



Síndrome de Wiskott-Aldrich com plaquetas de volume normal

Wiskott-Aldrich syndrome with normal-sized platelets

Dandara Morena Gonçalves Silveira¹, Sarah Angelica Maia¹, Camila Forestiero²,
Gesmar Rodrigues Silva Segundo³, Débora Carla Chong-Silva⁴, Herberto Jose Chong Neto⁴,
Carlos Antônio Riedi⁴, Troy R. Torgerson⁵, Nelson Augusto Rosário⁶

RESUMO

A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência congênita ligada ao cromossomo X, caracterizada por mutações no gene WAS, responsável pela proteína WASP. As principais manifestações clínicas são trombocitopenia com plaquetas de volume reduzido, eczema, infecções recorrentes e maior incidência de doenças autoimunes e neoplasias. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino com sintomas clássicos desta síndrome (eczema, trombocitopenia e infecções recorrentes), porém com plaquetas de volume normal. Existem poucos relatos desta síndrome em pacientes com plaquetas de volume normal, o que atrasou o encaminhamento do paciente ao imunologista, o qual foi tratado como portador de Síndrome de Evans e dermatite atópica até os quatro anos de idade. A confirmação diagnóstica foi por teste genético. O diagnóstico precoce possibilita profilaxia com antibioticoterapia e uso de imunoglobulina endovenosa, devido ao risco de infecções graves, e encaminhamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas, que até o momento é o único tratamento curativo. A suspeita clínica deve existir em pacientes com trombocitopenia inexplicável, mesmo se as plaquetas tiverem o tamanho normal, associada às outras manifestações da doença.

Descritores: Síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiência primária, criança, eczema, trombocitopenia.

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is an X-linked congenital immunodeficiency characterized by mutations in the WAS gene of the WASP protein. The main clinical manifestations are thrombocytopenia with small-sized platelets, eczema, recurrent infections and a higher incidence of autoimmune diseases and cancer. We report the case of a male patient with classical symptoms of this syndrome (eczema, thrombocytopenia and recurrent infections), however presenting platelets with normal size. There are few reports of this syndrome in patients with normal-sized platelets, which delayed our patient's referral to the immunologist. The patient received treatment for Evans syndrome and atopic dermatitis until he was four years old. Confirmation of WAS diagnosis was made by genetic testing. Early diagnosis allows prophylactic treatment with antibiotics and the use of intravenous immunoglobulin due to the risk of serious infections, in addition to referral for hematopoietic stem cell transplantation, which is the only curative treatment available so far. WAS should be suspected when patients develop unexplained thrombocytopenia even with normal-sized platelets, especially in the presence of other manifestations.

Keywords: Wiskott-Aldrich syndrome, primary immunodeficiency, child, eczema, thrombocytopenia.

1. Residente do Serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR).
2. Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.
3. Professor Adjunto de Pediatria, Universidade Federal de Uberlândia. Pesquisador associado do Departamento de Pediatria da University of Washington/Seattle Children's Hospital and Research Institute.
4. Professor Adjunto de Pediatria, UFPR.
5. Professor do Departamento de Pediatria, University of Washington/Seattle Children's Hospital and Research Institute.
6. Professor Titular de Pediatria, UFPR.

Submetido em: 12/04/2017, aceito em: 21/06/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):422-6.

Introdução

A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma imunodeficiência primária ligada ao X caracterizada por uma tríade clássica – imunodeficiência, eczema grave e microtrombocitopenia, além de risco aumentado para doenças autoimunes e neoplasias associadas¹. Em 1937, Alfred Wiskott, pediatra alemão, relatou o caso de três irmãos com trombocitopenia, disenteria, eczema e otites de repetição que faleceram antes dos dois anos de idade por sangramento intestinal e sepse. Em 1954, Robert Aldrich e seus colaboradores relataram o caso de uma família com 16 homens de 6 gerações que faleceram por doença que apresentava as mesmas características descritas por Wiskott, identificando um padrão de herança ligada ao X. Após 40 anos, em 1994, o gene responsável pela doença foi identificado no braço curto do cromossoma X, na posição Xp11.22-p11.23¹⁻³.

