

(ARTICLE ORIGINAL)



### Le syndrome de Wiskott-Aldrich ne s'arrête pas à l'enfance : à propos de deux cas chez l'adulte

C. SOLLAH, M. MOUDATIR, M. BENZAKOUR, K. ECHCHILALI, H. EL KABLI

*Service de médecine interne du CHU Ibn Rochd de Casablanca*

#### Résumé

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est une immunodéficiência primitive rare liée à l'X, habituellement diagnostiquée dans l'enfance. Il associe classiquement une microthrombocytopénie, un eczéma et des infections récurrentes, avec un risque accru de manifestations auto-immunes et de malignités hématologiques. Cependant, grâce à une meilleure prise en charge et à des formes cliniques plus atténuées, certains patients atteignent l'âge adulte, parfois sans diagnostic initial.

Nous rapportons deux observations de WAS diagnostiquées à l'âge adulte, illustrant la variabilité phénotypique de la maladie et les défis diagnostiques et thérapeutiques posés chez ces patients. Ces cas soulignent l'importance de considérer le WAS devant une thrombopénie inexpliquée associée à des troubles immunologiques, même chez l'adulte, et rappellent que la prise en charge optimale repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques lorsque cela est possible

**Mots-clés :** Syndrome de Wiskott-Aldrich, immunodéficiência primitive, microthrombocytopénie, mutation du gène WAS, adulte, maladie liée à l'X, greffe de cellules souches hématopoïétique.

#### Introduction :

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est un déficit immunitaire primitif héréditaire rare (environ 1 cas sur 200 000 naissances), caractérisé par une microthrombocytopénie, un eczéma, des infections et un risque accru de manifestations auto-immunes et/ou oncohématologiques (1).

C'est une pathologie monogénique récessive liée à l'X dû à des mutations hémizygotiques du gène WAS (Xp11.4-p11.21) codant pour la protéine du syndrome de Wiskott-Aldrich (WASp). L'expression nulle ou réduite de cette protéine reste le test génétique qui confirme le diagnostic. Le pronostic dépend du traitement curatif qui repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (2).

Nous rapportons les observations de deux patients admis au service de médecine interne du CHU Ibn Rochd de Casablanca pour un Wiskott Aldrich syndrome :

#### Cas clinique 1 :

Patient âgé de 38ans ayant un antécédent de tuberculose ostéo-articulaire à l'âge de 15ans, et suivi depuis l'enfance pour un déficit immunitaire de type wiskott aldrich syndrome, retenu devant: La notion de consanguinité, le sexe masculin, la thrombopénie révélée par une hémorragie après la circoncision, l'atteinte cutanée faite d'un eczéma cutané sec, les infections respiratoires à répétition compliquées d'une dilatation des bronches, l'hyper IgA avec des IgG normaux au dosage pondéral des Immunoglobulines , et la mise en évidence de la mutation du gène du WASP à l'étude génétique. Sur le plan thérapeutique, le malade a été mis sous antibioprophylaxie au long cours avec recours aux Ig IV en cas d'infections sévères.

\* Auteur correspondant: C. SOLLAH

L'évolution a été marquée par la récurrence des infections qui nécessitaient le recours à l'antibiothérapie et des IgIV puis le décès à l'âge de 38ans par un tableau de méningo-encéphalite très probablement d'origine tuberculeuse révélée par une dégradation neurologique brutale et compliquée d'une hydrocéphalie tétraventriculaire associée à des adénopathies cervicales avec une inflammation granulomateuse et foyer de nécrose caséuse à l'adénectomie malgré deux mois de traitement par les antibacillaires et les Ig IV s'agit-il d'une résistance au traitement ?

