

## Identificación temprana de síndrome de WHIM. Informe de un caso

### Early detection of WHIM syndrome. A case report.

Ana Paola Macías-Robles,<sup>1</sup> Alberto Tlacuilo-Parra,<sup>2</sup> Adolfo Eduardo Asencio-Gallegos,<sup>3</sup> Beatriz Kazuko de la Herrán-Arita,<sup>4</sup> Saúl O Lugo-Reyes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>2</sup> División de Investigación en Salud.

<sup>3</sup> Residente primer año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica.

<sup>4</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

<sup>5</sup> Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Ana Paola Macías Robles  
paola\_mar@hotmial.com

**Recibido:** 18-01-2023

**Aceptado:** 14-02-2023

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1211

#### ORCID

Ana Paola Macías Robles

0000-0003-1413-6526

Alberto Tlacuilo Parra

0000-0003-0747-7189

Adolfo Eduardo Asencio Gallegos

0000-0003-2748-1345

Beatriz Kazuko de la Herrán Arita

0000-0002-1585-2412

Saúl O Lugo-Reyes

0000-0002-3730-4150

#### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome WHIM corresponde a un error innato de la inmunidad innata e intrínseca, caracterizada por verrugas (*Warts*), hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 4 años, con neutropenia severa y linfopenia de células B desde el nacimiento, sin infecciones severas ni verrugas. El estudio de secuenciación genética informó la variante CXCR4 c.1000C>T (p.Arg334\*), relacionada con el síndrome de WHIM.

**Conclusión:** El diagnóstico de neutropenia severa desde el nacimiento debe incluir la búsqueda de errores innatos de la inmunidad, mediante estudios de secuenciación genética, especialmente en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos.

**Palabras clave:** Neutropenia; células B; inmunidad celular; CXCR4; WHIM.

#### Abstract

**Background:** WHIM syndrome corresponds to an inborn error of innate and intrinsic immunity, characterized by: warts (*Warts*), Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelocatexis, for its acronym in English.

**Case report:** 4-year-old male, with severe neutropenia and B-cell lymphopenia from birth, without severe infections or warts; the panel genetic sequencing study of primary immunodeficiencies with the CXCR4 c.1000C>T (p.Arg334\*) variant, which is associated with WHIM syndrome.

**Conclusion:** The diagnosis of severe neutropenia from birth should include the search for inborn errors of immunity, through genetic sequencing studies, especially in asymptomatic or oligosymptomatic patients.

**Key words:** Neutropenia; B cells; Cellular immunity; CXCR4, WHIM.

## ANTECEDENTES

El síndrome WHIM corresponde a un error innato de la inmunidad, clasificado dentro de los defectos de inmunidad intrínseca e innata (epidermodisplasia verruciforme) de herencia autosómica dominante.<sup>1</sup> Su nombre proviene de las cuatro manifestaciones principales: verrugas (*warts*), hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés. Se origina por mutaciones heterogéneas en la ganancia de función del receptor de quimiocinas CXCR4 (ampliamente expresado en los leucocitos), e influye en la organogénesis y homeostasis del sistema inmunológico. La CXCR4 y su ligando CXCL12 tienen función importante en la defensa de enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes y malignas.<sup>2</sup>

En 1964, Zuelzer describió el primer caso de neutropenia y mielocatexis; sin embargo, la identificación molecular del síndrome ocurrió hasta 2003. Hasta la fecha se han informado más de 100 casos de síndrome de WHIM y en 2022 se publicó una cohorte internacional de 66 pacientes adultos y pediátricos.<sup>3</sup>

En noviembre 2022, el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) informó cinco casos de síndrome de WHIM.<sup>4</sup> La mayoría de los casos se asocian con variantes genéticas autosómicas dominantes que afectan la ganancia de la función C-terminal del receptor de quimiocina, CXCR4. El dominio regulador C-terminal y las mutaciones de WHIM exageran la función normal de CXCR4, lo que causa la retención de neutrófilos y otros derivados de leucocitos en la médula ósea.<sup>5</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen: leucopenia, neutropenia y linfopenia relacionadas con hipogammaglobulinemia, incluso puede haber heterogenicidad en los fenotipos clínicos, con incidencia variable de infecciones recurrentes (respiratorias y cutáneas; enfermedad periodontal; osteomielitis y meningitis), susceptibilidad a infecciones por VPH, defectos cardíacos conotruncales y riesgo incrementado de malignidad, especialmente asociado con linfoproliferación por infecciones debidas al virus Epstein-Barr o virus del papiloma humano (VPH).<sup>3</sup>