Estima-se que a incidência da doença nos Estados Unidos da América seja de aproximadamente 1 a 4 casos por 1.000.000 meninos nascidos vivos, e represente 1,2% das imunodeficiências primárias relatadas no país. A média de idade para o diagnóstico é de 24 meses em famílias sem casos prévios. Casos raros foram descritos em meninas, envolvendo uma mutação deletéria do cromossomo X derivado do pai, e inativação não randômica do cromossomo X, derivado da mãe⁴.

O gene responsável pela WAS codifica a proteína WASp, que contém 502 aminoácidos, e é expressa no citoplasma de células hematopoiéticas não eritroides, incluindo as células tronco (CD34+), plaquetas, macrófagos, células dendríticas, linfócitos e neutrófilos. A proteína WASp regula a sinapse imune, a locomoção e sinalização celular, e participa do processo de fagocitose e de apoptose. O gene WAS pode apresentar mutações heterogêneas, que vão estar relacionadas com o espectro da doença. Dependendo do tipo da mutação, a função e/ou expressão intracelular de WASp é afetada de forma diferente. A mutação genética de WAS pode se apresentar como a clássica Síndrome de Wiskott-Aldrich e suas variações fenotípicas, Trombocitopenia ligada ao X, ou Neutropenia ligada ao X⁴⁻⁶.

Em geral, mutações que levam a níveis reduzidos de WASp resultam em trombocitopenia ligada ao X, enquanto que as mutações que abolem a expressão da WASp ou resultam na expressão de uma proteína truncada estão associadas com a síndrome⁷. Utiliza-se ainda um sistema de pontuação para classificar a

gravidade da doença. Pontuação de 1 indica que o paciente tem apenas trombocitopenia; pontuação de 2 quando o paciente apresenta trombocitopenia com achados adicionais, como eczema leve ou transitório ou infecções brandas. Pacientes com pontuação de 1 e 2 são designados como tendo Trombocitopenia ligada ao X. Aqueles com eczema resistente ao tratamento e infecções recorrentes, recebem pontuação de 3 (WAS leve) ou 4 (WAS grave). A pontuação de 5 é dada a pacientes com doença autoimune ou malignidade, independentemente do escore original^{8,9}.

Na WAS há comprometimento da imunidade humoral, celular e inata. Há níveis séricos reduzidos de IgG, IgM e IgA e níveis aumentados de IgE, além de respostas anormais de anticorpos funcionais, como isohemaglutininas e de anticorpos vacinais, como tétano, pneumococo e vacinas conjugadas. Os pacientes apresentam, ainda, defeitos quantitativos e qualitativos nas células Th2, com linfopenia, porém com contagem de linfócitos > 1,000/ μ L na maioria dos pacientes. Células NK, monócitos e neutrófilos estão em número normal, porém com deficiência funcional. Há susceptibilidade aumentada para infecções sinusopulmonares, principalmente pneumonias e otites, sepse e meningite em menor número, além de infecções de pele como impetigo e celulite. Infecções atípicas, como varicela grave, *Herpes simplex*, citomegalovírus, vírus Epstein-barr induzindo distúrbios mieloproliferativos e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, também acometem os pacientes^{1,3,4}.

A trombocitopenia é quase universal nos pacientes com WAS. As plaquetas são destruídas no baço por apresentarem alterações morfológicas e funcionais, incluindo a falta de grânulos específicos, número reduzido de organelas no citoplasma e defeitos de agregação. Metade dos pacientes tem plaquetopenia < 20.000/ μ L. Complicações hemorrágicas ocorrem em 80% dos pacientes, sendo as mais frequentes: epistaxe, equimoses, petéquias, hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana^{1,4,6}.