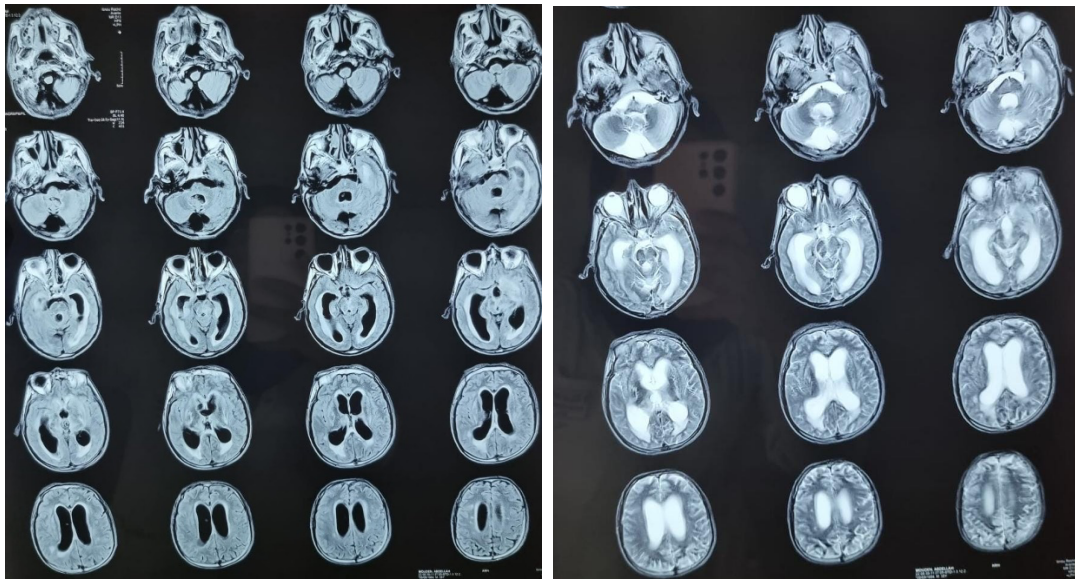


Figure : aspects d'hydrocéphalie à l'IRM cérébrale chez un patient atteint de WAS compliqué d'une méningite

### Cas clinique 2:

Patient âgé de 44ans ayant un antécédent de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré, des infections ORL à répétitions depuis l'enfance, suivi en dermatologie pour un eczéma, et en hématologie pour une thrombopénie depuis 1 an avec au myélogramme une moelle très riche avec des micro-mégacaryocytes, et chez qui un syndrome de sjögren associé a été retenu selon les critères ACR/EULAR 2016 pour lequel une corticothérapie 5mg associée à l'azathioprine 150mg ont été administrées avec une légère amélioration de la thrombopénie. Ce tableau clinique faisait évoquer fortement un syndrome de Wiskott Aldrich quoique la mutation génétique de WASP n'a pas été faite à cause du décès du malade par une méningite compliquée d'une hydrocéphalie ayant engagé le pronostic vital malgré une antibioprophylaxie à large spectre y compris les antibacillaires et la dérivation ventriculo-péritonéale.

### Discussion :

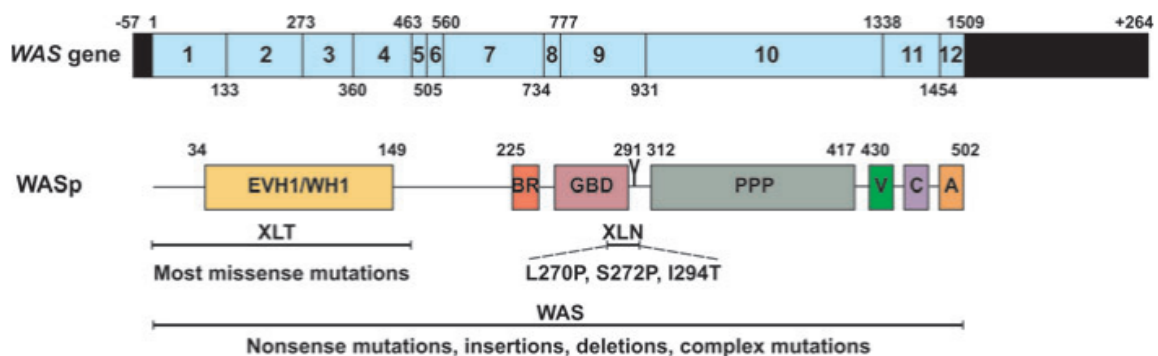
Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est classiquement décrit comme une immunodéficience primitive liée à l'X, se manifestant dès l'enfance par la triade : thrombocytopénie à plaquettes de petit volume (microthrombocytopénie), eczéma et infections à répétition. Il est associé à un risque accru d'auto-immunité et de néoplasie hématologique (1).

### Epidémiologie :

Son mode de transmission monogénique et récessif lié à l'X fait que le WAS touche en très grande majorité les garçons. Cependant , quelques cas de filles malades ont été rapportées dans la littérature, avec un père malade et une mère transmettrice (3) ou bien plus récemment par une anomalie liée à une inactivation aléatoire du chromosome X maternel (4). Il se manifeste généralement dès la naissance, et est découvert au plus tard dans l'enfance (5) (6). Des cas ont été cependant diagnostiqués chez l'adulte (7), comme le cas de nos patients.

