

# **Síndrome Wiskott-Aldrich: manejo multidisciplinar**

**Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría**

**Unidad de Neumología y Alergología Pediátricas**

**Servicio de Inmunología**

**Servicio de Dermatología**

**Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología**

**Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas**

**Servicio de oncología, Unidad de cáncer familiar**

**Servicio de Nefrología Pediátrica**

**Àrea de genètica clínica i molecular**

**Diciembre de 2021**



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	2 de 22

## INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

### AUTOR/ES

Apellido 1	Apellido 2	Nombre	Categoría profesional	Servicio/Unidad
Nehme	Alvarez	Daniel.	Pediatra	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa Especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Soler	Palacín	Pere	Jefe de sección	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Riviere		Jacques G.	Facultativo especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Beneyto	Dobón	Andrea	Enfermera gestora de casos	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Colobran	Oriol	Roger	Facultativo especialista	Servicio Inmunología / Servicio de Genética
Martinez	Gallo	Mónica	Facultativa especialista	Servicio de Inmunología
López	Seguer	Laura	Psicóloga clínica	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Martinez	Gómez	Xavier	Jefe de servicio	Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología
Rodrigo	Pendás	Jose Ángel	Facultativo especialista	Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología
Iglesias	Serrano	Ignacio	Facultativo especialista	Unidad de Neumología y Alergología Pediátricas



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	3 de 22

Moreno	Martin Retortillo	Lucas	Jefe de servicio	Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica
Velasco	Puyo	Pablo	Facultativo Especialista	Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas
Alonso	García	Laura	Facultativo Especialista	Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas
Murciano	Carrillo	Thais	Facultativo Especialista	Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas
Carrasco	López	Estela	Asesora genética	Servicio Oncología Médica (unidad de cáncer familiar pediátrico y adultos)
García-Patos	Briones	Vicenç	Jefe de servicio	Servicio de Dermatología
Ariceta	Iraola	María Gema	Jefa de servicio	Servicio de Nefrología Pediátrica

## BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

Este protocolo recoge de manera práctica las indicaciones para un correcto diagnóstico, tratamiento, seguimiento y una correcta aplicación de medidas preventivas en el paciente en edad pediátrica afecto del síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) hasta el momento del tratamiento curativo. A partir de ese momento, se aplicará el protocolo de seguimiento correspondiente.

## GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

**Periodicidad prevista de revisión:** cada 3 años o en caso de que aparezcan novedades que obliguen a su revisión y modificación. La asistencia clínica del paciente se realizará en cada momento de acuerdo a las recomendaciones vigentes y en base a la evidencia científica.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	4 de 22

## 1. JUSTIFICACIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII o inmunodeficiencias primarias IDP) son enfermedades muy diversas, complejas y que en la mayoría de las ocasiones afectan a diferentes órganos y sistemas. Es muy importante un correcto diagnóstico, así como un adecuado tratamiento y seguimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que afecta de forma prácticamente exclusiva a pacientes de sexo masculino, con un espectro clínico amplio que incluye la tríada clásica de microtrombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia. La afectación inmunitaria compromete tanto a la inmunidad celular como humoral y predispone a complicaciones autoinmunes y cáncer a cualquier edad, sobre todo neoplasias hematológicas. Es una enfermedad infrecuente con una incidencia estimada a nivel mundial de 1-10 casos por millón de recién nacidos varones.

La enfermedad se debe a mutaciones en el gen *WAS* (Xp11,22) que codifica la proteína WASp, la cual se expresa en células hematopoyéticas, y participa en el ensamblaje de filamentos de actina, remodelación del citoesqueleto, sinapsis y distintas vías de señalización celular. Diferentes mutaciones en el gen *WAS* pueden tener distintos efectos en el nivel y/o funcionalidad de la proteína, lo cual, a su vez, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. De este modo, mutaciones hipomórficas en el gen *WAS* pueden originar una forma atenuada de la enfermedad denominada trombocitopenia ligada al cromosoma X (XLT), en la que existe trombocitopenia con plaquetas pequeñas pero un menor riesgo de infecciones y malignidad. Por otro lado, la ausencia de WASp funcional conduce a un fenotipo clínico grave con complicaciones graves y una esperanza de vida de 2-3 años si no se diagnostica y trata de manera precoz (Tabla1).

