

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

DOI: <http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v3i6.345>

Significatividad del estudio del Síndrome Wiscott Aldrich para el seguimiento de Caso. Una revisión documental

Significance of the Wiscott Aldrich Syndrome study for case follow-up. A documentary review

Odalís Delgado-Palacios

odalidel@gmail.com

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-5104-0422>

Hillary Cadeño-Ampuero

Hillary_kaina@hotmail.com

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-7712-3461>

Cristhian Marín-Tello

cristhianoamlt@gmail.com

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-3030-3646>

Leiver Rivera-Chavez

leiver.river@gmail.com

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-8839-2384>

Karina Moreira-Alava

dra_karinamoreira81@hotmail.com

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-4746-8906>

Jorge Cañarte-Alcívar

jcanarte@utm.edu.ec

Universidad Técnica de Manabí
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-3364-0306>

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;

Jorge Cañarte-Alcívar

Recibido: 10 de mayo de 2019

Aprobado: 08 de junio de 2019

RESUMEN

Dentro de las prácticas médicas se pueden detectar un sin número de enfermedades, y dependerá de la gran pericia del médico para lograr diferenciarlas de aquellas enfermedades o síntomas concomitantes. En el caso de las inmunodeficiencias, el trabajo del médico para lograr observar síntomas es uno de los factores decisivos para que el tratamiento brindado sea el indicado y oportuno. El presente artículo tiene como propósito realizar una revisión documental del Síndrome Wiscott Aldrich para así establecer su importancia, y permitir un mayor estudio y seguimiento de Caso. El registro de información para el desarrollo de esta revisión se realizó con base en los parámetros descritos por el P-PRISMA check list, que marca la estructura funcional de un artículo basado en la recolección de datos por medio de plataformas informáticas y bibliográficas. En el caso de las inmunodeficiencias, en especial el Síndrome de Wiskott-Aldrich, el visibilizarlo forma parte crucial para que el sistema de salud sea actualizado y permita el acceso a los diversos tratamientos que ayudan a minimizar síntomas y a los protocolos de estudio para un tratamiento terapéutico.

Descriptores: Síndrome Wiscott Aldrich; Inmunodeficiencia; Trastornos hemorrágicos; Mecanismos Hematológicos.

SUMMARY

Within medical practices, a number of diseases can be detected, and will depend on the great expertise of the doctor to differentiate them from those concomitant diseases or symptoms. In the case of immunodeficiencies, the doctor's job to be able to observe symptoms is one of the decisive factors so that the treatment provided is appropriate and appropriate. The purpose of this article is to carry out a documentary review of Wiscott Aldrich Syndrome in order to establish its importance, and allow further study and follow-up of the Case. The registration of information for the development of this review was made based on the parameters described by the P-PRISMA check list, which marks the functional structure of an article based on data collection through computer and bibliographic platforms. In the case of immunodeficiencies, especially Wiskott-Aldrich Syndrome, making it visible is a crucial part so that the health system is updated and allows access to the various treatments that help minimize symptoms and study protocols for a treatment therapeutic.

Descriptors: Wiscott Aldrich syndrome; Immunodeficiency; Bleeding disorders;

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

Hematological Mechanisms.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las inmunodeficiencias primarias se encuentra el síndrome de Wiskott-Aldrich, el cual presenta peculiaridades que la hacen un enfermedad fascinante para el estudio y seguimiento de caso; este síndrome tiene manifestaciones clínicas destacables como la trombocitopenia, caracterizada por plaquetas de menor tamaño que dan como resultado trastornos hemorrágicos, eczema y la inmunodeficiencia, afectando especialmente a linfocitos B y T con una tendencia a mayor infecciones tanto bacterianas, fúngicas y víricas. Estas manifestaciones clínicas fueron descritas como parte de un mismo padecimiento, y no como enfermedades aisladas, en el año de 1937 por el Dr. Alfred Wiskott, pero su relación con la herencia autosómica recesiva no se mencionó hasta la revisión de antecedentes familiares llevada a cabo por el Dr. Aldrich en el año de 1954. (1,2)

Los métodos genéticos de diagnóstico ayudan a identificar el defecto genético asociado a los síntomas así como conocer el pronóstico y tratamiento certero para del defecto genético, sin embargo hay que resaltar que no todos los países cuentan con este tipo de técnicas, por lo cual suelen ser costosas y poco accesibles, y no cuentan con un registro de pacientes diagnosticados con WAS, o con cualquier otra inmunodeficiencia; esto hace que el médico deba de concentrarse más en conocimientos diversos y actualizados sobre los distintos síndrome genéticos inmunológicos y no solo confiar en las técnicas suplementarias que aportan al diagnóstico. (3)