### Physiopathologie :

La maladie est due à une mutation du gène WAS, localisé sur le bras long du chromosome X, et codant la protéine WAS (WASp). Cette WASp est exprimée dans le cytoplasme de toutes les lignées non érythroïdes dérivées des cellules souches hématopoïétiques. C'est une protéine régulatrice du cytosquelette, impliquée dans la transmission du signal nécessaire à la polymérisation des filaments d'actine et au réarrangement rapide du cytosquelette. Son expression est donc essentielle à la mobilité cellulaire, la phagocytose, et pour la formation de la synapse immunologique (5). Les patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich présentent alors des anomalies dans la signalisation et la formation du cytosquelette de tous leurs lymphocytes B, T, cellules Natural Killer (NK), cellules dendritiques et monocytes, et donc des anomalies de fonctionnalités de très nombreux acteurs de l'immunité.



**Figure 1.** Schematic representation of the WAS gene exon structure and protein domains. The 12 exons of the WAS gene are indicated. The numbers above and below the WAS gene indicate the starting nucleotide number of each exon. The untranslated regions of the first and last exon are shown in black. The domain structure of WASp is shown below the respective exons. The amino acid numbers are shown above the domains. Most missense mutations are located in exons 1 through 4 resulting in X-linked thrombocytopenia (XLT). Mutations L270P and S272P are in the GBD, whereas I294T is C-terminal to the GBD and results in X-linked neutropenia (XLN). Nonsense mutations, insertions, deletions, and complex mutations are distributed throughout the WAS gene and result in Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). Most splice-site mutations are found in introns 6 to 10 (not shown). EVH1/WH1, Ena-Vasp homology domain/WASp homology domain I; BR, basic region; GBD, Cdc42/Rac GTPase binding domain; Y, tyrosine at position 291; PPP, proline-rich region; V, verprolin homology domain; C, cofilin homology or central domain; A, acidic domain; WIP, WASp-interacting protein; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate; Cdc42, cell division control protein 42 homolog; SH3, Src homology 3 domain; Arp2/3, actin-related proteins 2 and 3.

**Figure : représentation schématique des exons du gène de WAS et les domaines de la protéine WASP (8)**

Les mutations faux-sens pathogènes du gène WAS entraînant une réduction de l'expression d'une protéine fonctionnelle ou la production d'une protéine anormale sont généralement associées à une forme clinique plus modérée du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS). À l'inverse, les mutations non-sens ou les mutations avec décalage du cadre de lecture (frameshift), qui conduisent à une absence complète de la protéine WASP, sont corrélées à des formes sévères de la maladie (9).

| Score clinique au diagnostic | Micro-thrombopénie | Eczéma | DI | Infections                                                       | Auto-immunité<br>Lymphome<br><b>THROMBOPÉNIE RÉFRACTAIRE</b> |
|------------------------------|--------------------|--------|----|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1                            | +                  | -      | -  | -                                                                | -                                                            |
| 2                            | +                  | +      | -  | Infections respiratoires banales                                 | -                                                            |
| 3                            | +                  | +      | +  | Antibiothérapie intermittente                                    | -                                                            |
| 4                            | +                  | +      | ++ | Infections sévères (pneumonie, sepsis, abcès, HSV)<br>Récurrence | -                                                            |
| 5                            | +                  | +      | +  | + / ++                                                           | +                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                           |            |                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <div style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black;"></div> <div style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFF00; border: 1px solid black;"></div> | XLT | <div style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF0000; border: 1px solid black;"></div> | WAS MODÉRÉ | <div style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFFFFF; border: 1px solid black;"></div> <div style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #808080; border: 1px solid black;"></div> | WAS SÉVÈRE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

Figure : physiopathologie et répercussion clinique (2)

Les patients atteints des formes sévères de WAS notamment ceux ne présentant aucune expression de la protéine WASP présentent habituellement une espérance de vie inférieure à 15 ans en l'absence de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), principalement en raison de complications hémorragiques, infectieuses ou de malignités (10).

On peut donc expliquer la survie de nos patients par la persistance d'une expression partielle de WASP due à une mutation faux-sens pathogène conférant une forme clinique plus modérée, compatible avec la survie à l'âge adulte.

