

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Piastrinopenia isolata x-linked da mutazione missense del gene WASP: descrizione di un caso

C. Locatelli, C. Malaventura, R. Ciambra, M. Pocecco,
Lucia D. Notarangelo¹, Luigi D. Notarangelo¹

U.O. Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena¹ Dipartimento di
Pediatria, Università di Brescia

Indirizzo per corrispondenza: locatelli_chiara@libero.it

X-LINKED THROMBOCYTOPENIA CAUSED BY MUTATIONS OF THE GENE WASP: A CASE DESCRIPTION

Key words: X-linked thrombocytopenia, WASP gene, phenotypes

Abstract Wiskott-Aldrich (WAS) and X-linked thrombocytopenia (XLT) are two disorders caused by different mutations of the gene WASP. WAS is characterized by recurrent infections, eczema, thrombocytopenia with low mean platelet volume (MPV) and increased susceptibility to autoimmune disease and malignancies, while in XLT the phenotype is milder: eczema, if present, is mild, and the immune functions are generally normal and no major episodes of bleeding are described. This spectrum of phenotypes associated with abnormalities of the WASP gene reflects the heterogeneity of the mutations.

30 / Settembre / 2004 - Approfondimento

INTRODUZIONE

La Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è un disordine X-linked secondario a mutazioni del gene che codifica per WASP, una proteina citoplasmatica che regola l'organizzazione del citoscheletro nelle cellule ematopoietiche. Si caratterizza per la presenza di trombocitopenia congenita con piastrine di basso volume, eczema e difetto immunitario[1]. La prognosi infausta è legata all'elevata incidenza di linfomi e altri tumori nella terza decade di vita[2].

Mutazioni missense del gene WASP sono state correlate a forme attenuate della sindrome e con la piastrinopenia isolata persistente o intermittente[3].

CASO CLINICO

G., maschio di 2 mesi, viene ricoverato per una porpora in corso di malattia febbrile indifferenziata. Gli indici di flogosi sono negativi; l'emocromo evidenzia una trombocitopenia con piastrine di basso volume (Plt 26000/mmc, MPV 5.6 fL).

Ai controlli successivi la conta piastrinica è oscillante e compresa tra 52000 e 160000/mmc. Gli anticorpi anti-piastrine risultano positivi e i livelli sierici di Ig sono nella norma, in particolare IgM 70 mg/dl e IgE 4.4 UI/ml. La determinazione delle sottopopolazioni linfocitarie è normale (CD3 61%, CD4 48%, CD8 12%, CD19 21%; CD4/CD8 4); positiva è la ricerca dell'antigene CD43, una sialoforina sulla superficie dei leucociti coinvolta nel processo di differenziazione, che risulta assente nella WAS. Lo studio della funzionalità linfocitaria in vitro mostra una ridotta risposta proliferativa al mitogeno CD3 che viene corretta da IL 2. Viene eseguita analisi molecolare che documenta la presenza della mutazione missense G257A a carico del secondo esone del gene WASP, X-linked, che comporta l'espressione di una proteina modificata (V75M).

DISCUSSIONE

Sono note oltre 150 mutazioni a carico del gene WASP. Tale eterogeneità genetica si riflette in un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche che comprende la WAS classica, la neutropenia congenita X-linked e la trombocitopenia isolata X-linked[4,5]. Quest'ultima è associata a mutazioni missense a livello degli esoni 1 e 2 del gene che permettono una sostanziale espressione della proteina seppur modificata[6]. Il riscontro di trombocitopenia intermittente isolata con basso MPV in un lattante di sesso maschile devono far sospettare un difetto del gene WASP con espressione fenotipica attenuata.

Bibliografia

- Ochs HD, Rosen FS. The Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases: a molecular and genetic approach. New York, NY: Oxford University Press; 1999: 292-305.
- Ochs HD, Nelson DL, Stiehm ER. Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004: 506-516.
- Notarangelo LD, Mazza C, Giliani S, et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. Blood 2002, 99:2268-9.
- Kolluri R, Shehabeldin A, Peacocke M, et al. Identification of WASP mutations in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and isolated thrombocytopenia reveals allelic heterogeneity at WAS locus. Hum Mol Genet 1995; 4: 1119-1126.
- Shcherbina A, Rosen FS, Remold-O'Donnel E, et al. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. J Immunol 1999; 163: 6314-6320.
- Qili Zhu B, Liu T, Hollenbaugh D, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene muta-

tions, protein expression and phenotype. Blood 1997; 90: 2680-2689.