

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Wiskott - Aldrich syndrome

Isabela Garrido Gonzalez¹, Beatriz Tavares Costa Carvalho²

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de síndrome de Wiskott-Aldrich, enfatizando a importância do diagnóstico precoce de uma imunodeficiência rara, para seu tratamento adequado.

Descrição do caso: Criança do sexo masculino, que aos seis meses de idade apresentou eczema em face e pescoço. Três meses após, evoluiu com piora, sendo internado com infecção secundária do eczema. Aos dez meses foi novamente internado por otite média com secreção sanguinolenta, sangramento oral e lesões em pele com sufusões hemorrágicas. Com um ano foi internado pela terceira vez, devido à diarreia sanguinolenta, evoluindo com sepse. Exames laboratoriais evidenciaram plaquetopenia e anemia, além de número reduzido de linfócitos T CD4+ e CD8+. A pesquisa para proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich foi ausente.

Discussão: A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência rara, ligada ao X, com manifestações clínicas características que incluem trombocitopenia com plaquetas pequenas, eczema, infecções recorrentes e incidência aumentada de manifestações autoimunes e malignidades. O diagnóstico precoce é muito importante para um tratamento adequado. Até o momento, a única terapia curativa é o transplante de células tronco.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(2):59-64: Wiskott-Aldrich, plaquetopenia, plaquetas pequenas, eczema, imunodeficiência.

Abstract

Objective: Describe a case of Wiskott-Aldrich syndrome, emphasizing the importance of early diagnosis of a rare immunodeficiency, for its appropriate treatment.

Case description: Male child, who at six months of age presented eczema in face and neck. Three months later, progressed to worse, being admitted with secondary infection of the eczema. At ten months was again hospitalized due to otitis media with drainage of blood, oral bleeding and skin lesions with hemorrhagic suffusions. With one year old was hospitalized for the third time, due to bloody diarrhea, evolving to sepsis. Laboratory tests showed anemia and thrombocytopenia, and reduced number of CD4 and CD8 T lymphocytes. The search for the Wiskott-Aldrich syndrome protein was absent.

Discussion: The Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) is a rare immunodeficiency, X-linked, with clinical features that include thrombocytopenia with small platelets, eczema, recurrent infections and increased incidence of autoimmune manifestations and malignancies. Early diagnosis is very important for appropriate treatment. So far, the only curative therapy is the transplantation of stem cells.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(2):59-64: Wiskott-Aldrich, thrombocytopenia, eczema, small platelets, immunodeficiency.

Introdução

A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência ligada ao X, com manifestações clínicas características que incluem trombocitopenia com plaquetas pequenas, eczema, infecções recorrentes e incidência aumentada de manifestações autoimunes e malignidades. Estima-se que a incidência da Síndrome de Wiskott-Aldrich seja de 1 a 10 em 1 milhão de indivíduos¹. Critérios diagnósticos para WAS de acordo com a Sociedade Europeia de Imunodeficiência (ESID)²:

a) Definitivo

Paciente do sexo masculino com trombocitopenia congênita (menos de 70.000 plaquetas/mm³), plaquetas pequenas e pelo menos uma das seguintes alterações:

- 1) Mutação na proteína WAS (WASP);
- 2) Ausência de mRNA da WASP em análise Northern blot de linfócitos;
- 3) Ausência de proteína WASP em linfócitos;

1. Alergista-Imunologista e pós-graduanda do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.

2. Professora Adjunta da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo.

- 4) primos maternos, tios ou sobrinhos com plaquetas pequenas e trombocitopenia.

b) Provável

Paciente do sexo masculino com trombocitopenia congênita (menos de 70.000 plaquetas/mm³), plaquetas pequenas e pelo menos uma das seguintes alterações:

- 1) Eczema;
- 2) Resposta anormal de anticorpos a antígenos polissacarídicos;
- 3) Infecções bacterianas ou virais;
- 4) Doenças autoimunes;
- 5) Linfoma, leucemia ou tumor cerebral.

c) Possível

Paciente do sexo masculino com trombocitopenia (menos de 70.000 plaquetas/mm³) e plaquetas pequenas, ou um paciente do sexo masculino esplenectomizados por trombocitopenia, que tem pelo menos uma das seguintes alterações:

- 1) Eczema;
- 2) Resposta anormal de anticorpos a antígenos polissacarídicos;
- 3) Infecções bacterianas ou virais recorrentes;
- 4) Doenças autoimunes;
- 5) Linfoma, leucemia ou tumor no cérebro.

