



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DESCRIPCIÓN DEL PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON SÍNDROME DE
WISKOTT-ALDRICH ATENDIDOS EN EL INP DE 1970 AL
2010

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

LA ESPECIALIDAD EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA

CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. CECILIA DEL CARMEN ESCAMILLA QUIROZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE:
DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA



2011

I N P
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

"DESCRIPCION DEL PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS CON SINDROME DE WISKOTT-ALDRICH ATENDIDOS EN EL INP DE 1970 AL 2010".



DR. JOSE N. KEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DE DEPTO. PRE Y POSGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ

JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA

PROFESOR TITULAR CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA



DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

INVESTIGADOR RESPONSABLE



I N P
**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN**

INDICE

Resumen	3
Antecedentes	4
Planteamiento del Problema	10
Justificación	10
Preguntas de Investigación	11
Hipótesis	11
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Diseño del Estudio	11
Población Objetivo	12
Población Elegible	12
Criterios de Selección	12
Ubicación del Estudio	12
Metodología	13
Análisis Estadístico	14
Consideraciones éticas	14
Cronograma	15
Anexo 1 Variables	16
Hoja de Captura	19
Referencias	22

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína WASP, dando lugar a un espectro clínico que va desde trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema y una alta susceptibilidad al desarrollo de tumores y manifestaciones autoinmunes. Afecta de 1 a 10 de cada 1 millón de recién nacidos vivos. El diagnóstico se corrobora con la presencia de la mutación en el gen *WAS* y por exámenes de laboratorio como biometría hemática. El tratamiento de estos pacientes se basa en terapia antimicrobiana, uso profiláctico de gammaglobulina intravenosa y trasplante de médula ósea. La esperanza de vida es de más de 20 años.

El objetivo de este estudio es describir el perfil clínico e inmunológico de los pacientes pediátricos mexicanos con Síndrome de Wiskott-Aldrich en el INP desde 1970 a 2010.

Material y Métodos: A través de este estudio se recolectará en un solo tiempo y registrará la información de los expedientes clínicos de pacientes con SWA menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1970. Posteriormente, se analizarán los datos en programa estadístico SPSS VER. Los resultados se compararán con lo ya descrito en la literatura, y se describirá lo encontrado en los pacientes mexicanos con SWA.

DESCRIPCION DEL PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH ATENDIDOS EN EL INP DE 1970 AL 2010.

ANTECEDENTES

DEFINICION

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es una inmunodeficiencia primaria con patrón de transmisión hereditaria ligada al cromosoma X, es causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*), un regulador clave de la señalización y la reorganización del citoesqueleto en las células hematopoyéticas. Las mutaciones en *WAS* dan lugar a un amplio espectro clínico que van desde trombocitopenia, inmunodeficiencia, eczema y alta susceptibilidad al desarrollo de tumores y manifestaciones autoinmunes.¹ El Experts Committee on Primary Immunodeficiencies of the International Union of Immunological Societies (IUIS) llevo a cabo su última reunión en junio del 2009 en donde la enfermedad de Wiskott-Aldrich se clasifica dentro de otros síndromes de Inmunodeficiencias bien definidos.²

HISTORIA

En 1937, Wiskott describió tres hermanos con trombocitopenia congénita, diarrea con sangre, eccema e infecciones recurrentes del oído. Diecisiete años más tarde, Aldrich reporto una gran familia con múltiples hombres afectados, lo que demuestra la herencia ligada al cromosoma X.³

EPIDEMIOLOGIA

El Latin American Society for Primary Immunodeficiency Diseases (LASID) en su último informe revela que de un total de 3,321 pacientes registrados en 12 países de América Latina, entre ellos México, los síndromes de inmunodeficiencias bien definidos ocuparon el 22.6% de todas las inmunodeficiencias primarias.⁴

El registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos realizado por el grupo García-Cruz y cols. Reporta que de 171 casos de inmunodeficiencias primarias registradas en el Instituto Nacional de Pediatría

(INP) al 2002, el número total de pacientes con síndromes de inmunodeficiencias bien definidos fue de (36%) y dentro de éstas, el número de pacientes con Wiskott-Aldrich fue de 7 (4.1%).⁵

El SWA afecta entre 1 y 10 de cada 1 millón de recién nacidos vivos con una esperanza de vida de 15 años sin tratamiento.⁶

ETIOLOGIA

La enfermedad se origina cuando existe una alteración molecular en la WASP secundaria a una mutación en gen que codifica para ella. El gen *WAS* se localiza en la región Xp11.22-Xp11.3.41 y codifica una proteína de 502 aminoácidos que se expresa exclusivamente en las células hematopoyéticas. WASP es un miembro de las proteínas que participan en la transducción de señales desde la superficie celular al citoesqueleto de actina.⁷

ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE PWAS

PWAS es un polipéptido de 502 aminoácidos con un peso molecular de 65 kDa. PWAS se expresa únicamente en células hematopoyéticas como las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea (CD34+). Hay evidencia de que PWAS juega un papel en la regulación del citoesqueleto de actina en las células hematopoyéticas.⁷ Otros homólogos de la familia WASP incluyen N-PWAS (neuronales) y WAVE (verprolin-proteína homóloga). Todas las proteínas de la familia WASP contienen una característica del dominio C-terminal capaz de activar la proteína relacionada con actina (Arp) 2/3 complejo para iniciar la formación de nuevos filamentos de actina. Arp 2 es capaz de mediar la polimerización de nuevos filamentos de actina.⁸ PWAS se une a Cdc42 la cual es una GTPasa necesaria para la formación de actina que contiene extensiones filopoidales en los fibroblastos y macrófagos. PWAS también puede traducir señales de receptores de proteínas de tirosin quinasa, a través de la interacción con Nck y Grb2.⁷ La función defectuosa de PWAS da lugar a una deficiencia humoral y celular, lo que resulta en la mayor susceptibilidad a infecciones graves potencialmente mortales.⁶ La función inmunológica defectuosa incluye linfopenia generalizada, proliferación anormal de células T y poca respuesta a antígenos polisacáridos.⁹ La migración defectuosa de actina contribuye a la inmunodeficiencia característica de SWA.⁸ La función defectuosa de WASP afecta a las células efectoras del sistema inmune innato como, fagocitosis, monocitos y macrófagos. Además de que se ve afectada la activación de células T a través de CD3 y con ello la activación de linfocitos.¹⁰

La inmunidad efectiva depende de la correcta cooperación y función de todos los linajes de células del sistema inmune. Mientras que la inmunidad innata es importante para las primeras etapas de una infección, la adaptativa permite mantener la protección y memoria a largo plazo. Tanto las células de la inmunidad innata como de la adaptativa requieren de una función adecuada en el citoesqueleto de actina. En el sitio de inflamación los fagocitos y captación de antígenos a través de endocitosis y pinocitosis por neutrófilos y macrófagos requieren retracción de la membrana plasmática la cual está regulada por el citoesqueleto. La captación de antígenos por células dendríticas en un ambiente inflamatorio depende de la maduración y la migración de éstas a través de los linfáticos donde son presentados a las células T. Las células T posteriormente junto con los macrófagos ejercen funciones como la muerte de

patógenos por células T citotóxicas, y para estos procesos nuevamente el citoesqueleto de actina es esencial.⁸

Durante la infancia, el número de linfocitos circulantes puede ser normal o estar moderadamente disminuidos.⁶ En el estudio de Park, Kob y cols que incluye a 27 pacientes de edades entre 1 mes a 54 años, reporta que el número de linfocitos B y T es bajo en los pacientes con SWA desde edades tempranas, incluso desde el nacimiento, lo que es coherente con el inicio precoz de infecciones recurrentes.⁹

Estudios recientes sugieren que la función de células B esta afectada y que esto da mayor susceptibilidad a infecciones por virus entre ellos Epstein Barr.⁶

En un estudio multicéntrico retrospectivo de revisión, la respuesta de anticuerpos a una variedad de antígenos proteicos incluyendo toxoide diftérico y tetánico así como a vacuna para *Hemophilus influenzae* tipo B demostró que no existe una adecuada producción de anticuerpos en la mayoría de los pacientes SWA.¹¹

La trombocitopenia asociada a disminución de volumen y tamaño de las plaquetas es un hallazgo constante en los pacientes con mutaciones en PWAS. El recuento de plaquetas puede variar de un paciente a otro, dentro de una familia, o en pacientes individuales, con un número de plaquetas tan bajo como 5 mil hasta 50,000 mm³.⁶ La destrucción acelerada de las plaquetas podría ser causada por un defecto intrínseco en el citoesqueleto de plaquetas PWAS deficientes o podría estar mediado por una reacción de tipo autoinmune con presencia de anticuerpos antiplaquetarios. La destrucción en el bazo de plaquetas en estos pacientes es debido a una alteración en su estructura, función y metabolismo la cual se ha reportado mejora posterior a la esplenectomía.¹

Los niveles de IgG son generalmente normales, IgM esta ligeramente disminuida y los de IgA e IgE estar normal o aumentados.⁶ Lo que pudiera contribuir a el desarrollo de alergias y recientemente se ha descrito un desequilibrio en la producción de citoquinas de Th1 hacia Th2 (Bosticardo, Marangoni y cols).¹ El eczema tiende a ser peor en familias con antecedentes de atopía, lo que sustenta el desequilibrio hacia Th2 en estos pacientes⁶.