En la actualidad se dispone de tratamientos curativos con muy buenos resultados (trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia génica), pero es necesario un abordaje multidisciplinar y seguimiento estrecho para ofrecer un tratamiento de soporte adecuado, detectar y resolver las complicaciones que puedan aparecer y disminuir la morbimortalidad, hecho que determinará el éxito del tratamiento definitivo, tras el cual también será preciso seguimiento que corresponderá al protocolo conjunto correspondiente.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	5 de 22

<i>Tabla1</i>	<i>Mutación</i>	<i>Fenotipo característico</i>
---------------	-----------------	--------------------------------

Síndrome Wiskott-Aldrich (WAS) (OMIM 301000)	Gen WAS	Trombocitopenia grave con riesgo de hemorragia. Inmunodeficiencia. Eccema. Autoinmunidad. Linfoproliferación.
--	---------	---

Trombocitopenia ligada a X (XLT) (OMIM 313900)	Gen WAS	Trombocitopenia moderada-severa. Forma leve de Wiskott-Aldrich. Posible inmunodeficiencia y eccema leve. Riesgo de autoinmunidad y malignidad. Sin riesgo de hemorragia o leve/moderada.
--	---------	--

## 2. OBJETIVO

Protocolización de las pruebas diagnósticas, profilaxis, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos afectados de WAS.

## 3. AMBITO DE ACTUACIÓN

Pacientes pediátricos (<18 años) afectados de WAS controlados en nuestro centro. Posteriormente, se realizará el proceso de transición a la Unidad de Inmunología de adultos y el resto de servicios implicados según el correspondiente protocolo (ver apartado 5. *Protocolos relacionados*).

## 4. ACTIVIDADES, CONTENIDO DEL PROTOCOLO

### 4.1 ESPECTRO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

Las manifestaciones clínicas iniciales de WAS suelen desarrollarse en el primer año de vida y, como se comentó previamente, la presentación clínica es variable ya que distintas mutaciones en



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	6 de 22

el gen WAS pueden dar lugar a un amplio espectro de manifestaciones y gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes presentan la tríada clínica clásica (descrita a continuación), mientras que otros únicamente presentan trombocitopenia y episodios de sangrado leve.

## TROMBOCITOPENIA Y SANGRADOS

El recuento bajo de plaquetas, con plaquetas pequeñas y disfuncionales, es el sello característico de la enfermedad y el hallazgo más relevante del hemograma. Hay que considerar diagnóstico de WAS en todo niño varón con sangrados o hematomas inusuales, trombocitopenia congénita o de inicio precoz y plaquetas pequeñas. La prueba más simple y rápida para determinar si un paciente puede tener WAS es obtener un recuento de plaquetas y evaluar su tamaño. Es importante señalar que para confirmar la microtrombocitopenia es preciso valorar la morfología en sangre periférica mediante frotis y observación directa por un hematólogo experimentado, sobre todo teniendo en cuenta que, en trombocitopenias moderadas o graves, el volumen medio plaquetario (VPM) puede ser un parámetro difícil de valorar de manera automatizada. También puede ser útil solicitar al laboratorio la cuantificación de IPF (fracción de plaquetas inmaduras) que es un marcador útil para diferenciar la trombocitopenia de origen central o periférico (y dando una información más precoz que el VPM). Lo esperable en el WAS es que la IPF este disminuida.

Clínicamente la trombocitopenia puede manifestarse con episodios de sangrado bien espontáneo o tras algún traumatismo. Son frecuentes los sangrados de piel y mucosas en forma de petequias, hematomas, epistaxis o gingivorragia, pero también pueden presentar diarreas sanguinolentas, o complicaciones graves como hemorragia cerebral. Están descritos casos de hemorragia intracraneal neonatal tras parto vaginal, por lo que, si existe un diagnóstico prenatal, se recomienda el parto mediante cesárea. También se han descrito sangrados graves digestivos o intracraneales (hasta en un 6-30% de los casos) y especialmente cuando se suma una plaquetopenia autoinmune.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	7 de 22