Espectro da doença

Trombocitopenia congênita com plaquetas pequenas é a principal característica do diagnóstico da WAS. Muitos pacientes apresentam diarreia sanguinolenta no primeiro mês de vida. Eczema, que ocorre em alguns, mas não em todos os pacientes, pode ser o problema clínico predominante. Otites e sinusites e infecções devido a herpes simplex e EBV são particularmente problemáticos. Muitos pacientes apresentam aumento de IgE e IgA, com IgM baixa. Número de células T e função declinam com a idade. Há um aumento da incidência de manifestações autoimunes (vasculite, anemia hemolítica, glomerulonefrite) e neoplasias (leucemia, linfoma, tumor cerebral EBV-relacionado). Alguns pacientes têm trombocitopenia moderada (50.000 a 100.000 plaquetas/mm³) e sem outros achados.

O objetivo deste relato é descrever um caso de WAS, enfatizando a importância do diagnóstico precoce de uma imunodeficiência rara, para seu tratamento adequado.

Relato de caso

PHFS, nascido em 18/05/2007, masculino, iniciou, aos seis meses de idade, eczema em face e em pescoço coincidente com a introdução de leite de vaca. Aos 9 meses apresentou piora das lesões com placas eritematosas, descamativas e vesículas coalescentes por todo corpo, mais intensa em virilha e pescoço, associado a prurido. Nesta época foi internado

por infecção secundária das lesões, vômitos e diarreia sem sangue, tendo sido introduzida fórmula de soja por suspeita de alergia à proteína do leite de vaca, sem melhora das lesões. O paciente permaneceu em aleitamento materno exclusivo, por recusa da fórmula de soja, porém evoluiu com piora das lesões de pele, apresentando sufusões hemorrágicas. Foi internado pela segunda vez com piora das lesões e otite média aguda, com presença de secreção serossanguinolenta em conduto auditivo, além de lesões purpúricas bolhosas em membros inferiores e região de fralda, além de sangramento oral. Introduzido, neste momento, corticoide oral e fórmula de aminoácidos, devido a forte suspeita de alergia alimentar.

Com um ano e um mês, foi internado pela terceira vez por diarreia com presença de sangue vivo além de lesões de pele com placas eritematosas, escarificadas, e vesículas com sangue em região retroauricular, pescoço e região de fralda. Evoluiu com septicemia, tendo sido necessária transfusão de concentrado de hemácias e albumina. As hemoculturas foram negativas e a cultura de secreção de membros inferiores foi positiva para *Staphylococcus sp.*

Após alta, foi encaminhado para o ambulatório de alergia da UNIFESP, para tratamento de alergia à proteína do leite de vaca. Estava em uso de corticoide oral há 4 meses e fórmula de aminoácido, sem melhora do eczema nem da diarreia. Ao exame físico, na idade de 1 ano e 2 meses, encontrava-se em regular estado geral, hipocorado ++/4, hidratado e com fácies cushingoide. À ausculta cardíaca, apresentava sopro sistólico +/4. Pele: lesões circunscritas necróticas em abdome, axila direita, membros inferiores e orelha direita. Hiperemia, descamação e pápulas em região de períneo. Restante do exame físico normal.

Exames laboratoriais iniciais evidenciaram anemia e plaquetopenia com plaquetas pequenas, imunoglobulinas (Ig) A acima do percentil 95, IgM diminuída e IgE total > 2.000, além de linfócitos T no percentil menor que 10 (Figuras 1, 2, 3, 4 e 5).

Apresentou Rast classe três para leite de vaca, gema, clara de ovo e trigo. A endoscopia digestiva alta e a dosagem de alfa-1-antitripsina foram normais. Anticorpos antigliadina e antiendomísio negativos, assim como a sorologia para HIV. Foi realizado HLA do paciente e familiares, cujo resultado mostrou que a irmã era haploidentica, sendo então o paciente cadastrado no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) para aguardar doador compatível.

Foi suspenso corticoide oral, iniciado tratamento tópico para eczema e orientado aleitamento materno mais alimentos hipolergênicos. Devido ao quadro clínico de infecções de repetição/grave, associado à plaquetopenia com plaquetas pequenas foi feita a hipótese diagnóstica de WAS.