Las complicaciones tardías de la enfermedad se caracterizan por bronquiectasias, pérdida auditiva y cáncer, que

pueden prevenirse mediante la intervención, el diagnóstico e implementación de tratamiento tempranos.<sup>6</sup>

Hasta el momento no existe un tratamiento de referencia para el síndrome de WHIM. Los protocolos se enfocan en mitigar los defectos hematológicos y los síntomas clínicos asociados con la enfermedad. Puede administrarse inmunoglobulina sustitutiva y factor estimulante de colonias de granulocitos. No se ha demostrado que los agentes farmacológicos prevengan el desarrollo de verrugas. Puede aplicarse la vacuna contra VPH a cualquier edad, y las verrugas pueden tratarse con terapia tópica destructiva.<sup>6</sup>

En 2019, McDermott y sus colaboradores publicaron una serie de tres pacientes adultos que recibieron dosis baja de plerixafor (antagonista de CXCR4) durante 19 a 52 meses con adecuados resultados. Los autores concluyen que se requieren estudios controlados con mayor cantidad de pacientes para confirmar la eficacia y seguridad de plerixafor; sin embargo, supone un gran reto debido a la rareza de la enfermedad.<sup>7</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 4 años, originario de Guadalajara, Jalisco, de madre sana y padre con antecedente de verrugas en el cuello; una hermana sana, sin consanguinidad ni endogamia; sin antecedentes de muertes familiares en la infancia temprana, ni de inmunodeficiencia. Nació de un embarazo con adecuado control prenatal, por parto, con ruptura de membranas de 12 horas de evolución; Capurro de 40 semanas de gestación; peso: 3800 g; Apgar: 9/9, SA: 0. El primer día de vida manifestó fiebre; se estableció el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Recibió tratamiento con antibióticos por vía intravenosa, con ampicilina y amikacina. El hemocultivo reportó el aislamiento de *S. hominis*, por lo que se inicia tratamiento con vancomicina. Permaneció hospitalizado durante tres semanas, para recibir tratamiento antimicrobiano, identificándose la neutropenia.

## Hospitalizaciones

Adicional a la hospitalización antes referida, a los 9 meses de edad tuvo otitis media aguda, por lo que se indicó ciprofloxacino IV, además de tratamiento antimicrobiano por vía oral, con lo que se observó curación

de la otitis. A los 13 meses de edad manifestó neumonía por agentes atípicos, y recibió tratamiento ambulatorio con adecuada respuesta. A los 3 años de vida de realizó orquidopexia sin complicaciones.

Puesto que el paciente tuvo neutropenia desde el nacimiento, sin manifestación de infecciones graves, se solicitaron estudios de laboratorio que informaron solamente linfopenia de células B y neutropenia severa (< 500) en todas las determinaciones (**Cuadro 1**). El aspirado de médula ósea, a los 3 meses de edad, reportó disminución de la serie granulocítica, sin detención en la maduración de la serie mieloide. Adicionalmente, se llevó a cabo el panel de secuenciación genética para identificar algún error innato de la inmu-

nidad (INVITAE, San Francisco), que reportó la presencia de una variante truncante en *CXCR4* c.1000C>T (p.Arg334\*). Actualmente, el paciente se encuentra estable, sin nuevos procesos infecciosos, en vigilancia y seguimiento por personal del servicio de Inmunología. Hasta el momento no ha requerido tratamiento con filgrastim ni gammaglobulina.

## DISCUSIÓN

En 2022, Geier y sus colaboradores caracterizaron una cohorte internacional de 66 pacientes, con mediana de edad de 5.5 años al momento del diagnóstico.<sup>3</sup> En 2019, Dotta y su grupo reportaron una serie internacional de 18 pacientes, informando un retraso en el diag-

**Cuadro 1.** Resultados de las determinaciones de laboratorio

Fecha	Biometría hemática		
	Leucocitos (5000 - 15500)	Linfocitos (1500 - 7000)	Neutrófilos (1500 - 8000)
12/04/21	1590	860	460
17/05/21	1340	1030	20
06/08/21	1440	1176	125
06/12/21	1300	890	200
11/01/22	1340	900	260
04/03/22	1440	770	340
03/06/22	1680	760	670
06/07/22	1410	1040	150
02/09/22	1360	880	210
28/12/22	2350	1760	330

Fecha	Subpoblación de linfocitos					
	Absolutos (2300 - 5300)	CD3+ (1400 - 3600)	CD4+ (700 - 2000)	CD8+ (500 - 1400)	CD19+/20+ (400 - 1500)	CD16/56+ (100 - 700)
17/05/21	859	873	418	455	47	301
11/01/22	894	457	370	61	42	330
08/08/22	978	677	512	65	59	214
28/12/22	1501	906	714	92	88	459