## INMUNODEFICIENCIA

Los pacientes con WAS presentan una inmunodeficiencia combinada con gran variabilidad clínica, tanto en su presentación como en su gravedad, por afectación de la inmunidad celular y humoral, así como una afectación funcional de distintos componentes de la inmunidad innata. En las formas clásicas de WAS existe una predisposición a infecciones por todo tipo de microorganismos y típicamente de inicio en los primeros meses de vida. Son frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (otitis media, sinusitis o neumonía) infecciones en la piel (molluscum o impetiginización de lesiones eccematosas), infecciones del tracto urinario o enterocolitis. De manera menos frecuente pueden manifestar infecciones bacterianas graves como meningitis o sepsis, infecciones víricas graves, sobre todo por virus de la familia Herpes, o infecciones por gérmenes oportunistas (*Aspergillus* spp. o *Pneumocystis jirovecii*)

La evaluación del sistema inmune humoral típicamente muestra una disgammaglobulinemia con alteración variable de niveles de IgM, IgA e IgG, valores de IgE generalmente elevados y respuesta vacunal disminuida sobre todo frente a antígenos polisacáridos con respuesta variable frente a otras vacunas como la antitetánica, la antidiftérica y la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y ausencia de isohemaglutininas.

Con respecto a la inmunidad celular, la afectación es también variable tanto en recuento como en la función de linfocitos T, siendo frecuente en las formas clásicas la linfopenia T de predominio *naïve* y CD8+, generalmente con respuesta proliferativa normal frente PHA, y disminuida o ausente frente antiCD3.

## ATOPIA

El eccema es la forma de presentación habitual en los primeros meses de vida, y se encuentra presente en el 80% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Puede afectar a cara y cuero cabelludo siendo similar a la “costra láctea” o aparentar una “dermatitis del pañal” grave, o en niños más mayores de manera generalizada puede ser similar a una “dermatitis atópica”. La presencia de petequias en las placas eccematosas es clave para sospechar el diagnóstico de WAS. La biopsia es superponible a otros eccemas, con una dermatitis



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	8 de 22

espongiótica como patrón más frecuente. En casos graves esta afectación cutánea puede ser puerta de entrada de bacterias y originarse complicaciones infecciosas como impétigo, celulitis y abscesos. Así mismo, son frecuentes la eosinofilia junto con valores aumentados de IgE así como mayor frecuencia de rinitis alérgica, asma y todo tipo de alergias alimentarias, incluida la alergia a proteínas de leche de vaca.

## AUTOINMUNIDAD

Los fenómenos autoinmunes se presentan en aproximadamente el 40% de los casos a lo largo de la enfermedad y son reflejo de una desregulación inmune que a su vez es un factor de peor pronóstico de enfermedad grave y malignidad y por tanto, en sí mismo, un **indicador de necesidad de tratamiento curativo de manera urgente**.

Las complicaciones autoinmunes más frecuentes son las citopenias autoinmunes, anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmune. La aparición de trombocitopenia autoinmune que agrave una trombocitopenia ya existente es de gran importancia por el aumento de riesgo de sangrado que conlleva, y debe siempre sospecharse ante un empeoramiento clínico, sangrado y/o aumento de petequias o hematomas, y una caída brusca en el recuento basal de plaquetas. También es frecuente la afectación en forma de vasculitis (de pequeños y grandes vasos afectando a multitud de órganos), afectación digestiva en forma de enfermedad inflamatoria intestinal, o enfermedad renal inmunomediada (nefropatía IgA o púrpura de Schönlein-Henoch), en algunos casos de difícil tratamiento.

## MALIGNIDAD

Los pacientes con WAS, igual que otras formas de inmunodeficiencia, presentan mayor riesgo de cáncer y este riesgo aumenta con la edad y es variable en función de la gravedad de la enfermedad, En la forma clásica de WAS y en ausencia de terapia curativa, se ha descrito un riesgo del 10-20% con una media de edad de aparición de 9,5 años. En los casos más leves también existe aumento de riesgo, aunque éste es menor (5%) y de presentación a mayor edad (mediana 34 años). Las neoplasias más frecuentes son hematológicas, linfomas no-





<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	9 de 22

Hodgkin por lo general virus Epstein Barr positivos, aunque se han descrito todo tipo de neoplasias hematológicas, leucemias linfoblásticas, mielodisplasia o mieloproliferación.

## 4.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en los criterios empleados por el registro de la *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) (Tabla 2) y la literatura vigente.