Antecedentes pessoais: pré-natal sem intercorrências, RN a termo, parto cesárea, (peso = 3.200 g), alta com 2 dias de vida. Recebeu aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade. Calendário vacinal em dia, sem reação vacinal. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado. Antecedentes familiares: pai e mãe hígidos, irmã com dois anos e seis meses sem história de infecções.

Iniciado tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (na dose de 500 mg/Kg), e sulfametoxazol/trimetoprim.

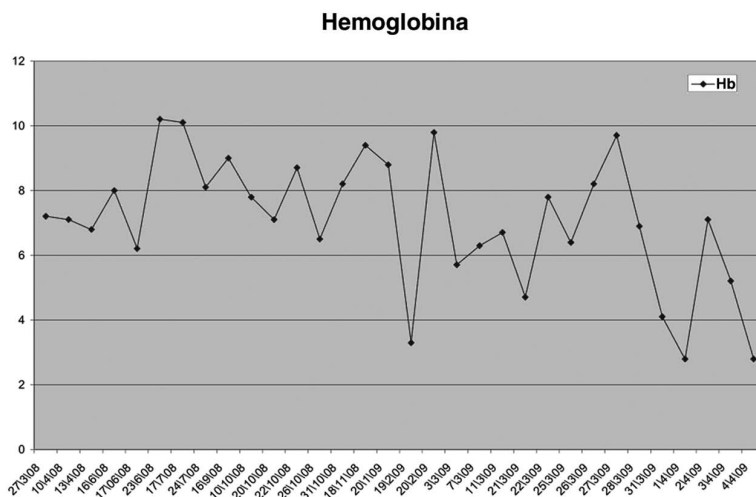


Figura 1 - Níveis de hemoglobina (g/dL) no período de 13 meses

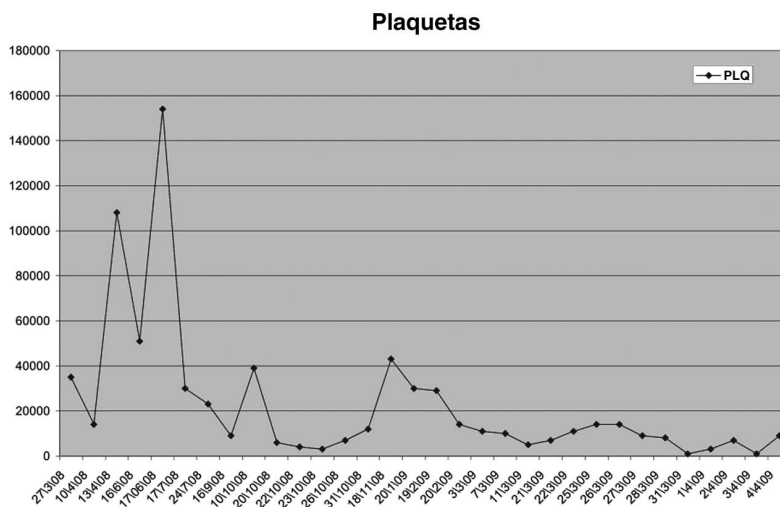


Figura 2 - Número de plaquetas no período de 13 meses

Foi introduzido, gradativamente, leite de vaca integral, sem alteração do eczema, que persistiu por todo tempo de acompanhamento. Com um ano e nove meses, foi internado por sonolência e prostração, sendo diagnosticado anemia aguda grave (Hb: 3,3g/dL). Teste do Coombs direto foi negativo. Recebeu transfusão de concentrado de hemácias e alta após dois dias. Um mês após, foi internado por enterorragia e pneumonia. Necessitou transfusão com plaquetas irradiadas e concentrado de hemácias e foi introduzido ceftriaxone. No terceiro dia de internação, evoluiu com rebaixamento do nível de consciência. Tomografia computadorizada de crânio evidenciou hematoma intraparenquimatoso volumoso parietal à esquerda. Devido à plaquetopenia grave, optou-se por conduta conservadora, com suporte clínico. No 13º dia

de internação foi constatada morte encefálica e o paciente foi a óbito 48 horas após.