Hasta ahora, los mecanismos de autoinmunidad en SWA no esta claro. Una causa posible es la pérdida de la tolerancia central o periférica a los autoantígenos. Se ha descrito recientemente una producción defectuosa en las células T reguladoras en estos pacientes. Los pacientes con frecuencia tienen múltiples manifestaciones autoinmunes al mismo tiempo. El desarrollo de la autoinmunidad puede tener un valor pronóstico. La inmunodeficiencia, la autoinmunidad y la función defectuosa de las células NK puede contribuir a la génesis de tumores.¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de SWA pueden estar presentes desde el nacimiento y en un inicio consisten en petequias, moretones y diarrea con sangre y un riesgo elevado de hemorragia intracraneal durante el parto vaginal, hemorragia posterior a circuncisión y esto puede ser una clave para el diagnóstico temprano. Las características clásicas del paciente con SWA son el eccema, la trombocitopenia y plaquetas pequeñas, así como infecciones incluyendo las de piel, otitis media con drenaje de material purulento, neumonía causada por bacterias las cuales pueden presentarse desde los primeros 6 meses de vida. Un mayor riesgo en el desarrollo de autoinmunidad y linfomas se ha reportado en estos pacientes.⁶

Debido a la profunda deficiencia inmune celular y humoral, las infecciones son manifestaciones comunes del SWA. Las infecciones de vías aéreas tanto superiores como inferiores son las más frecuentes presentándose hasta en un 78% de los pacientes, sinusitis 24%, y neumonía 45% además de la diarrea otra manifestación común en estos pacientes (8%). Otro tipo de infecciones que se han encontrado en estos pacientes son sepsis 24%, meningitis 7%, infecciones recurrentes por *herpes simple* 12% y en raras ocasiones neumonía por *Pneumocystis jirovecii* 9%. Las infecciones por hongos son relativamente poco frecuentes (10%) y en su mayor parte consiste en infecciones por *Cándida*. Otros agentes fueron *poliomavirus* (7%), *Molusco contagioso* (4%).³

Entre las manifestaciones clínicas, de SWA las hemorragias ocupan un 80% y van desde epistaxis (16%), petequias y púrpura (78%), así como hematemesis y melena (28%) hemoptisis (6%) y hemorragia intracraneal (2%) las cuales ponen en riesgo la vida. La muerte en el 21% de los casos de SWA es causado por hemorragias.^{1, 3, 11}

El eccema en los pacientes con SWA desde la etapa de lactante y la infancia se desarrolla hasta en un 80% según lo reportado por Sullivan y colaboradores y es heterogénea tanto la severidad como la persistencia. En su forma más grave puede ser resistente al tratamiento, persistir hasta la edad adulta y facilitar infecciones oportunistas en piel.^{1, 3, 11, 12}

La incidencia de autoinmunidad en los pacientes con SWA es alta reportándose en los Estados Unidos y Europa entre un 40 hasta un 72% respectivamente, mientras que en Japón se ha reportado en un 22%. Las manifestaciones clínicas más comúnmente reportadas son anemia hemolítica autoinmune 14%, vasculitis cutánea (13%), artritis (11%) y nefropatía (12%). Y menos común enfermedad inflamatoria intestinal (3%), púrpura de Henoch-Schonlein (5%), angioedema, trombocitopénica idiopática, uveítis, vasculitis cerebral y neutropenia (9%). Según lo reportado por Sullivan y colaboradores.^{1, 3, 11}

Aun que puede surgir la presencia de tumores en estos pacientes por lo general se desarrollan posterior a los 20 años, reportándose una incidencia de un 13 a un 22%, especialmente mielodisplasias y linfomas. El linfoma de células B asociado a *virus Epstein - Barr* es el más reportado.^{1, 3}

EXPRESION DE WAS Y SU RELACION CON LAS MANIFESTACIONES CLINICAS

La expresión de PWAS se correlaciona con las características clínicas, pacientes con PWAS positivo se definen con expresión normal proteína detectada por Western blot. Los pacientes con PWAS negativo se definen como aquellos con PWAS no detectable.¹³

En el estudio de Kohsuke Imai y colaboradores en el que introdujeron a 50 pacientes afectados con la mutación de WAS, observaron una correlación importante entre la expresión de PWAS y la susceptibilidad a infecciones, el número de infecciones paciente-año por bacterias y virus fue 4 veces mayor para los pacientes PWAS negativo que para los positivos. Las infecciones por hongos o neumonía por *P. Jiroveci* se observaron sólo en pacientes PWAS negativo. Además observaron que los pacientes con SWA si son inmunizados con bacteriófago ϕ X174 tienen una respuesta a anticuerpos deficiente secundaria a un deficiente switch y una falta de desarrollo de memoria inmunológica *in vivo*.¹³

