

## *Síndrome de Aldrich*

### *Presentación de dos casos*

Por la Dra. EVA G. DE SVARCH(\*) y el Dr. E. DE LA TORRE MONTEJO(\*\*)

Desde la descripción original de *Wiskott* en 1937 y la de *Aldrich* en 1954<sup>1</sup> suman 51 los casos reportados hasta la actualidad.<sup>16</sup>

La afección, si bien poco frecuente, es de gran interés fisiopatogénico. Todos los casos descritos son en niños de raza blanca a excepción de una familia de la raza negra con 6 varones afectados.<sup>15</sup>

#### HISTORIA CLÍNICA — CASO I.

##### *Primer ingreso.*

F. L. A., varón de 5 años de edad, ingresó en el Hospital Provincial Infantil "William Soler" en enero de 1965 por tos y fiebre.

A. P. F., un hermano muerto a los 3 días de nacido, otro hermano ingresó posteriormente en el mismo Hospital con cuadro similar (caso 2).

A. P. P., el niño permaneció ingresado los 8 primeros meses de vida por neumopatía. Supuración ótica desde el año de edad. No hay datos en cuanto al momento de aparición de las manifestaciones hemorrágicas, éstas fueron notadas por primera vez durante su per-

manencia en la sala. No hay historia de eczema.

*Examen físico:* se trata de un niño con retraso pondostatural que presenta como datos importantes al examen físico: palidez cutáneomucosa, manifestaciones purpúricas, lesiones de piodermitis, uñas en vidrio de reloj, supuración ótica bilateral, tiraje subcostal, submatidez en hemitórax derecho, estertores subcrepitantes en ambas bases, soplo sistólico grado 2/6 en punta y estrabismo. No existe hepato ni esplenomegalia.

*Evolución:* Fue tratado con múltiples antibióticos, prednisona y plasma rico en plaquetas. Los esteroides mejoraron algo las manifestaciones hemorrágicas, pero nunca modificaron la cifra de plaquetas. Se resolvieron las lesiones pulmonares manteniéndose la supuración ótica. Fue dado de alta después de 7 meses.

##### *Exámenes de Laboratorio.*

Hemoglobina: 9.5 gr. %

Hematocrito: 35%

Leucocitos: 9.500/mm c

Stabs: 1%

Segmentados: 34%

Eosinófilos: 16%

Linfocitos: 49%

Eritrosedimentación: 60 mm en la primera hora.

(\*) Auxiliar del Servicio de Hematología del Hospital Provincial Infantil "William Soler", Reparto Altabana, Habana, Cuba.

(\*\*) Profesor Auxiliar de Pediatría, Director del Dpto. de Hematología del Hospital Provincial Infantil "William Soler", Reparto Altabana, Habana, Cuba.

*Examen bacteriológico del exudado ótico.* Proteus mirabilis y Pseudomona aeruginosa.

*Heces fecales:* Tricocéfalos, Ascaris y Giardias.

*Plaquetas:* siempre alrededor de 10,000 por mmc (Método de Brecher).

*Electroforesis de proteínas:*

Proteínas totales:	7.5 gr. %
Albúmina: . . . . .	2.82 gr. %
Alfa 1: . . . . .	0.32 gr. %
Alfa 2: . . . . .	0.58 gr. %
Beta: . . . . .	1.05 gr. %
Gamma: . . . . .	2.73 gr. %

*Conclusiones:* Hipoalbuminemia e hiper-gammaglobulinemia.

*Radiografía de tórax:* lesiones bronconeumónicas, neumatocelos, derrame pleural marginal.

*Radiografía de mastoides:* mastoiditis bilateral.

*Medulograma:* Se encontró integridad del sistema megacariopoyético y evidencias de déficit doble de hierro y ácido fólico o vitamina B-12.

*Segundo ingreso.*

Reingresó en enero de 1966 a la edad de 7 años por tos, fiebre y ulceración corneal de ojo izquierdo.