Discussão

A manifestação clínica que mais chamou atenção dos médicos neste paciente foi o eczema, tendo sido feita a hipótese diagnóstica de alergia à proteína do leite de vaca e introduzida fórmula de aminoácido. A persistência do eczema, aliado a enterorragia, foi o real motivo do encaminhamento ao nosso serviço. Manifestações cutâneas são as mais frequentes em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca³. As lesões apresentam melhora após a introdução da dieta de restrição a estas proteínas, e não cursam com infecção grave, nem com trombocitopenia³. A presença da persistência do eczema,

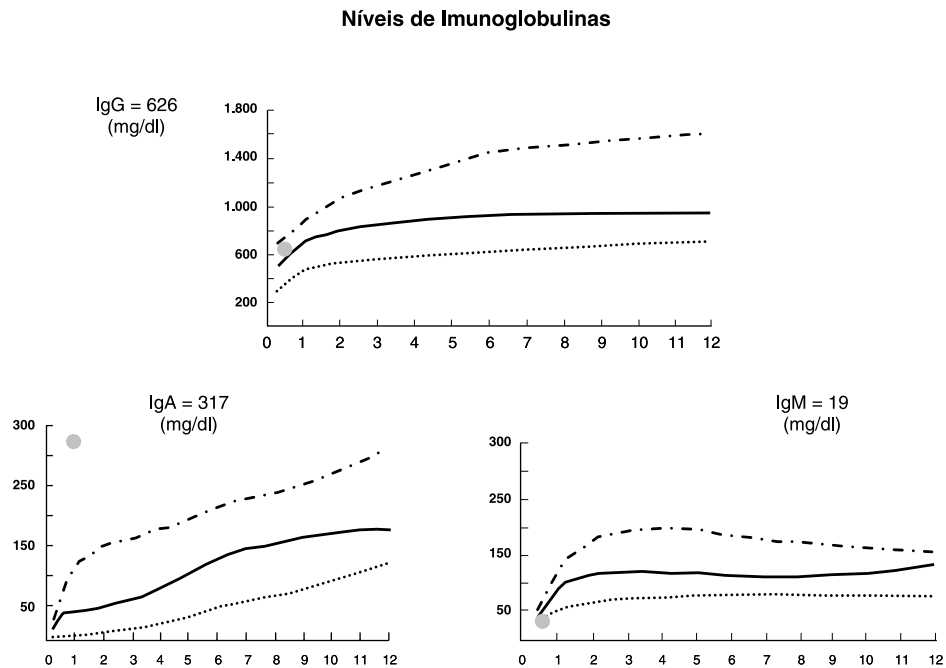


Figura 3 - Níveis de imunoglobulinas do paciente (círculos em cinza) comparados a valores de normalidade da população brasileira

apesar do tratamento adequado aliado a outros sinais (no caso, infecção grave + trombocitopenia), nos leva a procurar outro diagnóstico. Alguns pacientes com WAS desenvolvem alergia à alimentos ou drogas, entretanto os antígenos bacterianos têm grande importância na persistência do eczema e as lesões de pele melhoram após uso de antibiótico⁴.

A WAS é uma imunodeficiência ligada ao X causada por mutações no gene que codifica sua proteína (WASp), a qual é expressa no citoplasma de todas as células hematopoiéticas, incluindo as células tronco (CD34+), plaquetas, linfócitos, neutrófilos, macrófagos e células dendríticas⁵, participando da transdução de sinais da superfície da célula para o citoesqueleto de actina. Portanto, a WASp está envolvida na locomoção celular, sinalização celular e formação da sinapse imune⁵. Também participa do processo de fagocitose e de apoptose⁶.

Manifestações clínicas sugerindo WAS frequentemente estão presentes ao nascimento e consistem em petéquias, hematoma e diarreia sanguinolenta. Eczema é uma manifestação frequente nos lactentes e escolares. O achado mais consistente ao diagnóstico é a trombocitopenia com plaquetas pequenas. As plaquetas na WAS apresentam alterações morfológicas e funcionais, incluindo a falta de grânulos específicos, número reduzido de organelas no citoplasma e defeitos de agregação⁷. Além disso, apresentam sobrevida reduzida e trombocitopoiese ineficaz, culminando na trombocitopenia observada⁶.