En relación a las anormalidades en las plaquetas la proporción de paciente con magacariocitos indetectables fue mayor en los paciente PWAS negativos que positivos (46 % a 8% correspondientes), así como los episodios hemorragia intracraneal e intestinal las cuales ponen en peligro la vida de estos pacientes.¹³

Con respecto a la severidad del eccema se observo que está relacionado con la expresión de la proteína, tan sólo 1 de 27 pacientes con PWAS positivo tenían eccema severo en comparación 11 de 23 con PWAS negativo. También se encontraron niveles altos de IgE (más de 1000 UI/ml) en los pacientes con PWAS negativo y comparación con los positivos (62% y 25% respectivamente).¹³

Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias son similares para los pacientes PWAS negativos y PWAS positivos (22% y 26% respectivamente), la nefropatía por depósitos de IgA se encontró solo en pacientes PWAS positivo.¹³

En este estudio solamente 5 de los pacientes los cuales eran PWAS negativo, desarrollaron neoplasias (linfoma y mielodisplasia).¹³

DIAGNOSTICO

El SWA debe sospecharse en pacientes varones con sangrado, eccema severo o moderado e infecciones recurrentes, que pueden ocurrir desde el nacimiento.⁶ El diagnóstico se corrobora con exámenes de laboratorio biometría hemática evidencia plaquetopenia y un volumen plaquetario bajo. Por citometría de flujo el número de linfocitos circulantes puede ser normal, discretamente disminuido o francamente disminuido a expensas de linfocitos T, los linfocitos B pueden estar normales o moderadamente disminuidos. ¹⁴Los niveles de IgG se encuentran frecuentemente en rango normal; la IgM puede estar aumentada o disminuida, y las inmunoglobulinas IgA e IgE se encuentran elevadas. La Anemia hemolítica con coombs positivo es un hallazgo frecuente. El diagnóstico definitivo es al detectar la mutación en el gen WASP. ⁶

TRATAMIENTO

Los avances en la nutrición, la terapia antimicrobiana, el uso profiláctico de gammaglobulina intravenosa y el trasplante de médula ósea y/o células de cordón, hacen que los pacientes con SWA tengan una esperanza de vida más prolongada. Debido a las hemorragias presentes en los pacientes, la anemia por deficiencia de hierro es común por lo tanto la suplementación con hierro es parte importante del tratamiento. La evaluación oportuna del tipo de infecciones, tanto por bacterias, virus u hongos, es esencial para la rápida y oportuna terapéutica antimicrobiana. El tratamiento profiláctico con gammaglobulina intravenosa, esta indicado en todos los pacientes con infecciones bacterianas frecuentes además de que las inmunoglobulinas séricas en estos pacientes se catabolizan más rápidamente por lo tanto la dosis requerida para el tratamiento profiláctico óptimo en estos pacientes es de 400mg/kg/mes. El eczema especialmente si es grave puede requerir tratamientos complejos con antibióticos, ungüentos y cremas que contengan esteroides. Las transfusiones con plaquetas debe de evitarse a menos que el sangrado sea grave, es decir que no pueda ser manejado con medidas conservadoras, como hemorragias en sistema nervioso central.³

Si se desarrollan fenómenos autoinmunes las altas dosis de gammaglobulina intravenosa y esteroides sistémicos, así como el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab) pueden corregirlos. Los productos sanguíneos deben ser radiados para prevenir una enfermedad de injerto contra huésped si el paciente se encuentra en espera de trasplante de médula ósea. La esplenectomía puede disminuir la tendencia a la hemorragia, pero no mejora los procesos autoinmunes y aumenta el riesgo a septicemia y esta contraindicada si se contempla el tratamiento definitivo con trasplante de médula ósea.³

En la actualidad el único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas, de un donador idéntico, si este no se encuentra disponible el trasplante células madre hematopoyéticas de cordón umbilical es otra opción terapéutica.⁶ En los protocolos descritos hasta el día de hoy todos los pacientes han recibido tratamiento mieloablatoivo previo a la realización del trasplante con globulina antitímocito, busulfan o bien irradiación corporal total. Un trasplante con quimerismo completo conduce a la restauración completa de las funciones inmunológicas y hemostáticas.¹

El International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) y el National Marrow Donor Program (NMDP) cuentan con el registro de 1986 a 1996 de 170 pacientes con SWA sometidos a trasplante de médula ósea, 45 de estos pacientes de donador no relacionado. La mayoría de los niños recibieron el trasplante antes de cumplir 5 años (79%). Los mejores resultados obtenidos postrasplante fueron obtenidos en los pacientes que tenían como donante un hermano con HLA compatible. La enfermedad de injerto contra huésped fue la responsable del fracaso de al menos una cuarta parte de estos pacientes y se observo solo en los pacientes con donador no relacionado.¹⁵