Por referencias familiares, el intervalo entre ambos ingresos transcurrió sin graves problemas, persistiendo moderada supuración ótica.

La afección ocular comenzó a mediados de octubre de 1965 con dolor y opacificación de la córnea.

En esta ocasión se encuentran como datos positivos al examen físico: retraso pondostatural, estado general malo, palidez cutáneomucosa, manifestacio-

nes purpúricas, "pectus carinatus", tos húmeda, submatidez y disminución de murmullo vascular en bases pulmonares, estertores subcrepitantes a ese nivel, úlcera corneal y hernia del iris en ojo izquierdo, secreción ótica purulenta bilateral.

*Evolución:* La afección pulmonar, al comienzo bronconeumonía difusa, evolucionó hacia una neumopatía crónica.

La otitis se mantuvo durante todo el periodo de hospitalización con cortas remisiones. Durante una de ellas la imagen otoscópica mostró perforaciones timpánicas amplias en ambos oídos.

En febrero de 1966 hubo que practicar mastoidectomía derecha.

Además de la úlcera corneal con hernia del iris, tratada quirúrgicamente, hacia fines de febrero de 1966 se produjo úlcera corneal y uveítis en el ojo derecho lo que llevó al enfermo a la pérdida casi completa de la visión.

Las manifestaciones hemorrágicas, fundamentalmente petequias y equimosis de poca magnitud al ingreso, sufrieron exacerbaciones periódicas. Por la caída de un diente temporario, presentó hemorragia.

En marzo padeció de varicela presentando las vesículas carácter hemorrágico. Hubo profunda alteración del estado general, convulsiones tónicoclónicas generalizadas sin alteraciones del líquido cefalorraquídeo, radiografía de cráneo ni electroencefalograma. En esos momentos estaba bajo tratamiento corticoesteroideo. El cuadro convulsivo no se repitió y la varicela evolucionó normalmente hacia la curación.

Durante la permanencia en el Hospital presentó pielonefritis que curó con tratamiento antibiótico.

Después de 8 meses de hospitalización pudo ser dado de alta.

### Exámenes de Laboratorio.

Hemoglobina: 12.7 gr. %  
Hematocrito: 42%  
Leucocitos: 7,500 por mm c  
Segmentados: 38%  
Eosinófilos: 8%  
Monocitos: 5%  
Linfocitos: 49%

Eritrosedimentación: 43 mm en la primera hora.

El recuento de plaquetas osciló siempre alrededor de 10,000 mm c

Título de aglutininas anti B: 1/2 Grupo sanguíneo A R h +

#### Electroforesis por proteínas:

Proteínas totales: 7.7 gr. %  
Albúmina: . . . . . 3.94 gr. %  
Alfa 1: . . . . . 0.42 gr. %  
Alfa 2: . . . . . 0.79 gr. %  
Beta: . . . . . 0.95 gr. %  
Gamma: . . . . . 1.64 gr. %

**Conclusiones:** Discreta hipergammaglobulinemia.

### Caso II.

R. L. A., varón de 2 años de edad, ingresa en marzo de 1966 por anemia.

A. P. P., Historia de eczema y otitis desde 6 meses antes.

**Examen físico:** Escaso desarrollo pondostatural, mal estado general, lesiones eczematosas de ambos pabellones auriculares y regiones retroauriculares, piel y mucosas pálidas, petequias diseminadas, punta de bazo palpable, secreción ótica purulenta, fétida, bilateral. Otoscopia: Otitis media supurada.

**Evolución:** Durante su permanencia en la sala se constató la presencia de deposiciones sanguinolentas. También se descubrió un poliparasitismo responsable en gran parte de la anemia.

Durante los 7 meses de ingreso evolucionó con remisiones y exacerbaciones periódicas de su cuadro clínico, destacándose que el tratamiento con prednisona mejoraba las manifestaciones hemorrágicas, fundamentalmente la enterorragia.