As infecções geralmente iniciam-se nos primeiros seis meses de vida, sendo as mais comuns a otite média (78%), pneumonia (45%), sinusite (24%), sepse (24%), e diarreia infecciosa (13%)⁸. Não foi isolado agente microbiano em hemocultura no paciente relatado, mas a melhora da infecção com uso de antibiótico de amplo espectro nos leva a crer que

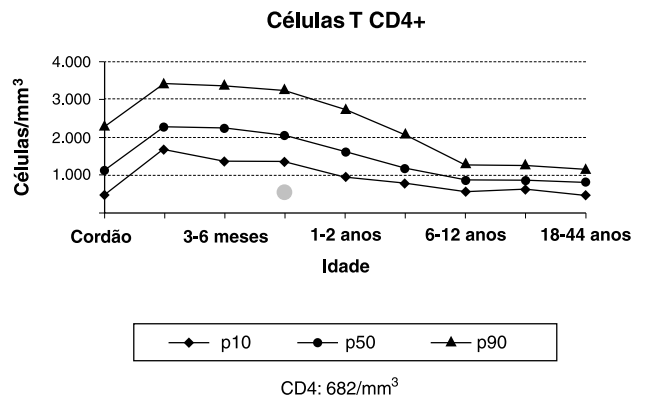


Figura 4 - Número de linfócitos do paciente (círculo em cinza) comparado a valores de normalidade por idade na população brasileira

tenha sido uma bactéria extracelular. As infecções virais também são frequentes: varicela (16%), herpes simples (16%) e molusco contagioso (9%)⁸. A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ocorre em cerca de 10% dos pacientes com WAS, sendo, por isso, recomendado o uso de sulfametoxazol/trimetopim após diagnóstico⁸.

A gravidade da imunodeficiência pode variar. As funções de linfócitos T e B são afetadas. A função das células T é anormal com resposta diminuída a mitógenos¹, assim como o teste cutâneo de hipersensibilidade tardia⁸. Esses achados, aliados à incidência aumentada de pneumonia por *P. jiroveci*, apontam para um defeito significativo das células T. O defeito de organização do citoesqueleto parece interferir com a interação dos linfócitos T-B, acarretando numa função auxiliadora anormal das células T CD4+ para as células B, dificultando o desenvolvimento de células de memória e switch de classes destas últimas⁶.

Durante o período lactente, o número de linfócitos circulantes pode ser normal ou moderadamente diminuído, como observado no paciente. A partir de seis anos de vida, observa-se maior redução do número de linfócitos T, provavelmente causada por morte celular acelerada. O número de linfócitos B pode ser normal ou pouco diminuído. Níveis séricos de IgG geralmente são normais, níveis de IgM estão moderadamente diminuídos, mas podem ser normais ou aumentados, IgA e IgE frequentemente têm níveis elevados semelhante ao observado no caso relatado. A resposta de anticorpos é adequada para alguns antígenos e insuficiente para outros, com falta de resposta a polissacarídicos¹. Não foi avaliada a resposta ao pneumococo após imunização ativa deste paciente. Em virtude da gravidade do caso, optamos por iniciar de imediato a reposição de anticorpos com imunoglobulina intravenosa (IVIG) o que impossibilitou a realização deste exame.

Na WAS os pacientes apresentam defeito na função citolítica de células NK, devido a uma redução da quantidade de

F-actina na sinapse imunológica⁹. Outra deficiência observada na WAS é a falência completa na formação de podossomos em monócitos, macrófagos e células dendríticas, resultando em defeito grave de adesão e mobilidade celulares¹.

A presença de doença autoimune é frequente, podendo estar presente em 40% dos pacientes¹. A anemia hemolítica autoimune é a mais comumente relatada, seguida da vasculite, doença renal, púrpura de Henoch-Schonlein-like e doença inflamatória intestinal⁸. Uma das internações do paciente foi devido a uma anemia grave (HB 3,3g/dL), tendo sido pesquisado anemia hemolítica autoimune, mas o teste de Coombs direto foi negativo. Entretanto, este teste deve ser repetido em caso de suspeita, pois autoimunidade pode aparecer em qualquer época.

Tumores malignos podem ocorrer durante a infância, mas são mais frequentes em adolescentes e adultos jovens. Em um estudo norte americano de Sullivan et al.⁸, malignidades estavam presentes em 13% dos pacientes, sendo a mais frequente o linfoma de células B, geralmente EBV positivo, o que sugere uma relação direta com defeito destes linfócitos.

O gene alterado responsável pela doença localiza-se no braço curto do cromossomo X (Xp11.22-11.2384)¹⁰. O sequenciamento deste gene permitiu a descoberta de poderosas ferramentas para confirmar o diagnóstico molecular em pacientes do sexo masculino sintomáticos, identificar mulheres portadoras e diagnosticar fetos de risco para WAS. Essas novas técnicas incluem métodos de screening de linfócitos para presença ou ausência da WASp através da citometria de fluxo ou análise pelo método do Western blot, além da pesquisa da mutação no gene WASp⁴. Mutações no gene da WASp causam também a trombocitopenia ligada ao X (XLT) que é a forma mais leve da doença¹¹. Esta é uma das raras imunodeficiências em que se estabeleceu uma correlação do fenótipo/genótipo, permitindo a distinção entre as trombocitopenias com plaquetas pequenas (Tabela 1) com implicações diretas na terapêutica a ser instituída¹.