En relación a la terapia génica los vectores retrovirales basados en el virus de la leucemia murina se han utilizado para el tratamiento de estos pacientes. Recientemente un ensayo de terapia génica en pacientes con SWA se inició en Alemania, usando MLV- derivado, vector retroviral que codifica del cDNA de

PWAS. Los datos reportados de los primeros 2 pacientes 18 meses después de terapia génica indicaron mejoría en fenotipo clínico, corrección de la trombocitopenia y resolución del eccema y la autoinmunidad.¹

PRONOSTICO

La esperanza de vida sin tratamiento definitivo originalmente reportada para los niños con SWA era de 3.5 años. En la actualidad con las nuevas terapéuticas utilizadas la esperanza de vida es de más de 20 años. Las causas de muerte se han mantenido a lo largo de los años: infecciones (44%), hemorragia (23%) y neoplasias (26%).³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína WASP, que dan lugar a un espectro clínico amplio que va desde trombocitopenia, infecciones y eccema a neoplasias y enfermedades autoinmunes asociadas.

Las manifestaciones clínicas de SWA pueden estar presentes desde el nacimiento. El diagnóstico temprano va asociado a un tratamiento oportuno que mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

El trasplante de médula ósea es una opción terapéutica que tiene un mayor éxito cuando se realiza a edad temprana.

El SWA afecta entre 1 y 10 de cada 1 millón de recién nacidos vivos con una esperanza de vida de 15 años sin tratamiento.

En México no existen reportes en la literatura en relación a la epidemiología, características clínicas e inmunológicas y formas de tratamiento en los pacientes con SWA. Con la realización de este protocolo de estudio podremos obtener y analizar la información acerca del perfil clínico e inmunológico de los pacientes mexicanos con SWA del servicio de Inmunología del Instituto nacional de Pediatría.

JUSTIFICACION

El SWA afecta entre 1 y 10 de cada 1 millón de recién nacidos vivos con una esperanza de vida de 15 años sin tratamiento. En México no existen reportes en la literatura en relación a la epidemiología, características clínicas e inmunológicas y formas de tratamiento en los pacientes con SWA.

Con la realización de este protocolo podremos describir el perfil clínico e inmunológico de los pacientes mexicanos con SWA del servicio de Inmunología del Instituto nacional de Pediatría. La información obtenida se publicará además de que servirá para en un futuro hacer una correlación entre la clínica y los hallazgos moleculares como tipo de mutación y expresión de la proteína.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1) ¿Cuál es el perfil clínico de los pacientes pediátricos mexicanos con SWA atendidos desde 1970 en el INP?
- 2) ¿Cuál es el perfil inmunológico de los pacientes pediátricos mexicanos con SWA atendidos desde 1970 en el INP?

HIPÓTESIS

No aplica hipótesis por ser un estudio descriptivo y retrospectivo.

OBJETIVO GENERAL

Describir EL perfil clínico e inmunológico de los pacientes pediátricos mexicanos con SWA atendidos en el INP desde 1970.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Describir el perfil clínico como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, las características de las infecciones, hemorragias, patologías autoinmunes, neoplasias y el tratamiento de los pacientes pediátricos mexicanos con SWA en el INP atendidos desde 1970.
- 2) Describir el perfil inmunológico de la citometría de flujo de poblaciones leucocitarias e inmunoglobulinas de los pacientes pediátricos mexicanos con SWA en el INP atendidos desde 1970

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal, retrolectivo, descriptivo y observacional

POBLACION OBJETIVO

Pacientes masculinos menores de 18 años con diagnóstico de SWA atendidos en un hospital de tercer nivel, en la ciudad de México.

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes masculinos menores 18 años con diagnóstico de SWA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1970.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnostico de SWA
- Menores de 18 años
- Sexo masculino
- Atendidos en el departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1970

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en los que no se haya llegado a un diagnóstico de certeza de SWA.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO:

La información se obtendrá de los expedientes del archivo clínico de los pacientes atendidos por el departamento de Inmunología, del Instituto nacional de Pediatría.

METODOLOGIA

1. Identificar los expedientes del registro de la libreta de ingresos del departamento de Inmunología desde 1970 con la patología a estudiar (Síndrome de Wiskott-Aldrich).
2. Se revisaran los expedientes de los pacientes con diagnóstico de SWA, para la recolección de la siguiente información: (edad, sexo, peso, talla, antecedentes heredofamiliares de muertes tempranas en varones, infecciones graves, edad de inicio de las infecciones, diagnóstico de autoinmunidad, presencia de neoplasias y tratamiento. Datos clínicos del paciente: edad de inicio de los síntomas, edad del diagnóstico, procesos infecciosos, tipo de patógenos, lugar de hemorragias, patologías autoinmunes asociadas, plaquetopenia, volumen plaquetario, citometría de flujo, niveles de IgG, IgA, IgE e IgM, eosinofilia, neutropenia).
La información se recolectara del inicio de los síntomas al alta del paciente en el Instituto, defunción o última visita.
3. Las siguientes variables enumeradas serán recolectadas al momento del diagnóstico. En la hoja de recolección serán identificadas por un asterisco (*).
 - a. Peso
 - b. Talla
 - c. Edad al diagnóstico
 - d. Plaquetopenia
 - e. Volumen plaquetario
 - f. Grados de plaquetopenia
 - g. Linfopenia
 - h. Neutropenia
 - i. Eosinofilia
 - j. Linfocitos CD8
 - k. IgG, IgM, IgA, IgE

