. Se inició el descenso de inmunosupresión a los 12 meses del trasplante; se logró suspenderla sin complicaciones, con reconstitución hematológica e inmunológica completa, y recibió vacunas inactivadas (DPT-Hib-VHB, Prevenar 13 y anti-meningococo).

La evaluación postrasplante de la expresión

de la proteína WAS fue normal. Actualmente, a 32 meses del trasplante, se colocaron vacunas a virus vivos atenuados y se suspendió trimetoprima-sulfametoxazol profilaxis. Mejoró su estado nutricional, con peso para la edad en percentil 50, puntaje Z de talla para la edad -2,62 DE y puntaje Z de índice de masa corporal 1,82 DE. Continúa con quimerismo completo sin evidencia de EICH (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

Si bien la enfermedad de Wiskott-Aldrich es infrecuente, debe ser considerada dentro del algoritmo diagnóstico en pacientes masculinos que presentan microtrombocitopenia. Adicionalmente, pueden manifestar eccema e infecciones recurrentes aunque no siempre estos últimos están presentes en forma temprana. El

TABLA 2. Leucocitos y poblaciones linfocitarias

	Pretrasplante (T cell/mm ³)	Postrasplante (T cell/mm ³)	Valores normales
Leucocitos	12 370	9530	5200-11 000
Linfocitos	2474	5200	2300-5400
CD3+	1101	3551	1400-3700
CD4+	695	1261	700-2200
CD8+	294	1966	490-1300
CD4/CD8	2,4	0,6	Mayor a 1,0
CD19+	104	818	390-1400
CD56+	1032	453	130-720

gold standard diagnóstico es el estudio genético de la mutación del gen *WAS*.⁴ En la actualidad, el TCPH alogénico se considera el tratamiento curativo de la enfermedad. En dos estudios multicéntricos llevados a cabo por el Primary Immune Deficiency Treatment Consortium de Estados Unidos² y la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea,⁵ se reportaron tasas de supervivencia global estimadas del 91 % a los 5 años y del 88,7 % a los 3 años, respectivamente, con mejores resultados cuando el TCPH se realiza antes de los 5 años de edad. Por otro lado, en un estudio llevado a cabo en Reino Unido por Elfeky *et al.*, se informó una supervivencia del 100 % a los 63 meses.⁶

En aquellas situaciones en las que no se disponga de un donante HLA idéntico, el TCPH con un donante haploideéntico puede dar un resultado favorable. Existen pocos casos en la literatura de pacientes con WAS sometidos a TCPH haploideénticos con PT-Cy (Haplo-PT-Cy). Sharma *et al.* poseen la mayor serie de casos al reportar 13 pacientes, de los cuales 10 se encuentran vivos y libres de enfermedad.⁷ En Brasil, Fernandes *et al.* comunicaron 9 casos de pacientes con WAS sometidos a Haplo-PT-Cy; en 3 de ellos se utilizó el protocolo de acondicionamiento de Baltimore de intensidad reducida con fracaso del injerto en 2 de los casos. Aquellos que recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo (n = 6) con busulfán, fludarabina y globulina antitimocito todos sobrevivieron, con una incidencia de EICH agudo grado II-IV de 36 % y EICH crónico de 16 %.⁸ Sachdev *et al.* reportaron un paciente que, a 6 años del trasplante, se encuentra asintomático y sin evidencia de EICH.⁹ En China, Yue *et al.* publicaron una serie de 5 pacientes que recibieron TCPH de donante haploideéntico emparentado, previo acondicionamiento mieloablativo con busulfán, fludarabina y globulina antitimocito de conejo, logrando quimerismo completo en todos los casos.¹⁰ Smith *et al.* comunicaron 2 hermanos de 9 meses y 4 años que se sometieron con éxito a un Haplo-PT-Cy, cuyo donante en ambos casos fue su padre, y recibieron acondicionamiento mieloablativo con globulina antitimocito, busulfán, fludarabina y melfalán.¹¹

En nuestro reporte, el régimen de acondicionamiento con rituximab, globulina antitimocito, busulfán y fludarabina más ciclofosfamida postrasplante fue bien tolerado con complicaciones infecciosas.

Actualmente están en curso varios ensayos

clínicos de terapia génica para WAS clásico en situaciones donde no se disponga de un donante HLA idéntico.¹²

La sobrevida en aquellos pacientes sin un diagnóstico precoz y la posibilidad de acceder a un tratamiento curativo es muy corta. El TCPH con donante haploideéntico con PT-Cy usando acondicionamiento con busulfán es factible y seguro en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich en aquellas situaciones en las que no se disponga de un donante HLA idéntico. ■

Agradecimiento

Se agradece el aporte como colaboradores del trabajo a los Dres. Roberto Germán Navarro y Virginia Andrich.

REFERENCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
2. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, Liu X, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood*. 2020;135(23):2094-105.
3. Kreetapirom P, Hongeng S, Manuyakorn W, Anurathapan U, et al. Successful HLA haploidentical HSCT with post-transplant cyclophosphamide in Wiskott-Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6):913-4.
4. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019;185(4):647-55.
5. Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, Güngör T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood*. 2022;139(13):2066-79.
6. Elfeky RA, Furtado-Silva JM, Chiesa R, Rao K, et al. One hundred percent survival after transplantation of 34 patients with Wiskott-Aldrich syndrome over 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1654-6.e7.
7. Sharma A, Rastogi N, Kapoor R, Chatterjee G, Yadav SP. Successful Haploidentical Stem Cell Transplant with Posttransplant Cyclophosphamide in Wiskott-Aldrich Syndrome with Myeloablative Conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(2):e230-3.
8. Fernandes JF, Nichele S, Arcuri LJ, Ribeiro L, et al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(10):1923-9.
9. Sachdev M, Chakraborty S, Bansal M, Dua V. Six-Year Long Follow-up of Patient With Wiskott-Aldrich Syndrome Post Haploidentical Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(8):e1252-3.
10. Yue Y, Shi X, Song Z, Qin J, et al. Posttransplant cyclophosphamide for haploidentical stem cell transplantation in children with Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27092.
11. Smith J, Alfonso JH, Reddivalla N, Angulo P, Katsanis E. Case Report: Haploidentical bone marrow transplantation in two brothers with Wiskott-Aldrich Syndrome using their

father as the donor. *Front Pediatr.* 2021;9:647505.
12. Cavazzana M, Thrasher A. Gene therapy for Whiskott-

Aldrich syndrome: The latest news. *Clin Transl Med.*
2022;12(4):e815.