Tabela 1 - Fenótipos clínicos associados a mutações do gene WASP*

	WAS	Trombocitopenia ligada ao X (XLT)	XLT intermitente	Neutropenia ligada ao X (XLN)
Trombocitopenia	+	+	(+)	-----
Plaquetas pequenas	+	+	+	-----
Eczema	+\\++\\+++	-\\+	-----	-----
Imunodeficiência	+\\++	-\\(+)	-----	-----
Infecções	+\\++	-\\(+)	-----	+
Autoimunidade e/ou malignidade	Frequente	Possível	-----	-----
Neutropenia congênita	-----	-----	-----	+
Expressão WASP	Ausente ou prejudicada	Presente em reduzida quantidade	Presente em quantidade normal	Presente
Imunoglobulina intravenosa	Sim	Não (com exceções)	Não	Não

* Adaptada de Ochs et al.¹.

O tratamento do paciente com WAS continua sendo um grande desafio. O diagnóstico precoce é muito importante para uma profilaxia e tratamento adequados. Caso suspeite-se de uma infecção, deve ser iniciado antibioticoterapia após avaliação cuidadosa da etiologia¹. Devido à resposta prejudicada de anticorpos, tem sido recomendado o uso da IGIV em doses habituais^{1,12}. Antibioticoterapia contínua deve ser considerada se o paciente persiste com quadros infecciosos a despeito do uso de IGIV¹. Pacientes com linfopenia são candidatos para profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*. Vacinas de micro-organismos mortos podem ser dadas, porém a resposta pode ser insuficiente e, portanto, deve ser mensurada. Vacinas de vírus vivos não são recomendadas¹. O eczema, se grave, requer terapia agressiva com corticoide local, e se indicado, sistêmico¹. Transfusão de plaquetas está restrita ao tratamento de sangramentos ativos (de sistema nervoso central e gastrointestinal). Os produtos sanguíneos devem ser irradiados e citomegalovírus negativo. É contraindicado o uso de aspirina, já que esta interfere na função plaquetária¹.

Até o momento, a única terapia curativa é o transplante de células tronco hematopoiéticas. Vários fatores parecem influenciar o sucesso do transplante de células tronco na WAS, isso inclui a idade do paciente e seu estado de saúde. Idade menor que cinco anos está associada com menos comorbidades, além de ausência de exposição pré-transplante a herpes vírus e enterovírus. A seleção dos doadores deve levar em consideração tipagem de antígenos de histocompatibilidade (HLA) de alta resolução, idade (pacientes jovens) e imunidade viral específica. O regime de condicionamento mieloablativo é essencial para pacientes com WAS, e tem demonstrado excelentes resultados, tanto de doadores HLA idêntico, como em não idêntico para receptores jovens (menor que cinco anos)¹⁰. Ensaios clínicos com terapia gênica em humanos não foram realizados até o momento¹³.

Referências

1. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:725-38.
2. www.esid.org
3. Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. *Rev bras alerg imunopatol* 2008;31:65-89.
4. Orange JS, Stone KD, Turvey SE, Krzewski K. The Wiskott-Aldrich Syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2361-85.
5. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol* 2008;15:30-6.
6. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood* 1980;55:243-52.
7. Ochs HD. The Wiskott-Aldrich Syndrome. *Isr Med Assoc J* 2002;4:379-84.
8. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994;125:876-85.
9. Orange JS, Ramesh N, Remold-O'Donnell E, Sasahara Y, Koopman L, Byrne M, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11351-6.
10. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, Clinical and Laboratory Manifestations, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:84-90.
11. Villa A, Notarangelo L, Macchi P, Mantuano E, Cavagni G, Brugnani D, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995;9:414-7.
12. I Consenso Brasileiro sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes com imunodeficiências primárias. *Rev bras alerg imunopatol* 2010;33:104-116.
13. Chinen J, Puck JM. Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:595-603.

Correspondência:
Beatriz Tavares Costa Carvalho
Rua dos Otonis, 725 - Vila Clementino
CEP 04025-002 - São Paulo, SP