Debido a que el resto de las variables se pueden presentar del inicio de los síntomas de la enfermedad a la defunción o alta del paciente, los capturaremos en el momento que se hayan presentado. No es de nuestro interés el conocer el número de veces que se haya presentado dicha variable.

4. Se registraran los datos en una hoja de recolección de datos (Anexo1)
5. Vaciado de la información a base de datos electrónica Excel.
6. Analizar los datos en programa estadístico SPSS VER 11.
7. Descripción de los resultados

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada y conocer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas en su caso se realizará media o mediana y desviación estándar, en el caso de las variables categóricas se analizarán a través de frecuencias, mínimos, máximos y proporciones.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además de que todos los procedimientos se regirán por la Declaración de Helsinki de la WMA y de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH.

El presente estudio se dirigirá en todo momento acorde a las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- Por ser un estudio retrospectivo, el presente no representa riesgos adicionales o diferentes a los inherentes a la enfermedad para los participantes y los resultados beneficiarán a la sociedad.
- Por ser un estudio descriptivo y retrospectivo, no requiere consentimiento informado.
- La información se obtendrá conservando el anonimato de los participantes en todo momento.
- La información será almacenada durante 2 años de manera que pueda ser consultada y corroborada en cualquier momento.

CRONOGRAMA

	06/2011	07-10/2011	11-12/2011	01-03/2012
Aceptación del protocolo	■			
Identificación de pacientes		■		
Revisión de expedientes		■		
Análisis y conclusión de datos		■		
Redacción y edición de Tesis			■	
Publicación de resultados				■

ANEXO 1. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DE
DATOS GENERALES					
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació.	CUANTITATIVA discreta	Calendario	Meses	
Sexo	Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer. Conjunto de individuos que tienen un mismo sexo (femenino o masculino).	CUALITATIVA Nominal dicotómica	No hay	Femenino / Masculino	
Peso	Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre la masa de un cuerpo.	CUANTITATIVA continua	Bascula mecánica.	Kilogramos	
Talla	Distancia que existe entre el vertex y el plano de sustentación.	CUANTITATIVA continua	Estadimetro	Centímetros	
Muertes tempranas	La imposibilidad orgánica de conservar la vida al nacimiento.	CUALITATIVA Nominal dicotómica	No hay	Si/No	
DATOS CLINICOS					
Edad al inicio de los síntomas	Edad del paciente en meses en que inició con los síntomas	CUANTITATIVA discreta	Calendario	Meses	
Edad del diagnóstico	Edad en la cual se estableció el diagnóstico de SWA	CUANTITATIVA discreta	Calendario	Meses	
Infecciones de vías respiratorias superiores	Afecciones causadas por agentes infecciosos a nivel superior del tracto respiratorio	CUALITATIVA Nominal	1. Otitis 2. Sinusitis 3. Faringitis 4. Otras	Presencia/Ausencia	
Infecciones de vías respiratorias inferiores	Afecciones causadas por agentes infecciosos a nivel inferior del tracto respiratorio	CUALITATIVA Nominal	1. Bronquiolitis 2. Neumonía 3. Otras	Presencia/ Ausencia	
Infecciones gastrointestinales	Infección del tracto gastrointestinal causada por un organismo que produce enfermedad.	CUALITATIVA Nominal	Gastroenteritis	Presencia/Ausencia	
Infecciones en sistema nervioso central	Infección del sistema nervioso central causada por un organismo que produce enfermedad	CUALITATIVA Nominal	1. Meningitis 2. Absceso cerebral 3. Encefalitis	Presencia/Ausencia	
Otras infecciones	Cualquier infección diferente a IVRA, IVRI, gastrointestinales y de SNC	CUALITATIVA Nominal	---	Presencia/Ausencia	
Cultivos positivos para bacterias en el sitio de infección	Prueba para determinar si una bacteria específica esta presente en fluidos o tejidos.	CUALITATIVA Nominal	Desarrollo bacteriano	Con desarrollo/ Sin desarrollo	
Serología positiva para virus	Determinación positiva de antígenos virales y anticuerpos contra virus en sangre a través de diferentes técnicas de laboratorio.	CUALITATIVA Nominal	---	Abierta	
Virus para el cual fue positiva la serología	Descripción del virus que fue positivo por serología	CUALITATIVA		Abierta	