ANTECEDENTES

El síndrome de Wiskott-Aldrich se lo conoce también como inmunodeficiencia de Wiskott-Aldrich, su etiología es ligada al brazo corto del gen Xp11.23, específicamente al gen de la proteína Wiskott Aldrich. (4)

Su primera mención dentro de estudios clínicos fue en 1937 por Alfred Wiskott

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

quien le dio el nombre de “nueva trombocitopenia hereditaria”, observada en tres hermanos, y lo largo de los registros familiares, los cuales presentaron síntomas como trombocitopenia, diarrea sanguinolenta, episodios febriles, infecciones frecuentes en los oídos. En 1954 Robert Aldrich dio a conocer el caso de una familia americana de ancestros holandeses, esta familia presentaba 16 varones de 40 que presentaron los mismos síntomas misionados por Wiskott, en este caso al revisar la historia familiar se obtuvo el dato extra que caracterizaría el síndrome, y es que dentro de los registros ninguna de las mujeres dentro de la familia había padecido esta enfermedad.(5)

Incidencia y prevalencia

La incidencia del síndrome de Wiskott-Aldrich se estima en 1 de 250000 varones nacidos vivos, y la trombocitopenia ligada al gen X el 50% de sus casos se liga a una mutación en la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich, y a neutropenia ligada al gen X, es uno de los fenotipos más raros con 12 pacientes en 4 familias teniendo pocas referencias literarias. El 5% de pacientes diagnosticados presentan tumores linfáticos. (6,7)

El pronóstico de vida de quienes han sido diagnosticadas con síndrome de Wiskott-Aldrich es de 20 años, aumentando o disminuyendo dependiendo de la edad de detección de la enfermedad y del tratamiento oportuno e indicado, pues se ha observado que entre menor sea la edad de inicio de tratamientos como trasplante de medula ósea, gammaglobulina intravenosa, esplenectomía o vectores genéticos mayor será la expectativa de vida. Se sabe que anteriormente cuando no existían técnicas diagnósticas y tratamientos para el WAS la expectativa de vida no era mayor de 3,5 años, contemporáneamente esto solo es visualizado en países subdesarrollados o donde el conocimiento de enfermedades autoinmunes es básico y escaso.(8)

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

Mecanismos genéticos

El WAS se liga a una mutación del gen X, específicamente al brazo corto en la región Xp11.22-Xp 11.3.41, cuando este gen se encuentra afectado se puede presentar la ausencia parcial o total de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), el gen ligado a la proteína WAS presenta 12 exones los cuales codifican los 502 aminoácidos que participan en la sinterización de esta proteína requerida para el citoesqueleto de las células hematopoyéticas, la respuesta de los linfocitos T, regulación de la apoptosis linfocítica y el funcionamiento normal de las inmunoglobulinas, la gran cantidad de aminoácidos hasta la fecha han generado más de 100 registros de mutaciones diferentes en el gen de proteína WAS.(1)

Promotores

Los promotores ligados a la formación de la pWAS son el promotor Proximal y el promotor alternativo:

Promotor proximal: con secuencia 1.6 Kb, que se encuentra en el inicio de la transcripción, no presenta caja TATA ni regiones ricas de islas CG, este promotor presenta dos sitios de unión Ets-1 al inicio del lugar de transcripción el, expresado por células T, un sitio es afín para c-Re1 y otro para PU.1, este último está asociado a la regulación de genes hematopoyéticos en células megacariocíticas y células B, es estudio sobre dichos promotores a apoyado el avance en terapias relacionadas con vectores lentiviral autoinactivo, logrando una reacción fisiológica del WAS es específica en células hematopoyéticas.(5,9)

Promotor alternativo: la secuencia de este promotor es de 0.6 Kb, en un mapeo de restricción se encontró que este se encontraba a 6 Kb por encima del promotor proximal al igual que el anterior se encuentran secuencias de transcripción susceptibles a unión con diferentes factores de transcripción, aquí también se encuentran sitios de unión para PU.1, a parte de este se encuentra el Sp1 Ap-2 que se unen a c-MyB y para EGR2 y un posible sitio para Est.2 así como secuencias de unión del receptor GCF, la presencia de estos diferentes tipos de

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;