<b>Tabla 2. Criterios diagnósticos de Síndrome de Wiskott - Aldrich según la ESID</b>
<b>Diagnóstico definitivo</b>
Paciente de sexo masculino en el que se objetive trombocitopenia congénita y plaquetas pequeñas (*), y al menos <b>uno de los siguientes</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Mutación en el gen <i>WAS</i></li><li>- Ausencia de ARNm de <i>WAS</i> en el análisis de Northern blot de los linfocitos</li><li>- Ausencia de proteína WASp en linfocitos</li><li>- Primos maternos, tíos o sobrinos con plaquetas pequeñas y trombocitopenia</li></ul>
<b>Diagnóstico probable</b>
Paciente de sexo masculino en el que se objetive trombocitopenia congénita y plaquetas pequeñas (*), y al menos <b>uno de los siguientes</b> criterios clínico-analíticos descritos a continuación: <ul style="list-style-type: none"><li>- Eccema</li><li>- Respuesta anormal de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos</li><li>- Infecciones bacterianas o virales recurrentes</li><li>- Enfermedades autoinmunes</li><li>- Linfoma, leucemia o neoplasia cerebral</li></ul>
<b>Diagnóstico posible</b>
Paciente de sexo masculino en el que se objetive trombocitopenia congénita y plaquetas pequeñas (*), o paciente de sexo masculino esplenectomizado por trombocitopenia, que



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	10 de 22

presente **al menos uno** de los siguientes criterios clínico-analíticos descritos a continuación:

- Eccema
- Respuesta anormal de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos
- Infecciones bacterianas o virales recurrentes
- Enfermedades autoinmunes
- Linfoma, leucemia o neoplasia cerebral

(\*) Evidencia, en al menos dos determinaciones analíticas, de trombocitopenia  $<70.000/mm^3$  y plaquetas pequeñas (VPM  $<7fL$ )

### 4.3 CONFIRMACIÓN GENÉTICA

La confirmación genética con identificación de una mutación patogénica en el gen *WAS* es imprescindible para el diagnóstico definitivo de Síndrome de Wiskott-Aldrich y para ofrecer consejo genético a la familia, tanto de las formas clásicas como de las más leves. Se considera una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que típicamente son los varones los que padecen la enfermedad, y las mujeres son portadoras sanas, con un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a sus hijos varones. En estos casos es posible identificar una segregación familiar en rama materna de varones afectados, aunque hay que tener en cuenta que la mutación también puede ocurrir *de novo*, sin historia familiar previa. En los casos en que se conoce la mutación en la familia, es posible hacer el diagnóstico prenatal.

Por otro lado, el análisis de la mutación es una herramienta valiosa para realizar una aproximación al fenotipo y gravedad de la enfermedad. Se han descrito más de 400 mutaciones a lo largo de toda la secuencia génica *WAS*, con un efecto variable en la expresión/funcionalidad de la proteína en función del tipo y localización de la mutación (*missense*, *splice site*, *nonsense*, *indels*), lo cual deberá tenerse en cuenta a la hora de informar y asesorar al paciente y su familia. Las mutaciones *missense* (de cambio de aminoácido) en los 4 primeros exones son las más frecuentemente encontradas, y responsables de una expresión residual de *WASp* y formas más leves de la enfermedad. Las mutaciones *nonsense*, *indels* y aquellas que afectan al proceso de *splicing* generalmente se asocian a una pérdida de función/expresión de la proteína y a fenotipos clínicos más graves.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	11 de 22

## 4.4 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

### 4.4.1 TRATAMIENTO CURATIVO

En la actualidad se considera que se debe plantear la opción curativa lo antes posible, e idealmente en los primeros 5 años de vida y antes de la aparición de comorbilidades que puedan a posteriori complicar la terapia definitiva. El tratamiento curativo de elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), siempre y cuando se disponga de donante adecuado. Los resultados con donante emparentado HLA idéntico ofrece una tasa de curación del 80-90% (e incluso tasas mayores según ciertas revisiones). En caso de donante no emparentado las tasas de éxito son también elevadas siempre que se realice precozmente, antes de la aparición de complicaciones. Respecto de la utilización de donantes haploidénticos, la experiencia aún es muy limitada, con bajo número de casos publicados, pero con resultados esperanzadores tanto con la plataforma con depleción alfa/beta como con la plataforma con ciclofosfamida post TPH. Los avances de los últimos años en terapia génica la convierten en una alternativa al trasplante en casos en que no se disponga de donante idóneo y ésta sea un procedimiento disponible, pero es importante tener en cuenta que es autorizada en la actualidad dentro de ensayos clínicos, no esta disponible en muchos centros y los resultados a nivel de recuperación de la trombocitopenia son peores que con el TPH.