		nominal		
Cultivo positivo para hongos en el sitio de infección.	Prueba para determinar si un hongo específico esta presente en fluidos o tejidos.	CUALITATIVA Nominal		Abierta
Enfermedad Autoinmune en SWA	Inflamación y destrucción de tejidos y células por autoanticuerpos u otros efectores de la inmunidad.	CUALITATIVA Nominal		Abierta
Edad de inicio de la enfermedad autoinmune	Edad en meses en los que se presentaron los primeros síntomas de la enfermedad autoinmune.	CUANITATIVA discreta		Meses
Neoplasia en SWA	Crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.	CUALITATIVA Nominal		Presencia /Ausencia
Eccema	Afección dermatológica de la piel caracterizada por una inflamación que presenta diversas lesiones como eritema, pápulas, exudación.	CUALITATIVA Nominal		Presente/Ausente
Sitios anatómicos con eccema	Región del cuerpo con presencia de eccema	CUALITATIVA Nominal		Abierta
Trombocitopenia	Disminución en la cantidad de plaquetas por debajo de 100 000.	CUALITATIVA Nominal		Presente/Ausente
Grado de trombocitopenia	Trombocitopenia severa (< de 10 mil) moderada (10 mil a 50 mil) Leve (> de 50 mil)	CUALITATIVA Ordinal	1. Menor a 10 mil (S) 2. De 10 mil a 50 mil (M) 3. Mayor de 50 mil (L)	Severa Moderada Leve
Tamaño de plaquetas	Tamaño promedio de plaquetas en femtolitros (fL)	CUANITATIVA		Abierta
Hemorragia	Salida abundante de sangre por un vaso sanguíneo.	CUALITATIVA Nominal		Presente / Ausente
Número de eventos de hemorragia	Número de veces en que ha habido hemorragia en la evolución del paciente	CUALITATIVA Nominal		Abierta
Sitio de la hemorragia	Salida de sangre a través de un vaso sanguíneo en un sitio anatómico específico.	CUANITATIVA Nominal		Abierta
Linfopenia	Cuenta de linfocitos por debajo de 1,500/mm ³	CUANITATIVA Continua	Biometría Hemática	Abierta
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos por debajo de 1,000 /mm ³	CUANITATIVA Continua	Biometría Hemática	Abierta
Eosinofilia	Cuenta de eosinófilos por arriba de 1,500/mm ³	CUANITATIVA Continua	Biometría Hemática	Abierta
Linfocitos T CD8 positivos	Tipo de leucocito que expresa en su membrana la proteína CD8.	CUANITATIVA Continua	Citometría de flujo	Abierta

Niveles de IgG sérica	Cuantificación de IgG en suero determinado por nefelometría y expresado en mg/dL.	CUANTITATIVA Continua	Nefelómetro	Abierta
Niveles de IgA sérica	Cuantificación de IgA en suero determinado por nefelometría y expresado en mg/dL.	CUANTITATIVA Continua	Nefelómetro	Abierta
Niveles de IgE sérica	Cuantificación de IgE en suero determinado por nefelometría y expresado en mg/dL.	CUANTITATIVA Continua	Nefelómetro	Abierta
Niveles IgM sérica	Cuantificación de IgM en suero determinado por nefelometría y expresado en mg/dL.	CUANTITATIVA Continua	Nefelómetro	Abierta
Administración de Gammaglobulina Intravenosa	Administración intravenosa de preparado de gammaglobulina.	CUALITATIVA Nominal		Si/ No
Administración de Inmunosupresor	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.	CUALITATIVA Nominal		Si/No
Tipo de inmunosupresor	Especificación que tipo de fármaco inmunosupresor se se administra.	CUALITATIVA Nominal		Abierta
Realización de Esplenectomía	Extirpación quirúrgica del bazo.	CUALITATIVA Nominal dicotómica		Si/No
Respuesta terapéutica a esplenectomía	La respuesta terapéutica a la esplenectomía se define como (a) sin remisión : incremento de plaquetas < a 50,000 mm ³ (b) remisión parcial: incremento de plaquetas > a 50 000 mm ³ (c) remisión completa: incremento de plaquetas > 150,000 mm ³	CUALITATIVA Ordinal		(a) Sin remisión (b) Remisión parcial (c) Remisión completa
Realización de Trasplante de médula ósea	Consiste en la extracción de células pluripotentes, de la médula ósea de un donante sano, y transferir su capacidad hematopoyética a una médula enferma, o sea, lograr que regeneren en el receptor una médula ósea normal.	CUALITATIVA Nominal dicotómica		Si/No
Edad en meses al momento de realización del trasplante.	Edad en la cual se realizó el trasplante de médula ósea como parte del tratamiento curativo del SWA.	CUANTITATIVA Discontinua		Meses
Éxito del trasplante de médula ósea	El trasplante curo de forma definitiva los signos y síntomas del SWA	CUANTITATIVA Nominal dicotómica		Si/No
Muerte	Es en esencia la extinción del proceso <u>homeostático</u> , por ende el fin de la vida.	CUALITATIVA Nominal dicotómica		Si/No
Edad en meses al momento de la muerte	<u>Tiempo</u> en meses que una persona ha vivido desde que nació hasta que muere	CUANTITATIVA		Abierta