Jorge Cañarte-Alcívar

unión inclina a que este promotor esté posiblemente más ligado al linaje mieloides.(5)

Descripción de la proteína WAS

Los 12 exones genéticos que estructuran la WASP hace de esta una proteína de 502 aminoácidos rica en residuos de prolina, la expresión de la misma se encuentra limitado, como ya se ha mencionado, a las células hematopoyéticas (CD34+) esta se encuentra limitada a dos promotores específicos los cuales será descritos más adelante.(1)

Una característica del promotor proximal es que presenta secuencias reguladoras las cuales son susceptibles a factores de transcripción de las células hematopoyéticas, debe resaltar que esta proteína es considerada una proteína de síntesis y señalización de integración multimodular citoplasmática, ya que activa la señales extracelulares de nucleación de actina y reorganiza el citoesqueleto celular de las células hematopoyéticas, principalmente de las plaquetas por el rol de convertido de linaje megacariocítico específico que muestra esta proteína.(5)

Dentro de la familia de la proteína WAS, o que son homologas en cuanto a la secuenciación son las proteínas N-WASP (neuronales) y WAVE (verprolin-proteína homóloga). A las proteínas que entran dentro de la familia de WASP se le encuentran un dominio terminal-C que activa la proteína al relacionarse con actina (Arp) 2/3, lo que inicia la secuencia para la formación de nuevos filamentos de actina. Arp 2, que a su vez median la polimerización de nuevos filamentos de actina. WASP termina uniéndose a Cdc42 que es una GTPasa necesaria que forma la actina que contiene extensiones filopoidales en los fibroblastos y macrófagos, también traduce al parecer señales de receptores de proteínas de tirosin quinasa, a través de la interacción con Nck y Grb2.(1)

Esta proteína también posee diversos dominios funcionales, un ejemplo de este es el dominio VCA que se encuentra en el extremo C-terminal, este dominio se encarga de unir los monómeros de actina al complejo Arp2/3 lo que da paso a la

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

polimerización de la actina. Este dominio se compone de verprolina (V) cofilina (C) y la región ácida (A).(5)

En el caso de N -terminal participan diversos lípidos y proteínas que facilitan la unión al *WIP (WASP interacting protein)*, presenta también un dominio WH1 al que le continúa una región básica (B) y por último un dominio GTPasa (GBD, *GTPase Binding Domain*).(5)

El dominio o unión WIP tiende a tener mayor reacción con el dominio WH1, esta integración tiene la particularidad de mantener señales de inactivación del WASP, que en estos períodos de ausencia de activación su forma auto-inhibida es con la región VGA interactuando con el dominio GBD, esta configuración impide la unión del complejo Arp2/3; esta es una de las razones por la que una ausencia total de WASP que da como resultados altos niveles de de WIP favorecen el crecimiento de gliomas humanos. (5,10)

En el caso de activación celular los factores que intervienen para la estimulación de WASP encontramos el Cdc42, PIP2 y proteínas con dominio SH3 que fosforilizan la Y291.

Mecanismos Hematológicos

La polimerización de actina por WASP se presenta principalmente en células sanguíneas como las plaquetas, ayudando a mantener la forma y organización de las mismas mediante la formación citoesqueleto, la falla de este esqueleto da como resultado una disminución de tamaño de las plaquetas y fallas en el funcionamiento y transporte de estas células. Esta malformación en las plaquetas da como resultado que el bazo se encargue de eliminarlas por lo que presenta un conteo menor de plaquetas. (11,12)

La WASP tiene como papel principal la homeostasis hematopoyética, ya que ayuda durante el estado de diferenciación de las células hematopoyética a su desarrollo y migración acorde.

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

Mecanismos Inmunológicos

Una de las características del WAS es la presencia de inmunodeficiencia se debe a fallas en las funciones celulares anormales de la respuesta de del sistema inmunológico tanto innato como adaptado, así como de la respuesta tumoral y celular del sistema inmune, este sistema se ve afectado en diversos grados, dependiendo del exon afectado que determinará ausencia parcial o total de la proteína WAS.

Células T

El WAS afecta a los linfocitos T, deficientes de WASP por lo que son susceptibles a cualquier defecto del citoesqueleto y de la activación de actina, muestran una interacción aberrante con las células presentadoras de antígeno, así como fallos en la migración de estas células, afectando el desarrollo de las mismas pues una vez maduras no podrían migrar del timo a los órganos linfáticos secundarios, por lo que al igual que las plaquetas son susceptibles a apoptosis celular al presentar una sobre-regulación de estas rutas que están moderadas por FAS(8,13).