Autoimunidade e neoplasias podem estar associadas a WAS. Doenças autoimunes são comuns na WAS e podem acometer até 40% dos pacientes, além de serem preditoras do desenvolvimento de malignidades posteriormente⁴. A autoimunidade no cenário de WAS pode ser devida à formação de autoanticorpos ou à presença de clones de células T autorreativos. As manifestações mais comuns são anemia hemolítica autoimune, neutropenia autoimune, vasculite, nefropatia por IgA, artrites e doença inflamatória intestinal^{3,4,7}.

O desenvolvimento de malignidade é frequente, com prevalência estimada de 13-20% dos pacientes, com uma idade mediana de início de 9,5 anos. Linfoma é a neoplasia mais comum, com predomínio do Linfoma não Hodgkin, seguido por Mielodisplasia, Leucemia e Distúrbios mieloproliferativos^{3,4,10}.

Diagnóstico

A seguir, são descritos os critérios diagnósticos, de acordo com a Sociedade Europeia de Imunodeficiência¹¹.

Definitivo

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

- Mutação na proteína WAS (WASP);
- Ausência de mRNA da WASP em análise “Northern blot” de linfócitos;
- Ausência de proteína WASP em linfócitos;
- Primos maternos, tios ou sobrinhos com plaquetas pequenas e trombocitopenia.

Provável

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

- Eczema;
- Resposta anormal de anticorpos a antígenos polissacarídicos;
- Infecções bacterianas ou virais;
- Doenças autoimunes;
- Linfoma, leucemia ou tumor cerebral.

Possível

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

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

Tratamento

O tratamento de suporte consiste na reposição de imunoglobulina endovenosa, uso de sulfametoxazol + trimetoprim para prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, antibióticos profiláticos para infecções sinusopulmonares, uso de aciclovir para casos de infecções herpéticas, transfusões de plaquetas para casos de sangramentos e medicações tópicas para controle do eczema. A esplenectomia não é recomendada pelo risco de infecções. Até o momento, o único tratamento curativo é o transplante de células tronco hematopoiéticas^{1,4,6,12}.

Relato de caso

L.B.C., sexo masculino, 4 anos. Aos 2 meses de idade apresentou anemia importante associada a trombocitopenia, verificado em exame de puericultura. Nessa ocasião, necessitou internação hospitalar e múltiplas transfusões de sangue, sendo então encaminhado para avaliação no ambulatório de hematologia pediátrica. Devido à suspeita de síndrome de Evans (anemia hemolítica e trombocitopenia), recebeu tratamento com corticoterapia sistêmica, com pouca melhora do quadro.

Aos 4 meses, paciente iniciou com lesões eczematosas em face, com posterior progressão para todo o corpo, muito pruriginosas. Encaminhado para avaliação com dermatologista, recebeu diagnóstico de dermatite atópica, mas as lesões não responderam ao tratamento clínico (Figura 1).

Aos 6 meses, apresentou edema em joelho direito, sinais flogísticos, além de petéquias em membros inferiores. Na ocasião, apresentava trombocitopenia (33.000 plaquetas), sendo optado por internação hospitalar para a realização de pulsoterapia com corticoide. Aos 7 meses e aos 8 meses apresentou novos episódios de edema em joelhos, sem sinais flogísticos, com melhora espontânea. Aos 10 meses, apresentou dois episódios de edema em pé esquerdo, associados a dor e calor local, com melhora após uso de paracetamol.

Com 1 ano e 10 meses, paciente necessitou de internação hospitalar por sepse de foco pulmonar. Durante o internamento, desenvolveu quadro de lesões cutâneas, cuja biópsia foi compatível com diagnóstico de vasculite (variante de Púrpura de Henoch-Schönlein). Com 2 anos e 5 meses, foi realizada uma nova biópsia cutânea em lesão bolhosa em pé esquerdo, com resultado também compatível com vasculite.