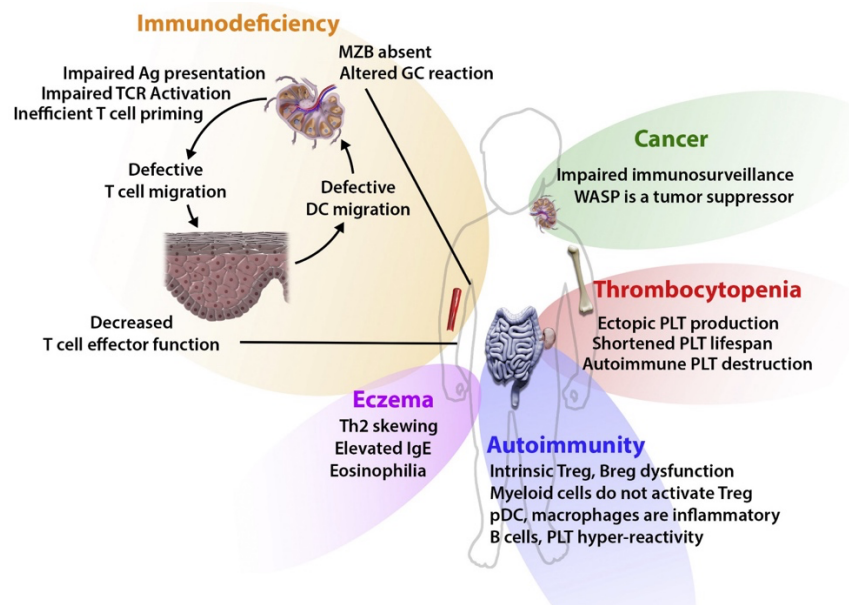


Figure : les mécanismes de la maladie de wiskott Aldrich (11)

### **Diagnostic positif**

Différentes mutations au niveau du gène WAS ont été décrites, entraînant un tableau clinique plus ou moins sévère selon l'expression résiduelle de WASp (5) (12):

- ❖ Les mutations entraînant une absence complète de WASp sont associées au phénotype classique du syndrome de Wiskott-Aldrich, avec un risque accru de développer des complications ;
- ❖ Les mutations entraînant une expression résiduelle de WASp sont associées à des phénotypes moins sévères, et notamment à un moindre déficit immunitaire. Ces formes, regroupées sous le terme de « thrombopénie héréditaire liée à l'X », étaient autrefois distinctes du syndrome de Wiskott-Aldrich, jusqu'à ce que leur origine génétique précise ne soit découverte. Aujourd'hui, elles sont considérées comme des variantes « atténuées » du syndrome de Wiskott-Aldrich.

### **Cliniquement**

le syndrome de Wiskott-Aldrich se manifeste par la triade suivante (5):

- ❖ Thrombopénie, dans 100% des cas, à l'origine d'ecchymoses, de pétéchies, ou de saignements muqueux (épistaxis, rectorragies...) ;
- ❖ Eczéma, pouvant être aigu ou chronique, et qui touche plus de 80% des patients ;
- ❖ Déficit immunitaire, entraînant des infections répétées, sévères et/ou opportunistes.



**Figure : patient de 16 ans atteint de syndrome de Wiskott Aldrich avec un eczéma généralisé (13)**

La triade clinique était présente chez les deux patients, cependant ce qui était particulier était le décès secondaire à une méningite chez les deux patients compliquée d'une hydrocéphalie tétra-ventriculaire quoique c'est une infection rare chez les patients atteints de WAS.

### **Perturbations typiques du bilan biologique**

Sur l'hémogramme, on met en évidence une thrombopénie sévère (inférieure à 50 G/L) qui était inaugurale chez nos patients. Les plaquettes résiduelles ont souvent la particularité d'être de petite taille. Cette caractéristique est

directement visualisable au frottis sanguin, ou via un abaissement du VPM, mesuré par impédance par la majorité des automates de cytométrie d'hématologie. Cette microthrombocytopénie est un signe quasiment pathognomonique de la maladie : le syndrome de Wiskott-Aldrich est en effet la seule thrombopénie associée à un faible VPM. C'est donc un point important du diagnostic différentiel avec les autres causes de thrombopénie. Par ailleurs, il est possible d'objectiver une hyperéosinophilie, en lien avec l'eczéma (5) (6).

La thrombopénie était inaugurale chez nos patients, justifiant que devant toute thrombocytopénie inexplicée associée à un eczéma et/ou à des infections récidivantes même chez un adulte doit faire évoquer le WSA ou une forme atténuée de celui-ci, notamment chez un homme avec antécédents compatibles comme la consanguinité.