Las células T en su superficie presentan microvellosidades, las cuales en pacientes con WAS se encuentran en menor cantidad, esto puede encontrarse asociado a un compromiso de la polimerización de la actina y la reorganización del citoesqueleto, el cual es estimulado por anticuerpos anti-CD3 monoclonales. Estos hechos también afectan la sinapsis inmunológica que requiere de la presencia de WASP para el reclutar proteínas que ayudan a la respuesta del complejo TCR, afectando a la respuesta inmunológica por bloqueo de secreción y polarización de las citoquinas(8).

Células B

Las células B de pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich presentan niveles inferiores en la zona marginal del bazo una desventaja selectiva, al igual que en las células T hay un menor número de microvellosidades, sin embargo, en estas

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;

Jorge Cañarte-Alcívar

células se detecta un daño en el citoesqueleto de actina, que a su vez se expresa en fallos de los filopodios. La activación del BCR se ve afectado por la poca o nula señalización, asociado a niveles inferiores de Ca^{2+} inmovilizado, normalmente esta estimulación debe ser propiciada por inmunoglobulinas de superficie. Una de las características más importantes frente a la ausencia total o parcial de la proteína WAS es la hiperproliferación o hiperactividad de estas células que generan muchos auto-anticuerpos que causan que la tolerancia inmunológica se vea afectada por lo que se observa la autoinmunidad(8).

Células Mieloides

Estas son las células dendríticas (DCs) o los macrófagos (M0s), en varios estudios en células in vitro se observan defectos en la producción de podosomas, filopodios y lamelipodios, estas estructuras normalmente se producen en la zona frontal de las DCs Y M0s como mecanismos de movilidad de estas células, por lo que la migración tanto normal y por quimiotaxis se ve afectada, esto afecta los sitios homing de células inmunitarias en lugares de inflamación como respuesta secundaria a tejidos secundarios linfoides(8).

Sánchez (2017) indica que la señalización mediada por WASP también se presenta en células *Natural Killer* (NK) y en la activación de citoquinas, al existir el fallo de los aminoácidos necesarios que tienen función anti estimulante, en la sinapsis inmunológica.

Manifestaciones Clínicas

El síndrome de Wiskott-Aldrich presenta un cuadro clínico que varía en conformidad de cada paciente, dependiendo del tipo de exón del gen Xp11.22-Xp 11.3.41 que se encuentra afectado presentándose estas manifestaciones con menor o mayor intensidad, sin embargo existe una triada clínica que se mantiene

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

en todos los pacientes, a cual es un recuento plaquetario disminuido que tiene como consecuencia hemorragias, inmunodeficiencias por lo que las infecciones por virus, hongos o bacterias es muy frecuentes, el último que corresponde a esta triada son los eccemas que se ligan a la autoinmunidad, que en ciertos casos también genera tumores.(2)

Trombocitopenia y las hemorragias: la trombocitopenia en el WAS tiene como característica un conteo reducido con un tamaño menor al normal observado en la citometría de estas células, esta es una característica única entre las diferentes trombocitopenias por lo que en países sin técnicas de diagnóstico genético al alcance de cualquier persona el diagnóstico se hace en base a al tamaño de las plaquetas. Un síndrome hemorrágico asociado a la trombocitopenia en el WAS de deficiencia de la proteína da como resultado petequias que pueden presentarse como machas rojas o azuladas pequeñas como un alfiler o grandes similares a hematomas. Otros signos asociados pueden ser deposiciones sanguinolentas, gingivitis y epistaxis prolongadas, estas se manifiestan en los niños con el síndrome, en un pequeño porcentaje se dan hemorragias cerebrales de complicación peligrosa.(14)

Infecciones: La afección que sufren los linfocitos B y T en el WAS permiten una mayor cantidad de infecciones por microorganismos, entre las más comunes entre las infecciones a vías respiratorias inferiores y superiores, como neumonía, que en raras ocasiones puede ser causada por pneumocistis jeruvici (Carinii), otitis media y sinusitis; infecciones diseminadas como la sepsis o meningitis; también se han encontrado infecciones víricas graves.