Presentó un episodio bronconeumónico que evolucionó favorablemente mostrando en las radiografías lesiones parahiliares y en ambas bases.

Después del tratamiento con transfusiones de sangre, plasma rico en plaquetas, antibióticos, corticoesteroides, ácido fólico, gluconato ferroso y tratamiento antiparasitario, estuvo en condiciones de abandonar el Hospital, habiendo curado la anemia.

### Exámenes de Laboratorio:

Hemoglobina: 5.5 grs. %  
Leucocitos: 12,200 mm c  
Segmentados: 52%  
Eosinófilos: 16%  
Linfocitos: 28%  
Monocitos: 4%  
Eritrosedimentación: 52 mm en la primera hora.  
V.C.M.: 82 micrones cúbicos  
HB.C.M.: 18 gamma gamma  
C. Hb. C.M.: 25%  
Reticulocitos: 4.8%  
Hierro sérico: 30 microgramos %

#### Electroforesis por proteínas:

Proteínas totales: 7.7 gr. %  
Albúmina: . . . . . 2.34 gr. %  
Alfa 1: . . . . . 0.46 gr. %  
Alfa 2: . . . . . 1.23 gr. %  
Beta: . . . . . 1.05 gr. %  
Gamma: . . . . . 2.62 gr. %

**Conclusiones:** hipoalbuminemia. Aumento de las fracciones alfa 2 y gamma.

**Inmunoelectroforesis:** Se observa aumento de la fracción 7 S gammaglobulina.

**Medulograma:** Estado trombocitopénico con integridad del sistema megacariopoyético. Déficit doble de hierro y ácido fólico. Aumento del porcentaje de eosinófilos.

**Coagulograma:** Estado trombocitopénico.

**Plaquetas:** siempre alrededor de 10.000 mm c. (Método de Brecher).

**Título de anticuerpos consecutivo a la vacunación antipoliomielítica:** 1/10 a los 3 polio virus (respuesta normal).

**Título de aglutininas anti B:** 1/64 (Grupo sanguíneo: A R h +)

**Radiografía de huesos largos.** osteoporosis.

**Radiografía de mastoides:** opacidad y retracción de las celdas mastoideas.

**Exudado ótico:** *Proteus mirabilis* y *pseudomona aeruginosa*.

**Heces fecales:** *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Tricocéfalos*, *Ameba histolítica*.

#### COMENTARIOS

La enfermedad comienza habitualmente en el período de la lactancia<sup>10,11</sup> pudiendo aún presentarse en el período neonatal donde suele existir un síndrome hemorrágico, fundamentalmente melena.<sup>8</sup>

La trombocitopenia puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.<sup>12</sup>

La tendencia a las infecciones, el eczema así como el carácter recesivo ligado al sexo completan el cuadro clínico.<sup>2</sup>

Es interesante hacer notar que de nuestros 2 casos sólo uno presentó eczema que apareció al año y medio de edad aproximadamente.

Las infecciones pueden tener localización y severidad variables, pero en

los casos descriptos hasta ahora hay un particular predominio de otitis media.

En el primer caso que relatamos, las infecciones, que comenzaron precozmente, dominaron toda la historia de la enfermedad y fueron fundamentalmente de tipo bronconeumónico llegando a la formación de neumatoceles. Se destaca en este caso la grave infección ocular que condujo al enfermo a la pérdida casi completa de la visión. Las manifestaciones hemorrágicas, aunque frecuentes, nunca comprometieron la vida del paciente. Una infección viral, varicela, se comportó de manera particularmente grave, adoptando un carácter hemorrágico con toma severa del estado general. Aunque el carácter hemorrágico podría atribuirse a la trombocitopenia, la gravedad de las infecciones virales ha sido descrita en la literatura, *St. Geme* y colaboradores describen 3 casos que presentaron gingivostomatitis herpética, 2 de los cuales, de 3 y 4 años, fallecieron por diseminación visceral y cutánea de las lesiones herpéticas, accidente no frecuente, a esta edad.<sup>14</sup> También se cita en la literatura un caso que falleció por neumonía a células gigantes encontrándose en la autopsia el infiltrado característico en ganglios, bazo y médula ósea y cuerpos de inclusión citomegálica en los riñones, hígado, suprarrenales y glándula pituitaria.<sup>12</sup>