Concernant le bilan immunologique, le déficit immunitaire est facilement décelable au phénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux, où l'on observe le plus souvent une lymphopénie CD8 majeure. On peut aussi retrouver une dysgammaglobulinémie, avec des IgG et IgM abaissées, tandis que les IgA et IgE sont augmentées. En cas de schéma vaccinal débuté, les sérologies correspondant aux vaccins réalisés sont basses du fait de la réponse altérée aux antigènes non conjugués (5).

Le diagnostic de certitude se base sur la biologie moléculaire, avec la mise en évidence d'une mutation sur le gène WAS. En seconde intention, il est également possible d'étudier l'expression intracellulaire de WASp dans les leucocytes du sang périphérique. Une absence complète permet d'établir rapidement le diagnostic, mais l'interprétation est plus délicate en cas d'expression résiduelle.

### **Complications**

En plus des complications infectieuses inhérentes au déficit immunitaire, le syndrome de Wiskott-Aldrich est associé à un risque accru de manifestations auto-immunes et de complications malignes (5) (6) (14). Celles-ci peuvent survenir à tout âge, et quelle que soit la gravité initiale de la maladie au diagnostic (14). Elles ont cependant une prévalence plus faible dans les formes atténuées (thrombopénies héréditaires liées à l'X) que dans les formes classiques.

Des manifestations auto-immunes sont présentes dans plus de 40 % des cas de syndrome de Wiskott Aldrich (14), et seraient notamment dues à l'altération de fonctionnalité des lymphocytes T régulateurs. La plus fréquente est l'anémie hémolytique auto-immune, mais de très nombreuses autres sont décrites : glomérulonéphrite, neutropénie, vascularite, pathologies inflammatoires articulaires. Un de nos patients a présenté un syndrome de sjögren retenu selon les critères ACR/EULAR.

Le risque malin est quant à lui surtout représenté par des atteintes onco-hématologiques, qui touchent 15 à 20 % des patients. Ce sont le plus souvent des lymphomes B matures agressifs, associés à l'Epstein-Barr Virus. C'est l'absence d'un système d'immuno-surveillance tumorale efficace (lymphocytes T, cellules Natural Killer, cellules dendritiques) qui faciliterait leur développement. Ces complications sont très redoutées, car leur apparition impacte grandement la survie des patients.

### **Traitement**

#### **❖ Traitements symptomatiques**

Les traitements des thrombopénies, comme les immunoglobulines polyvalentes à doses immunosuppressives, s'avèrent peu efficaces (5).

Seront évités généralement la splénectomie et ses risques infectieux, ainsi que les transfusions de plaquettes pouvant induire des allo-immunisations supplémentaires, excepté pour certains cas particuliers. De manière ponctuelle, avant un geste invasif par exemple, on pourra cependant utiliser des agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO).

Pour limiter les infections, une prophylaxie par cotrimoxazole et aciclovir est rapidement mise en place. On veillera à limiter le schéma vaccinal aux vaccins inertes et conjugués. En cas d'épisode infectieux, on pourra également administrer des immunoglobulines polyvalentes.

Chez nos patients le recours à une antibioprophylaxie à base de cotrimoxazole était le seul traitement possible et disponible, ainsi qu'un recours aux immunoglobulines en IV en cas d'épisodes infectieux sévères.

Le traitement des complications auto-immunes passe principalement par des immunosuppresseurs, et très généralement par des corticoïdes. Ces traitements symptomatiques ont permis une amélioration de la survie moyenne des patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich, qui atteignent désormais l'âge adulte.

En complément de ces mesures, un conseil génétique peut être proposé dans les familles touchées. Il est alors conseillé de dépister les femmes vectrices de la mutation et de réaliser un diagnostic prénatal pour les éventuels fœtus masculins.

#### ❖ Traitements curatifs

Le seul traitement curatif aujourd'hui validé est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), après conditionnement myéloablatif (5) (6) (15) (16). Elle est d'emblée indiquée pour les formes sévères avec manifestations auto-immunes ou malignes, mais aussi pour les formes atténuées si un donneur compatible est disponible, au vu du bénéfice à long terme sur la qualité de vie. En effet, l'allogreffe de CSH est fortement recommandée dès les premières années de vie, car associée à une survie plus élevée, d'autant plus lorsqu'elle est réalisée avant l'âge de 5 ans (15). La thérapie génique pourrait représenter une alternative à la greffe de CSH, en cas d'absence de donneur compatible. Néanmoins, elle n'est encore qu'au stade expérimental. Les premiers résultats publiés sont prometteurs en ce qui concerne le déficit immunitaire et l'auto-immunité. En revanche, l'amélioration de la thrombopénie serait encore incomplète (16). Aucun de nos patients n'a pu bénéficier de l'allogreffe de CSH par faute de moyen et de disponibilité de donneur.