Eccema: Uno de los síntomas más clásicos es el eccema, este puede presentarse de forma leve o grave, aguda o crónica; variando del tipo de mutación o afección de la WASP, normalmente puede aparecer en el recién nacido con WAS pareciendo costra láctica o eccema de pañal, o hasta de forma generalizada en el torso y las extremidades. En niños que ya han atravesado la etapa de lactancia el eccema puede darse en los pliegues de la parte anterior del codo, de

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

la muñeca o del cuello, o también aparecer en gran parte de la superficie cutánea. Debido a que el eccema causa mucha irritación (prurito), el niño afectado puede rascarse hasta lesionar la piel y sangrar, hasta en periodos de descanso y en casos extremos la inflamación y enrojecimiento causado por el eccema puede irradiar suficiente calor que provoca dificultades en el niño para regular su temperatura normal.

Manifestaciones autoinmunes: Uno de los mayores inconvenientes que se han dado en pacientes bebés o como en adultos que ya han sido diagnosticados con WAS y que se observa en el seguimiento que se realiza, es la gran incidencia de síntomas autoinmune, presentándose problemas de tolerancia del sistema autoinmune del mismo paciente lo que demuestra una desregularización de este sistema, al ser las células sanguíneas e inmunes afectadas por las mutaciones. La vasculitis suele ser una de las manifestaciones autoinmunes más frecuentes que se han observado en pacientes de WAS, este síntoma se suele acompañar a fiebre y erupciones cutáneas en las extremidades, las cuales impiden posterior a actividad física. Otro trastorno es la anemia hemolítica causada por la destrucción de células sanguíneas causada por los anticuerpos, esto por problemas de tolerancia, se presenta el mismo problema con células como las plaquetas que al ser afectadas por anticuerpos suelen causar PTI o púrpura trombocitopénica idiopática, esto es una de las principales dificultades para el diagnóstico, ya que el WAS puede ser mal diagnosticado como PTI.

Tumores: no siempre se presentan, pero en casos extremos, o en adolescentes y adultos, se pueden presentar tumoraciones o gliomas que se asocian a la unión WIP.

Tratamiento

Existe una variedad de tratamientos, sin embargo, la mayoría representan un gasto económico fuerte para los familiares, dentro de estos tratamientos

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

encontramos los normalmente los tratamientos suelen ser del tipo de apoyo e inmunización, entre estos encontramos la gammaglobulina intravenosa, corticosteroides, transfusiones, antibióticos profilácticos y esplenectomía, preparaciones de inmunoglobulina humana para administración intravenosa o subcutánea son la piedra angular del tratamiento en estos pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia primaria que afectan el sistema inmune humoral.(14)

También se emplea la esplenectomía como tratamiento terapéutico, principalmente cuando la trombocitopenia y la citometría de las plaquetas se encuentran en niveles serios que pueden generar hemorragia, ya que un 20% de pacientes tienen como causa de mortalidad y mortandad las hemorragias subdurales, y la esplenectomía evita la muerte acelerada de estas plaquetas con fallas en el citoesqueleto.(4)

Debemos de tener en cuenta que cada uno de estos tratamientos busca minimizar algunas de las manifestaciones indicadas, y que el seleccionado depende en gran parte de la gravedad de dichas manifestaciones.

Hasta ahora uno de los tratamientos considerados curativos es el trasplante de médula ósea, que ha sido la única vía de reconstitución funcional permanente, principalmente aquellos trasplantes que tienen como donante a un familiar cercano, y que son realizados en los primeros años de vida del paciente aseguran un mejoramiento en la calidad de vida así como el incremento del pronóstico de vida. En el caso de no encontrarse donantes se emplean el trasplante de genético de las mismas células del paciente ya corregidas, que se obtiene de sangre periférica inmunizada o directamente de la médula ósea del paciente, a estas células se les agrega vectores gamma-retrovirales con LTR intactos en la actualidad se da un nuevo tipo de vectores los lentivirales (VLs) que derivan del virus de inmunodeficiencia humana VIH , que contrario a lo que se pensaría han demostrado ser sistemas integrativos siendo más seguros cuando se ha desnaturalizado de forma correcta la cadena genética del virus .