### 4.4.2 TRATAMIENTO DE SOPORTE

En las formas más leves, y en aquellas formas clásicas hasta la realización del tratamiento curativo, el pilar del tratamiento es la terapia de soporte con el objetivo de prevenir potenciales complicaciones.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	12 de 22

Respecto al abordaje terapéutico de las manifestaciones inmuno-infecciosas, éste se basa en los siguientes aspectos:

- Tratamiento sustitutivo periódico con gammaglobulinas
- Profilaxis antiinfecciosa e inicio precoz de antibioterapia en caso de infección
- Vacunación

### - Terapia de reemplazo con inmunoglobulinas

La indicación e inicio de terapia con inmunoglobulinas debe establecerse de forma individualizada de acuerdo con la situación clínica de cada paciente. Se valorará de manera prioritaria en pacientes con hipogammaglobulinemia, infecciones de repetición, infecciones graves y/o con respuesta vacunal deficiente. Si se considera la terapia con inmunoglobulinas, la pauta recomendada es la habitual para otras inmunodeficiencias valorando la opción de vía intravenosa o subcutánea según preferencias del paciente y valorando priorizar la vía intravenosa en casos con trombocitopenia moderada-grave por el mayor riesgo de sangrado que implica la vía subcutánea.

### - Profilaxis antiinfecciosa

La prevención y tratamiento precoz de las infecciones bacterianas es uno de los pilares del manejo de estos pacientes. Se indica inicio de profilaxis desde el momento del diagnóstico con trimetoprima-sulfametoxazol (5mg/kg diario) teniendo especial atención a la posible mielotoxicidad. Esta dosis también serviría como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* en el caso de aquellos pacientes que asocien mucha linfopenia y disfunción celular T.

Del mismo modo, la decisión de incluir profilaxis antiviral o antifúngica, será individualizada en cada caso según el tipo de infecciones que presente el paciente.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	13 de 22

### - Vacunación

Las vacunas inactivadas son seguras en estos pacientes, aunque la respuesta puede ser inferior a la de niños sanos. Están contraindicadas las vacunas atenuadas, aunque se valorará individualmente su administración en pacientes sin evidencia de déficit humoral y/o celular. Ver protocolo UPIIP (<https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guía de vacunación en IDP S. M. Preventiva 2019 %281%29 2.pdf>).

En el caso de tratamiento curativo con TPH se seguirán las recomendaciones establecidas a nivel nacional por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.

### - Fenómenos de autoinmunidad

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es curativo en la mayoría de los pacientes y reduce significativamente el riesgo de desarrollar autoinmunidad, pero se han descrito en algunas series posibles fenómenos autoinmunes *de novo* postrasplante, por lo que es preciso mantener un seguimiento estrecho para vigilar su posible aparición. La terapia con corticoides sistémicos, inmunosupresores y/o inmunomoduladores es el tratamiento estándar en la actualidad ante la aparición de complicaciones autoinmunes. Su indicación debe individualizarse en cada caso, y su uso precisa un fino ajuste a la mínima dosis capaz de controlar los síntomas, y una vigilancia estrecha de la aparición de infecciones u otros posibles efectos adversos asociados.

### - Control de los sangrados

En general, en todos los casos se recomienda prevención de sangrados mediante métodos de protección y restricción de deportes de contacto, así como evitar fármacos con actividad antiplaquetaria (ácido acetilsalicílico y sus derivados-AINES) y anticoagulantes.

Es recomendable minimizar al máximo las transfusiones de plaquetas, para limitar el desarrollo de anticuerpos que puedan complicar un futuro trasplante. Las transfusiones se reservan para situaciones de trombocitopenia grave y sangrado que no responde a medidas conservadoras, sangrados de riesgo vital, como en caso de hemorragia intracraneal, o para mejorar el recuento de plaquetas ante una cirugía con alto riesgo de sangrado.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	14 de 22

Los sangrados graves son una emergencia médica, que se han de tratar con transfusiones y ácido tranexámico (este tratamiento también hay que contemplarlo en los sangrados leves).