HOJA DE CAPTURA

DESCRIPCION DEL PERFIL CLÍNICO E INMUNOLÓGICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH ATENDIDOS EN EL INP DE 1970 AL 2010

FOLIO _____

Número de Expediente	Edad:	Sexo: F ____ M ____
*Peso:	*Talla:	
Muertes Tempranas	Presencia	Ausencia
Edad de inicio de Síntomas		
*Edad del Diagnóstico		
<i>Infecciones del tracto respiratorio superior</i>		
Otitis	Presencia	Ausencia
Sinusitis	Presencia	Ausencia
Faringitis	Presencia	Ausencia
<i>Infecciones del tracto respiratorio inferior</i>		
Neumonía	Presencia	Ausencia
Bronconeumonía	Presencia	Ausencia
Gastroenteritis	Presencia	Ausencia
<i>Infecciones del sistema nervioso central</i>		
Meningitis	Presencia	Ausencia
Absceso cerebral	Presencia	Ausencia
encefalitis	Presencia	Ausencia
Otras infecciones	Presencia	Ausencia
Cultivo para aislamiento de bacterias	Sin desarrollo	Con desarrollo
Fluido o tejido con desarrollo bacteriano		
Serología positiva para virus	Presente	Ausente

Virus para el cual fue positiva la serología		
Cultivo para aislamiento de hongos	Sin desarrollo	Con desarrollo
Fluido o tejido con desarrollo de hongos		
<i>Enfermedad autoinmune</i>		
Enfermedad autoinmune	Presente	Ausente
Edad al diagnóstico de enfermedad autoinmune	Presente	Ausente
Tipo de enfermedad autoinmune		
Neoplasias	Presente	Ausente
Tipo de neoplasia		
Eccema	Presente	Ausente
Sitios anatómicos de eccema		
*Plaquetopenia (trombocitopenia)	Presente	Ausente
*Volumen plaquetario		
*Grados de plaquetopenia	(a) Leve; (b) moderada; (c) grave	
Hemorragia	Ausencia	presencia
Sitio anatómico de hemorragia		
*Linfopenia		
*Neutropenia		
*Eosinofilia		
*Linfocitos T CD8		
*Niveles séricos de IgG		
*Niveles séricos de IgM		
*Niveles séricos de IgA		
*Niveles séricos de IgE		
Administración de Gammaglobulina IV	Si	No
Administración de inmunosupresor	Si	No
Tipo de inmunosupresor		

Esplenectomía	Si	No
Respuesta terapéutica a esplenectomía	(a) Sin remisión (b) Remisión parcial (c) Remisión completa	
Realización de Trasplante de médula ósea	Si	No
Edad en meses al momento de realización del trasplante		
Éxito del trasplante de médula ósea	Si	No
Muerte	Si	No
Edad en meses de la muerte		

*Variables que se tomaran al momento del diagnóstico

REFERENCIAS

1. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia RM. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 2009;113(25):6288-6295.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-1178.
3. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001;20(1):61-86.
4. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol* 2007;27(1):101-108.
5. García-Cruz ML, Camacho R, Ortega-Martell JA et al. Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2002;11(2):48-66.
6. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):725-738.
7. O'Sullivan E, Kinnon C, Brickell P. Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31(3-4):383-387.
8. Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich Syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology* 2009;214(9-10):778-790.
9. Park JY, Kob M, Prodeus AP, Rosen FS, Shcherbina A, Remold-O'Donnell E. Early deficit of lymphocytes in Wiskott-Aldrich syndrome: possible role of WASP in human lymphocyte maturation. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):104-110.
10. Notarangelo LD, Ochs HD. Wiskott-Aldrich Syndrome: a model for defective actin reorganization, cell trafficking and synapse formation. *Curr Opin Immunol* 2003;15(5):585-591.
11. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):876-885.
12. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Isr Med Assoc J* 2002;4(5):379-384.

13. Imai K, Morio T, Zhu Y et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004;103(2):456-464.
14. Park JY, Shcherbina A, Rosen FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. Phenotypic perturbation of B cells in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol* 2005;139(2):297-305.
15. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001;97(6):1598-1603.