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

Una de las ventajas de los VLs suele ser que son fáciles de concentrar y estables, presentando un amplio tropismo capaces de infectar células en división o células quiescentes, VLs inactivos muestran una expresión de WASP bajo diferentes promotores, como el promotor proximal.(15–17)

METODOLOGÍA

El registro de información para el desarrollo de esta revisión bibliográfica se realizó a base de los parámetros descritos por el P-PRISMA check list, que marca la estructura funcional de un artículo basado en la recolección de datos por medio de plataformas informáticas y bibliográficas. Esta revisión se maneja en un marco explicativo, que busca mejorar la información existente sobre el Síndrome de Wisckott-Aldrich en países latinoamericanos, con especial relevancia Ecuador(18). Para la selección de material bibliográfico se realizó una búsqueda inicial el motor de búsqueda por internet Google académico, donde se tomaba en consideración artículos científicos, libros, tesis y reportes relacionados al tema, encontrándose los artículos en su mayoría, en plataformas científicas como Elsevier, PubMed y Journal Guide, mientras que las tesis encontradas pertenecieron a tesis del tipo doctoral de la Universidad de Granada, que despejan las interrogantes más relevantes sobre el WAS a nivel molecular y genético. Por último, los libros y reportes se ven íntimamente relacionados a organizaciones que están destinadas al estudio y seguimiento de enfermedades raras o de inmunodeficiencias.

Resultado

Año	Artículo	
	n	%
2007	1	5,5
2011	3	16,6
2012	1	5,5
2013	1	5,5
2015	4	22,22
2016	3	16,6
2017	3	16,6

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

2018	1	5,5
2019	1	5,5
Total	18	100

En cuanto a los años de publicación de los estudios, principalmente los relacionados a estudios de casos en Latinoamérica, van desde el año 2011 hasta del 2018, estos más utilizados para dar características relevantes relacionadas a la misma enfermedad, mientras que los artículos más actuales son aquellos que están relacionados directamente con las nuevas formas de tratamiento que existen y los avances que se han realizado en los mismo(19), la literatura más antigua o inferior al 2011 es aquella que proporciona información descriptiva sobre la enfermedad, tanto fisiológica como molecular y genética sobre la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Dentro de la practica medica se pueden detectar un sin número de enfermedades, las cuales dependerán de la gran pericia del médico para lograr diferenciarlas de aquellas enfermedades o síntomas concomitantes, en el caso de las inmunodeficiencias el trabajo del médico para lograr observar síntomas es uno de los factores decisivos a la hora de que el tratamiento brindado sea el indicado y oportuno.

Sin embargo, el medico puede encontrarse con un serio problema como es el de ignorar ciertos síndromes, ya sea por el desconocimiento del mismo médico, como por la falta de investigación y estudios de caso que se pueden palpar en algunos países, al punto de que las inmunodeficiencias no sean llevadas en registros estadísticos por lo que daría el sesgo investigativo de que dichas enfermedades no se encuentran en estos países.

El interés del médico será fundamentar al momento de ampliar dicha información que se convierta en un apoyo para el sistema de salud. En el caso de las inmunodeficiencias, en especial el Síndrome de Wiskott-Aldrich el visibilizarlo

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

forma parte crucial para que el sistema de salud sea actualizado y permita el acceso a los diversos tratamientos que ayudan a minimizar síntomas y a los protocolos de estudio para un tratamiento terapéutico.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Blancas L, Escamilla C, Yamazaki M. Síndrome De Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Alerg México*. 2011;58(4):213–8.
2. Ariga T. Wiskott-Aldrich Syndrome; An X-Linked Primary Immunodeficiency Disease with Unique and Characteristic Features. *Allergol Int [Internet]*. 2012 Jan 1 [cited 2019 Jan 20];61(2):183–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893015302124>
3. Zaldívar G. Caracterización molecular de pacientes con e síndrome de Wiskott-Aldrich y reconstitución funcional con inhibidores de la calpaína y el proteasoma [Internet]. Universidad de Granada ; 2009 [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://hera.ugr.es/tesisugr/18197942.pdf>
4. Cleland SY, Siegel RM, Williams R, Flügel A, Just W. Wiskott-Aldrich Syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases. 2011 [cited 2018 Nov 21]; Available from: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1016/j.febslet.2011.10.031>
5. Sánchez A, Martín F. Síndrome de Wiskott-Aldrich: Modelos celulares humanos para estudios preclínicos de vectores lentivirales para terapia genética [Internet]. Universidad de Granada; 2017. Available from: <http://hdl.handle.net/10481/45266>
6. Mount Sinai. Mount Sinai expert guides: Allergy and clinical Immunology. John Wiley. Sampson H, editor. John Wiley and Son; 2015.
7. GEISER, IntraMed. Guía de recursos en enfermedades raras [Internet]. Buenos Aires; 2011. Available from: http://www.nobleseguros.com/ARTICULOS_SEGURIDAD_DEL_PACIENTE/40.pdf
8. Sánchez Gilabert A. Síndrome de Wiskott - Aldrich: Modelos celulares humanos para estudios preclínicos de vectores lentivirales para terapia génica. 2017 Feb 17 [cited 2018 Nov 21]; Available from:

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

<http://digibug.ugr.es/handle/10481/45266>

9. Koldej R, Carney G, Weilgosz M, Zhou S, Zhan J, Sorrentino B. The Comparison of Various Promoters for Wiskott Aldrich Syndrome Gene Therapy Using Insulated Lentiviral Vectors. *Hum Gene Ther Clin Dev* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Nov 22];24(2):77–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616368289>
10. Anton I. Identifican la proteína WIP, clave en la progresión de los tumores - El médico interactivo : El médico interactivo [Internet]. *El medico interactivo*. 2016 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <http://elmedicointeractivo.com/identifican-proteina-wip-clave-progresion-tumores-20161219154546107964/>
11. Sociedad Argentina de Hematología. Hematología: Volumen 20 - Número Educativo - XII Congreso Argentino de ... - Sociedad Argentina de Hematología - Google Libros [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 21]. 334 p. Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=lang_es&id=3AsnDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA116&dq=wiskott+aldrich&ots=uC7evJfC5s&sig=5N3lrVL4dZGrsYHPoxP3s-t7SUQ#v=onepage&q=wiskott+aldrich&f=false
12. Sociedad Española de Terapia Génica y Celular. Proteína WAS y sus mutaciones [Internet]. *Wiskott-Aldrich Syndrome*. 2016 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://wiskottaldrichsyndrome.weebly.com/wasp-prot.html>
13. Jaime C, Cañarte J, Moreira R, Lucas EI. Factores de riesgo asociado a enfermedades alérgicas en la población infantil de Manta. Primera. Manta: Casa editora del pozo; 2018.
14. Mayorga AJ, Martínez R, Notarangelo LD, Pai S, Mayorga LF, Juan M, et al. Síndrome de wiskott-aldrich. dificultades diagnósticas y terapéuticas de un paciente con inmunodeficiencia primaria. *Rev médica Honduras*. 2017;85(1–2):27–9.
15. Castiello MC, Scaramuzza S, Pala F, Ferrua F, Uva P, Brigida I, et al. B-cell reconstitution after lentiviral vector-mediated gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Nov 21];136(3):692-702.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792466>
16. Miskin J, Gurruchaga J, Fenelon G, Boulet S, Jan C, Bonvento G, et al. Gene Therapy with Lentiviral Vector Transduced CD34+ Cells for the

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

Treatment of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Mol Ther* [Internet]. 2011;19:S231. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616371775>

17. Jiménez RO, Sánchez GI, Matínez ME, Hernández MC. Regeneración celular utilizando el virus de inmunodeficiencia humana en el tratamiento de dos enfermedades genéticas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2006;44(1):1–14.
18. Cañarte Alcívar J, Marín Tello C, Rivera Chavez L, Fernandez Sanchez P, Huerta Vicuña R. El conocimiento en el sistema de salud. *CienciaDigital* [Internet]. 5may2019 [citado 10may2019];3(2):508-1. Available from: <http://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/447>
19. Cañarte Alcívar J, Anzules Guerra J, Uscocovich Alcívar A, Bravo Mendoza M, Zambrano Mera S, Bello Mendoza V, Vazquez Y. Importancia de la inmunología como ciencia. *CienciaDigital* [Internet]. 1jul.2018 [citado 01may2019];2(3):28-9. Available from: <http://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/135>

REFERENCES CONSULTED

1. Blancas L, Escamilla C, Yamazaki M. Wiskott-Aldrich Syndrome; updated review. *Alerg Mexico* 2011; 58 (4): 213–8.
2. Ariga T. Wiskott-Aldrich Syndrome; An X-Linked Primary Immunodeficiency Disease with Unique and Characteristic Features. *Allergol Int* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2019 Jan 20]; 61 (2): 183–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893015302124>
3. Zaldívar G. Molecular characterization of patients with Wiskott-Aldrich syndrome and functional reconstitution with calpain and proteasome inhibitors [Internet]. University of Granada ; 2009 [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://hera.ugr.es/tesisugr/18197942.pdf>
4. Cleland SY, Siegel RM, Williams R, Flügel A, Just W. Wiskott-Aldrich Syndrome at the nexus of autoimmune and primary immunodeficiency diseases. 2011 [cited 2018 Nov 21]; Available from: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1016/j.febslet.2011.10.031>