---

### Conclusion :

Le syndrome de Wiskott-Aldrich, bien que classiquement pédiatrique, peut exceptionnellement persister ou se révéler à l'âge adulte. Ces deux observations illustrent la variabilité phénotypique de la maladie et rappellent que le diagnostic doit être envisagé même au-delà de l'enfance devant l'association évocatrice de thrombopénie, d'eczéma et d'infections à répétition, éventuellement compliquée de manifestations auto-immunes.

La confirmation génétique du déficit en WASP reste un élément clé pour affirmer le diagnostic et orienter la prise en charge.

Ces cas soulignent l'importance d'une vigilance clinique accrue, d'une approche multidisciplinaire et d'une réflexion sur l'accès aux traitements curatifs, notamment la greffe de cellules souches hématopoïétiques, même chez les patients âgés. Une meilleure sensibilisation des cliniciens adultes à cette pathologie rare pourrait permettre un diagnostic plus précoce et une amélioration du pronostic global.

---

### Conformité aux normes éthiques

#### *Déclaration de conflit d'intérêts*

Aucun conflits d'intérêts à déclarer.

#### *Déclaration d'approbation éthique*

Le présent travail de recherche ne contient aucune étude réalisée sur des sujets humains ou animaux par aucun des auteurs.

#### *Déclaration de consentement éclairé*

Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants individuels inclus dans l'étude.

---

### Références

- [1] Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1285(1):26-43. doi:10.1111/nyas.12049.
- [2] Pellier I, Miot C, Mahlaoui N, Fischer A. Le syndrome de Wiskott-Aldrich. *Hématologie.* 2021;27(2):78-94. doi:10.1684/hma.2021.1648.

- [3] Proust A, Guillet B, Pellier I, Rachieru P, Hoarau C, Claeysens S, et al. Recurrent V75 M mutation within the Wiskott-Aldrich syndrome protein: description of a homozygous female patient. *Eur J Haematol* 2005;75(1):54—9. .
- [4] Boonyawat B, Dhanraj S, Al Abbas F, Zlateska B, Grunenbaum E, Roifman CM, et al. Combined de-novo mutation and nonrandom X-chromosome inactivation causing Wiskott-Aldrich syndrome in a female with thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 2013;33(7):1150—5.
- [5] Pellier I, Miot C, Mahlaoui N et al. Le syndrome de Wiskott-Aldrich. *Hématologie*. 2021;27(2):78-94.
- [6] Ochs HD, Filipovich AH, Veys P et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1Suppl):84-90.
- [7] A Matzdorff 1et al, The Wiskott-Aldrich syndrome in adulthood, *Dtsch Med Wochenschr*, 2000 Feb 11;125(6):147-50.doi: 10.1055/s-2007-1023989.
- [8] Massaad, Michel J.; Ramesh, Narayanaswamy; Geha, Raif S. . (2013). Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1285(1), 26–43. doi:10.1111/nyas.12049 .
- [9] Pai SY, Notarangelo LD. Hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: advances in biology and future directions for treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. (2010) 30:179–94. doi: 10.1016/j.jiac.2010.02.001.
- [10] Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol*. (2008) 15:30–6. doi: 10.1097/MOH.0b013e3282f30448.
- [11] Ferrua F, Marangoni F, Aiuti A, Roncarolo MG. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: History, new vectors, future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):262-265. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.018.
- [12] Villa A, Notarangelo L, Macchi P et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet*. 1995;9(4):414-7.
- [13] Iagaru N, Gherghina I, Cinteza E, Cochina A. Intravenous immunoglobulin treatment of selected patients with primary antibody defects. *Mædica – a Journal of Clinical Medicine*. 2007;2(1):65 70.
- [14] Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich Syndrome : Updated Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2021;14:363-88.
- [15] Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood*. 2020;135(23):2094-105.
- [16] Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S et al. Lentiviral haemopoietic stem/ progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol*. 2019;6(5):e239-e25.