El segundo caso muestra como un dato de gran interés, el comienzo relativamente tardío de la enfermedad también reportado en otros trabajos.<sup>2</sup> Como puede verse en la historia clínica, el niño fue traído a la edad de dos años al Hospital por anemia haciéndose evidentes las manifestaciones hemorrágicas después de su ingreso.

El paciente presentó todo el cortejo sintomático de la enfermedad incluyen-

do enterorragia y eczema. Las infecciones fueron menos severas que en su hermano.

Cuando el cuadro clínico está completo, el diagnóstico diferencial plantea pocas dificultades aunque en el lactante puede tener cierta similitud con la enfermedad Letterer Siwe. La ausencia de carácter familiar, la tipicidad de las lesiones hemorrágicas, la hepatoesplenomegalia y las lesiones óseas, si están presentes, son datos que orientarán hacia un diagnóstico preciso. En las formas típicas el diagnóstico diferencial con la púrpura trombocitopénica idiopática no debe presentar dificultades, éste es de gran importancia por el pronóstico esencialmente diferente de ambas entidades ya que en el síndrome de Aldrich la mayor parte de los casos fallecen antes de los tres años aunque hay casos reportados que sobrevivieron hasta los 8<sup>2</sup> y 9 años.<sup>4</sup> Algunos pacientes que no pueden conceptuarse exactamente como portadores del síndrome sino como formas frustres pueden llegar hasta la edad adulta y aún curar.<sup>16</sup>

La causa más frecuente de muerte es la infección,<sup>14</sup> una tercera parte de los casos fallecen por hemorragia.<sup>5</sup>

El tratamiento es poco efectivo. Los corticoesteroides mejoran las manifestaciones hemorrágicas aunque no elevan el número de plaquetas.<sup>6</sup> En el paciente 2 las manifestaciones hemorrágicas, particularmente la enterorragia mejoraron con el tratamiento esteroideo no modificándose el número de plaquetas.

Una vez hecho el diagnóstico, la esplenectomía está formalmente contraindicada por haberse reportado muchos casos de muerte por infección y hemorragia suprarrenal.<sup>6,7</sup>

El eczema y la enterorragia responden en ocasiones a cambios dietéticos.

*Root* y colaboradores informan sobre la presencia de anticuerpos específicos contra la leche de vaca.<sup>12</sup> También *Wolff* considera que en muchos de estos niños la etiología del eczema sea alergia a componentes de la leche de vaca, encontrándose tests cutáneos positivos no sólo a la leche sino al huevo, trigo y otros alimentos. La eosinofilia, presente en casi todos los pacientes es otro dato a favor de la patogenia alérgica.<sup>17</sup> En nuestros casos la eosinofilia no es de fácil interpretación debido al parasitismo intestinal coexistente.

La fisiopatología de las infecciones a repetición fue estudiada por *Krivit* y *Good*. En realidad, la susceptibilidad a las infecciones no ha podido ser explicada aún. Existen cifras normales o elevadas de gammaglobulina, la inmunoelectroforesis no muestra alteración aunque últimamente *Midulla* y también *Vestermark* y colaboradores, encuentran ausencia de Ig. M en algunos enfermos.<sup>15</sup> La migración y fagocitosis de los leucocitos son normales; también es normal la respuesta al estímulo antigénico; solamente los títulos de isoaglutininas anti A y anti B están disminuidos.<sup>8</sup> En sólo uno de nuestros pacientes estaba bajo el título de isoaglutininas.