La asociación de autoinmunidad sobre una trombocitopenia ya existente es de gran relevancia como ya se comentó previamente por el aumento de riesgo de sangrado que ello conlleva. En estos casos es muy importante un alto índice de sospecha para su reconocimiento, una confirmación diagnóstica (estudio de anticuerpo antiplaquetario y/o de rendimiento plaquetar tras transfusión) y tratamiento precoz, con corticoides y altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas, pudiéndose valorar el uso de rituximab cuando estas medidas fracasan.

La esplenectomía es una medida que produce una recuperación inmediata de la trombocitopenia en el 90% de casos, pero hay que tener presente que no cura las otras manifestaciones de WAS y además determina un mayor riesgo de sepsis por bacterias encapsuladas, con elevado riesgo de mortalidad. Por todo ello su indicación y manejo no está estandarizado y debe individualizarse en cada caso, reservándolo para casos muy excepcionales con trombocitopenias graves recurrentes o refractarias con repercusión clínica y sin una historia infecciosa relevante de todos modos valorar la esplenectomía urgente en situaciones de sangrado con riesgo vital y que no responde a otras medidas). En cualquier caso, debe evitarse la esplenectomía en potenciales candidatos o pacientes que hayan sido sometidos a TPH. En pacientes con asplenia deben aplicarse las medidas de prevención y profilaxis antibiótica adecuadas según el protocolo de la Unidad correspondiente.

El uso de agonistas de receptor de trombopoietina (romiplostim) es capaz de incrementar transitoriamente el recuento de plaquetas, reducir el riesgo de hemorragia y las necesidades transfusionales. Se ha descrito su uso como terapia puente hacia el tratamiento definitivo en casos de trombocitopenia refractaria grave, como mecanismo de ahorro de transfusiones, o previo a procedimientos invasivos, pero no existe suficiente evidencia pediátrica en la actualidad para recomendar su uso a largo plazo.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	15 de 22

## - Control del eccema

El eccema puede ser de difícil control siendo en estos casos adecuado el seguimiento por dermatología. El tratamiento estándar incluye hidratación adecuada de la piel, emolientes y corticoides tópicos, pudiendo emplearse inmunomoduladores tópicos como tacrolimus como agentes ahorradores de esteroides. En casos graves extensos o refractarios a tratamiento tópico puede ser necesario un tratamiento más intensivo con ciclo de corticoides orales.

## 4.5 SEGUIMIENTO

WAS es una enfermedad compleja que puede asociar múltiples manifestaciones clínicas, a nivel hematológico, infecciosas, inmunológicas, dermatológicas o neoplásicas, entre otras. Por ello, los pacientes con esta patología requieren seguimiento periódico por **múltiples especialistas**, siendo fundamental la educación del paciente acerca de las manifestaciones clínicas y de los riesgos de la enfermedad.

Por otro lado, por su carácter crónico y potencialmente grave, el **apoyo psicológico** es imprescindible para acompañar tanto al paciente como a su familia.

Asimismo, la **valoración genética** es esencial tanto para el proceso diagnóstico como para establecer el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores y realizar el seguimiento de portadores en la familia con el objetivo de prevenir y detectar precozmente posibles complicaciones.

Por todo ello, el seguimiento de estos pacientes debe realizarse en un **centro de referencia con experiencia y capacidad para incluir y coordinar todos los cuidados que puedan requerir a lo largo de la enfermedad**.

En la **tabla 2** se propone un esquema de las visitas y pruebas a realizar en el seguimiento de los pacientes hasta el momento del tratamiento curativo.