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

5. Sánchez A, Martín F. Wiskott-Aldrich syndrome: Human cell models for preclinical studies of lentiviral vectors for gene therapy [Internet]. University of Granada; 2017. Available from: <http://hdl.handle.net/10481/45266>
6. Mount Sinai. Mount Sinai expert guides: Allergy and clinical Immunology. John Wiley Sampson H, editor. John Wiley and Son; 2015
7. GEISER, IntraMed. Resource guide in rare diseases [Internet]. Buenos Aires; 2011. Available from: http://www.nobleseguros.com/ARTICULOS_SEGURIDAD_DEL_PACIENTE/40.pdf
8. Sánchez Gilabert A. Wiskott - Aldrich syndrome: Human cell models for preclinical studies of lentiviral vectors for gene therapy. 2017 Feb 17 [cited 2018 Nov 21]; Available from: <http://digibug.ugr.es/handle/10481/45266>
9. Koldej R, Carney G, Weilgosz M, Zhou S, Zhan J, Sorrentino B. The Comparison of Various Promoters for Wiskott Aldrich Syndrome Gene Therapy Using Insulated Lentiviral Vectors. Hum Gene Ther Clin Dev [Internet]. 2013 May 1 [cited 2018 Nov 22]; 24 (2): 77–85. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616368289>
10. Anton I. Identify the WIP protein, key in the progression of tumors - The interactive doctor: The interactive doctor [Internet]. The interactive doctor. 2016 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <http://elmedicointeractivo.com/identificar-proteina-wip-clave-progresion-tumores-20161219154546107964/>
11. Argentine Society of Hematology. Hematology: Volume 20 - Educational Number - XII Argentine Congress of ... - Argentine Society of Hematology - Google Books [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 21]. 334 p. Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=lang_en&id=3AsnDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA116&dq=wiskott+aldrich&ots=uC7evJfC5s&sig=5N3lrVL4dZGrS YHPoxP3q-disk=====
12. Spanish Society of Gene and Cell Therapy. WAS protein and its mutations [Internet]. Wiskott-Aldrich Syndrome. 2016 [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://wiskottaldrichsyndrome.weebly.com/wasp-prot.html>
13. Jaime C, Cañarte J, Moreira R, Lucas El. Risk factors associated with allergic diseases in the infant population of Manta. First. Blanket: Publishing house of the well; 2018.

Odalís Delgado-Palacios; Hillary Cadeño-Ampuero; Cristhian Marín-Tello; Leiver Rivera-Chavez; Karina Moreira-Alava;
Jorge Cañarte-Alcívar

14. Mayorga AJ, Martínez R, Notarangelo LD, Pai S, Mayorga LF, Juan M, et al. Wiskott-aldrich syndrome. diagnostic and therapeutic difficulties of a patient with primary immunodeficiency. *Medical Rev Honduras*. 2017; 85 (1–2): 27–9.
15. Castiello MC, Scaramuzza S, Pala F, Ferrua F, Grape P, Brigida I, et al. B-cell reconstitution after lentiviral vector – mediated gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2015 Sep [cited 2018 Nov 21]; 136 (3): 692-702.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792466>
16. Miskin J, Gurruchaga J, Fenelon G, Boulet S, Jan C, Bonvento G, et al. Gene Therapy with Lentiviral Vector Transduced CD34 + Cells for the Treatment of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Mol Ther [Internet]*. 2011; 19: S231. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001616371775>
17. Jiménez RO, Sánchez GI, Matínez ME, Hernández MC. Cellular regeneration using the human immunodeficiency virus in the treatment of two genetic diseases. *Cuban Rev Hig Epidemiol*. 2006; 44 (1): 1–14.
18. Cañarte Alcívar J, Marín Tello C, Rivera Chavez L, Fernandez Sanchez P, Huerta Vicuña R. Knowledge in the health system. *Digital Science [Internet]*. 5May2019 [cited 10May2019]; 3 (2): 508-1. Available from: <http://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/447>
19. Cañarte Alcívar J, Anzules Guerra J, Uscocovich Alcívar A, Bravo Mendoza M, Zambrano Mera S, Bello Mendoza V, Vazquez Y. Importance of immunology as a science. *Digital Science [Internet]*. 1Jul. 2018 [cited 01May2019]; 2 (3): 28-9. Available from: <http://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/CienciaDigital/article/view/135>