Ambos presentaron hipoalbuminemia en relación seguramente a su mal estado de nutrición e hipergammaglobulinemia, posiblemente secundaria a los procesos infecciosos crónicos. En uno de ellos se investigaron los anticuerpos antipoliomielíticos dando un título normal.

*Cooper* señaló un defecto en el desarrollo de la hipersensibilidad retardada y linfopenia.

En algunos casos se encontró trastornos en el metabolismo de los aminoácidos. La cromatografía mostró disminución de valina, alanina y leucina: la

administración de estos aminoácidos no mejoró el cuadro. Según el mismo autor existiría un error innato del metabolismo.<sup>5</sup>

Algunos investigadores señalan cifras bajas de properdina<sup>10</sup> mientras que para otros éstas son normales.

*St. Geme* y colaboradores estudiando infecciones por virus herpético se refieren a probable alteración celular genética de la producción de Interferon, lo que condicionaría la replicación continua de este virus.<sup>11</sup>

Respecto a la trombocitopenia, tampoco hay claridad en los mecanismos fisiopatogénicos que la producen. Se demostró que la supervivencia de las plaquetas es normal.<sup>9</sup> Posiblemente exista una alteración primaria de los mecanismos formadores de plaquetas (trombocitopoyesis inefectiva), ya que en médula el sistema mecaripoyético es normal.<sup>2</sup>

*Chaptal* y colaboradores reportaron un caso de un niño de 9 años en el que se hizo el diagnóstico de síndrome de Aldrich a los 5 y que falleció por timosarcoma; planteándose entonces la susceptibilidad de estos enfermos a ciertas formas de cáncer.<sup>3</sup> *Krivit* señaló 7 casos complicados con sarcoma de intestino, timo y cerebro. Esto vincularía el síndrome de Aldrich a los síndromes de carencia de inmunoglobulinas en los que existe predisposición a tumores e infecciones bacterianas.

Hasta hace pocos meses en que examinamos por última vez a nuestros pacientes éstos se mantenían relativamente bien, aunque el menor de ellos tenía lesiones eczematosas severas impetiginizadas. Durante todo el tiempo mantuvieron infecciones repetidas predominando la otitis media. Actualmente son atendidos en un Hospital de una localidad del interior del país, donde residen.

## RESUMEN

Se presentan los dos primeros casos de síndrome de Aldrich descritos en Cuba.

Uno de ellos presentó en el curso de la evolución grave infección ocular con pérdida casi completa de la visión. El otro tuvo un comienzo tardío de la afección, en éste el uso de los corticoesteroides mejoró las manifestaciones hemorrágicas sin modificar la cifra de plaquetas.

Se hacen algunas consideraciones diagnósticas, fisiopatológicas y terapéuticas.

## SUMMARY

The first two cases of Aldrich's syndrome to be described in Cuba have been presented.

One presented a serious eye infection with almost complete loss of vision during the course of the disease; the other in whom the disease appeared late, steroid therapy improved hemorrhagic manifestations without modifying the number of platelets.

Some considerations on diagnosis, pathophysiology and treatment have been made.

## RESUME

On y présente les deux premier cas de syndrome d'Aldrich décrits à Cuba.

L'un d'eux a présenté une grave infection oculaire au cours de l'évolution de la maladie avec perte presque totale de la vision. L'autre, chez lequel la maladie a eu un commencement tardif, la thérapie avec des stéroïdes cortico-surrénales a soulagé les manifestations hémorragique sans modifier la chiffre des plaquettes.