Tabla 2. Seguimiento del paciente pediátrico con WAS			
Seguimiento	Evaluación clínica	Exploraciones complementarias	Comentarios
<b>Hematológico</b>	Evaluación clínica cada 6 meses	<p>Hemograma con recuento de reticulocitos y morfología en sangre periférica cada 6m.</p> <p>Bioquímica con función renal, función hepática, LDH y estudio metabolismo hierro cada 6m..</p> <p>Estudio de hemostasia, grupo, Rh y Coombs directo al diagnóstico.</p> <p>Test de Coombs y autoanticuerpos si sospecha de autoinmunidad.</p> <p>Estudio HLA de alta y baja resolución para evaluar TPH.</p>	<p>Educación del paciente y su familia para que consulte en caso de signos de hemorragia, previsión de cirugía o procedimiento invasivo (incluyendo exodoncias).</p> <p>Mantener un alto índice de sospecha de complicaciones autoinmunes y malignidad hematológica.</p> <p>Si signos de linfoproliferación, realizar estudio y valorar derivar para estudio a Oncología Pediátrica.</p>
<b>Inmunológico</b>	Evaluación clínica + peso y talla (***) cada 3-6 meses.	<p><b>Inmunoglobulinas</b> séricas cada 3-4 meses (IgA, IgG, IgM, IgE)</p> <p>+</p> <p><b>Inmunofenotipo básico TBNK</b> anual</p> <p>+</p> <p><b>Función linfoproliferativa</b> con PHA al inicio (se puede valorar CD69+ en su defecto)</p> <p>+</p> <p><b>Respuesta vacunal completa A PARTIR DE LOS 2 AÑOS DE EDAD</b> (incluyendo ASLO, tétanos, isohemaglutininas, Hib, Pn23v y <i>S. typhi</i>)</p>	<p>Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se determinarán cada 6 meses si el paciente se encuentra en tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas y no presenta infecciones de repetición durante ese periodo.</p> <p>Mantener un alto índice de sospecha de enfermedades autoinmunes, valorar ampliar estudio en función de la sospecha (autoanticuerpos)</p>





<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico		<b>DATA DOCUMENT</b>	Diciembre 2021			
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	17 de 22

<b>Enfermera clínica de Inmunología</b>	Primera visita y seguimiento conjunto con Inmunología	Valoración integral enfermería, evaluación socio familiar, evaluación de la calidad de vida, educación en medidas higiénico-preventivas y valoración adherencia terapéutica.	Coordinación de todas las visitas del paciente con todos los especialistas.
<b>Dermatológico</b>	Evaluación clínica cada 3-6 meses		Adaptar el seguimiento a la gravedad de las lesiones.
<b>Neumológico</b>	Evaluación clínica cada 6-12 meses.	<p><b>Espirometría forzada</b> anual (edad &gt;4 años) o <b>pletismografía</b> anual (edad &gt;8 años) incluyendo DLCO (para evaluar posibilidad de fibrosis pulmonar, cuyo tratamiento precoz con corticoides mejora el pronóstico)</p> <p>SpO<sub>2</sub> en cada visita. Valorar registro con pulsioximetría nocturna domiciliaria si afectación radiológica-funcional grave</p> <p>Cultivo de esputo si expectoración</p> <p>TC torácico en el momento del diagnóstico y luego repetirlo según evolución clínica (y antes del TPH)</p>	Tratamiento precoz de las sobreinfecciones respiratorias.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico		<b>DATA DOCUMENT</b>	Diciembre 2021			
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	18 de 22

<b>Nefrológico</b>	Evaluación clínica inicial por parte de UPIIP.	Bioquímica con creatinina sérica + tensión arterial cada 6 meses.  Tira reactiva de orina para evaluar proteinuria cada 6 meses o en un episodio agudo en relación con fenómenos autoinmunes, especialmente trombocitopenia.	Si alteración renal, remitir a nefrología para valoración y seguimiento.
<b>Apoyo psicológico a la familia y al paciente</b>	Primera visita y seguimiento según valoración (ver apartado específico).		
<b>Oncogenética pediátrica</b>	<b>Evaluación clínica y asesoramiento genético</b> inicial con el paciente y sus padres, así como con el resto de los familiares.	Estudio directo de progenitores y <b>hermanos</b> .  En el caso de padres portadores se continuaran los estudios genéticos predictivos en los familiares de primer grado de los portadores.	



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSÍO</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	19 de 22

*(\*) Las pruebas se adaptarán ante la aparición de una sintomatología concreta, agilizándose la realización de las mismas cuando sea necesario y con el objetivo claro de demostrar la causa exacta de la misma.*

#### 4.6 SEGUIMIENTO PSICOLÓGICO

La mayoría de los casos son diagnosticados tras la aparición de los primeros signos clínicos, y debe tenerse en cuenta el impacto emocional que puede conllevar el diagnóstico para las familias de los pacientes por tratarse de una enfermedad crónica y potencialmente grave.