Fecha	Inmunoglobulinas			
	IgG (468 - 1233)	IgA (23.2 - 116.2)	IgM (0 - 147.4)	IgE (0 - 161)
17/05/21	863	114	127	< 25
11/01/22	864.78	134.40	159.15	13.4
22/06/22	1010.20	187.95	197.73	19.9
08/08/22	863.36	122.64	146.71	9.1
28/12/22	1013	202.65	288.59	10.6

nóstico, que fluctuó entre los 10 a 12 años de edad, con inicio de los síntomas, en promedio, a los  $2.2 \pm 2.6$  años.<sup>5</sup> Si bien en nuestro paciente se identificó neutropenia desde las primeras 48 horas de vida, el diagnóstico preciso se estableció a los 4 años de edad. En la cohorte de Dotta se informan infecciones bacterianas graves en el 78% de los casos,<sup>5</sup> mientras que Geier refiere infecciones durante el primer año de vida en el 50%,<sup>3</sup> principalmente otitis media y neumonía (a los 3 años). Nuestro paciente tuvo sepsis temprana neonatal asociada con ruptura prematura de membranas, además de otitis media a los 9 meses de edad, y neumonía no complicada a los 13 meses de edad. En la serie de Geier se informó neutropenia (98%), linfopenia (88%) e hipogammaglobulinemia (65%),<sup>3</sup> mientras que Dotta refiere neutropenia severa (100%), linfopenia (88%) e hipogammaglobulinemia (58%). El caso aquí expuesto expresó neutropenia severa desde el nacimiento y linfopenia severa de células B; sin embargo, hasta el momento no ha manifestado hipogammaglobulinemia. En la serie de Geier se identificó la mutación en 64 de 66 casos (96%), sobre todo de la variante CXCR4 en el dominio C-terminal,<sup>3</sup> similar a nuestro paciente.

Geier informó verrugas en el 40% de los casos, con una media de edad a su aparición de 14 años, sin referir casos asociados con malignidad por VPH. Por su parte, Dotta informó verrugas en el 61% de los pacientes, con una media de edad a su aparición de 10 años.<sup>5</sup> Hasta el momento nuestro paciente no ha desarrollado verrugas. En cuanto al tratamiento, Dotta sugiere que el 50% de los casos recibió antibióticos profilácticos, 72% G-CSF y 55% inmunoglobulina, mientras que Geier reporta tratamiento en 54 de 66 pacientes (81%), con antibióticos profilácticos en 55.7%, G-CSF en 53.7% y reemplazo con inmunoglobulina en 38.9%. Actualmente, nuestro paciente no ha requerido ningún tratamiento, solo se han prescrito antibióticos en tres ocasiones.

## CONCLUSIÓN

La neutropenia de inicio temprano en pacientes asintomáticos sugiere el diagnóstico de errores innatos

de la inmunidad. Esto cobra relevancia, pues no todas las neutropenias identificadas en el periodo neonatal corresponderán a neutropenia congénita grave. Aunque no se observen verrugas, deberá sospecharse el síndrome de WHIM, basado en la coexistencia de neutropenia, mielocatexia y linfopenia de células B. El diagnóstico de neutropenia severa desde el nacimiento debe incluir la búsqueda de errores innatos de la inmunidad, mediante estudios de secuenciación genética, especialmente en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos. El diagnóstico temprano, mediante técnicas moleculares, puede mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes con síndrome de WHIM.

## REFERENCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1473-1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, et al. WHIM syndrome: from pathogenesis towards personalized medicine and cure. *J Clin Immunol* 2019; 39: 532-535. DOI: 10.1007/s10875-019-00665-w
3. Geier CB, Ellison M, Cruz R, Pawar S, et al. Disease progression of WHIM syndrome in an international cohort of 66 pediatric and adult patients. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1748-1765. DOI: 10.1007/s10875-022-01312-7
4. LASID Registry. <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/diseases>.
5. Dotta L, Notarangelo LD, Moratto D, Kumar R, et al. Long-term outcome of WHIM syndrome in 18 patients: high risk of lung disease and HPV-related malignancies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1568-1577. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.045
6. Heusinkveld LE, Yim E, Yang A, Azani AB, et al. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5: 813-825. DOI: 10.1080/21678707.2017.1375403
7. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, et al. Plerixafor for the treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 380: 163-170. DOI: 10.1056/NEJMoa1808575