On y fait quelques considérations sur le diagnostic, la physiopathologie et le traitement de la maladie mentionnée.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Aldrich, R. A., Steinberg, A. G. and Campbell, D. C.: Pedigree demonstrating sex linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 13: 133, 1954.
- 2.—Baldini, M.: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *The New England Journal of Medicine*. 274: 1245, 1966.
- 3.—Cassimos, C., Anastasea Vlahou, C., Kattamis, C. and Konavakis, E.: Aldrich's Syndrome (Thrombocytopenia, Eczema and Recurrent Infections). *American Journal of Diseases of Children*. 100: 914, 1960.
- 4.—Chaptal, J., Royer, P., Jean, R., Alagille, D., Bonnet, H., Lagarde, E., Robinet, M., et Rieu, D.: Syndrome de Wiskott-Aldrich avec survie prolongée (9 ans), Evolution mortelle par thymosarcome. *Archives francaises de pédiatrie*. 23: 906, 1966.
- 5.—Cummins, L., Searer, W., Levenson, S., and Geppert, L.: Aldrich syndrome in twins. *A. M. A. Journal of Diseases of Children*. 98: 579, 1959.
- 6.—Hastrup, J., Grahl Madsen: Wiskott Aldrich Syndrome. *Danish-Medical Bulletin*. 12: 99, 1965.
- 7.—Huntley, C. C., and Dees, S. C.: Eczema associated with thrombocytopenic purpura and purulent otitis media. *Pediatrics*. 19: 351, 1957.
- 8.—Krivit, W., and Good, R. A.: Aldrich's syndrome. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*. 97: 137, 1959.
- 9.—Krivit, W., Junis, E., White, J.: Platelet survival studies in Aldrich syndrome. *Pediatrics*. 37: 339, 1966.
- 10.—Marchal, G., Bilsky Paquier, G., Bonnet Gajdos, M., et Samama, M.: Le syndrome D'Aldrich (purpura thrombopénique familiale, eczema, infections récidivantes). *La Presse Medicale*, 71: 2621, 1963.
- 11.—Nelson, W. E.: *Textbook of Pediatrics*, 8th. Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1964.
- 12.—Root, A. W., and Speicher, C. C.: The triad of thrombocytopenia, eczema and recurrent infections (Wiskott Aldrich syndrome) associated with milk antibodies, giant cell pneumonia and cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics*. 31: 444, 1963.
- 13.—Sanchez Villares, E., Martín, M., Carlos Campos, E., y Carlos Campos, A. M.: *Revista española de pediatría*. 19: 603, 1963.
- 14.—St. Geme, J. W., Prince, J. T., Burke, B. A., Good, R. A. and Krivit, W.: Impaired resistance to Herpes simplex virus in Wiskott Aldrich syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 273: 229, 1965.
- 15.—Ungari, S., Ainti, F., y Lacovacci, G.: Aspectos inmunológicos del síndrome de Wiskott-Aldrich. *Actualidad Pediátrica*. 32: 38, 1967.
- 16.—Vestermark, B., and Vestermark, S.: Familial Sex Linked Trombocytopenia. *Acta Paediatrica*. 55: 365, 1964.
- 17.—Wolff, J. A. and Bertucio, M.: Asex linked genetic syndrome in a negro family manifested by trombocytopenia, eczema, bloody diarrhea, recurrent infections, anemia and epistaxis. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*. 95: 74, 1958.

*Ya está impreso*

## EL TERCER TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

*que contiene las tesis:*

### 1. ENTERITIS REGIONAL

*por el Dr. Carlos E. Albert Chacón*

### 2. TUMOR MIXTO DE LA GLANDULA PAROTIDA

*por el Dr. Eduardo García Saiz*

### 3. VALORACION DE LA ANTRECTOMIA CON VAGUECTOMIA EN EL TRATAMIENTO DE LA ULCERA DUODENAL

*por el Dr. Pedro Kiliddjian Dengjian*

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio del ejemplar \$2.00

Este libro está a la venta en las Librerías de 27 y L, Vedado, Habana, "Lalo Carrasco", Hotel Habana Libre, en las principales librerías del interior de la República, y también se puede solicitar por correo a "La Moderna Poesía", Apdo. 605, La Habana, enviando el importe señalado y \$0.25 adicionales para el franqueo certificado.