El apoyo psicológico debe enfocarse bajo una perspectiva de doble vía asistencial, dirigida a referentes paternos y paciente pediátrico.

Los aspectos para considerar en cuanto a la comunicación del diagnóstico a los progenitores son: la agilización de los resultados, asegurando su fiabilidad y la comunicación de los mismos por parte de personal experto.

En los casos de diagnóstico precoz es importante recalcar las **implicaciones positivas de un diagnóstico temprano** con mayor posibilidad de curación exitosa. Ante los casos de detección tardía, podemos reforzar que ya hay un diagnóstico y un plan de acción más definido.

#### 4.7 ASESORAMIENTO GENÉTICO Y FAMILIAR

Una vez establecido el diagnóstico de WAS, los familiares del paciente deberán ser derivados a la consulta de oncogenética pediátrica, con los siguientes objetivos:

- **Valorar las mutaciones encontradas.** Algunas de las variantes específicas producen formas no clásicas de WAS con un espectro clínico y un pronóstico distinto a las formas clásicas por lo que requieren un abordaje y un manejo específico.
- **Adecuar las medidas de prevención y detección precoz de portadores.**
- **Asesorar a los padres sobre el riesgo de recurrencia en caso de nueva gestación,** tanto de la propia pareja de progenitores como del resto de familiares en caso de detectar portadoras. Explicar y aclarar las diferentes opciones reproductivas, sus ventajas y sus desventajas.
- Las mujeres portadoras tendrán un riesgo del 50% de transmitirlo a la descendencia. En el caso de una hija, esta podrá ser portadora sana (o *mild* trombocitopenia) o no portadora, en el caso de un varón este podrá ser afecto o no portador



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	Síndrome de Wiskott-Aldrich en el paciente pediátrico			<b>DATA DOCUMENT</b>		Diciembre 2021	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V1	<b>PÀGINES</b>	21 de 22

- Los varones portadores transmitirán la variante patogénica en un 100% a las hijas y nunca a los varones.
- Debido a que se ha descrito el mosaicismo germinal no podremos descartar en una pareja con un hijo afecto con mutación identificada, un riesgo de recurrencia en una siguiente gestación, aunque los padres tengan un estudio directo negativo. En estos casos se podrá ofrecer opciones reproductivas y asesoramiento genético.
- Existen diferentes opciones reproductivas para ofrecer a las parejas en el caso de identificarse una variante patogénica.

#### 4.8 TRANSICIÓN A ADULTOS

Ver el protocolo de transición correspondiente

La unidad de cáncer familiar y el departamento de oncología y hematología pediátrica ofrecen asistencia hasta la mayoría de edad.

#### 4.8 PROTOCOLOS RELACIONADOS

Protocolo de transición del paciente pediátrico con una inmunodeficiencia primaria desde pediatría a la unidad de adultos ( <a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a> ) (*)
--

Vacunación en inmunodeficiencias primarias ( <a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a> )
---

Seguimiento del paciente post TPH por una IDP ( <a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a> )
--

## 5 BIBLIOGRAFIA

1. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019;185(4):647–55.
2. Candotti F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):13–27.
3. Khoreva A, Abramova I, Deripapa E, Rodina Y, Roppelt A, Pershin D, et al. Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott–Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2021;192(2):366–74.
4. Sudhakar M. Autoimmunity in Wiskott – Aldrich Syndrome : Updated Perspectives. 2021;363–88.
5. Ferrua F, Marangoni F, Aiuti A, Roncarolo MG. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: History, new vectors, future directions. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2020;146(2):262–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.018>
6. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, Liu X, Griffith LM, Ochs HD, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: A PIDTC report. *Blood*. 2020;135(23):2094–105.
7. Sokolic R, Oden N, Candotti F. Assessment of Immature Platelet Fraction in the Diagnosis of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Front Pediatr*. 2015;
8. Immune Deficiency Foundation [internet]. Maryland: IDF; [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://primaryimmune.org/resource/wiskott-aldrich-syndrome>
9. Immune Deficiency Foundation [internet]. Maryland: IDF; [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/wiskott-aldrich-syndrome>
10. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.