Figura 1
Lesões eczematosas em região dorsal

Com 2 anos e 7 meses, o paciente apresentou hemorragia digestiva alta, com necessidade de internação hospitalar e transfusão de plaquetas. Até os 3 anos de idade, paciente apresentou outros quatro internamentos por infecções, sendo um devido a infecção de cateter venoso central com hemocultura positiva para leveduras e boa resposta a tratamento utilizando micafungina, e três internamentos devido a pneumonias com derrame pleural. Todos os internamentos foram por intercorrências graves, com necessidade de internação em UTI pediátrica e tratamento agressivo com antibioticoterapia. Após apresentar quadro de edema em ombros e joelhos durante uma das internações por pneumonia, foi avaliado por reumatologista, com posterior diagnóstico de lupus eritematoso sistêmico.

Devido ao quadro frequente de infecções graves, paciente foi referenciado para avaliação no serviço de imunologia pediátrica. Foram revisados os hemogramas anteriores e em todos o volume plaquetário médio (VPM) encontrava-se na faixa da normalidade ou próximo a ela. Solicitados novos exames demonstrando VPM de 9,8 fl (referência 9,4-12,6 fl),

ausência de resposta após vacinação com Pneumo 23®, isohemaglutininas baixas (tipo sanguíneo O+, com anti-A reagente 1:4 e anti-B não reagente), ausência de soroconversão após vacinação para Hepatite B, IgE e IgG elevadas (> 1000 Ku/L e 578,9 Ku/L, respectivamente) e linfopenia acentuada de células T. A pesquisa de mutação do gene WAS foi realizada pelo *Immunology Diagnostic Laboratory do Seattle Children's Hospital and Research Institute* que verificou a presença da mutação c.354delT no exon 3 causando uma alteração do tipo *frameshift* e uma parada prematura de codificação (*stop-codon*) 7 codons adiante (p.G119Efs*), que prediz a ausência da proteína WASp e um grave fenótipo clínico.

Após diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich, o paciente iniciou tratamento com imunoglobulina humana endovenosa mensal, além de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim e foi encaminhado para o serviço de Transplante de Medula Óssea. Recebeu transplante haploidêntico de origem paterna, e no momento encontra-se em recuperação.

Discussão

Classicamente, a síndrome de Wiskott-Aldrich caracteriza-se por ser uma imunodeficiência com trombocitopenia e com microplaquetas. Entretanto, relatamos um paciente do sexo masculino com sintomas clássicos desta síndrome (eczema, trombocitopenia e tendência a infecções recorrentes), porém com plaquetas de volume normal.

Existem poucos relatos desta síndrome em pacientes com plaquetas de volume normal. Em 2014, Mantakadis et al. relataram 3 casos de pacientes portadores dessa síndrome que não apresentavam alterações no volume das plaquetas. Todos os pacientes apresentavam apenas trombocitopenia, sem eczema ou tendência aumentada a infecções ou doenças autoimunes. Destes, dois pacientes apresentaram a mutação c.854_855 no exon 9, enquanto o terceiro paciente apresentou a mutação c.743_743+1delAG no exon 7¹³. Baharin et al. apresentaram um caso de um bebê apresentando todas as características clássicas da síndrome, exceto por plaquetas cujos volumes eram normais, e cuja mutação era c.1264G>T, no exon 10⁸. Patel et al. relataram um caso similar de paciente expressando a forma clássica da síndrome e sem alterações no volume das plaquetas, demonstrando a mutação c.862A>T no exon 9¹⁴. O paciente deste relato apresentou a mutação c.354delT no exon 3, diferente de todas as demais relatadas.

Atualmente, existem mais de 150 mutações diferentes do gene WAS relatadas, com diferentes expressões sobre a proteína da WAS e, conseqüentemente, diferentes fenótipos clínicos⁹. Uma possibilidade é que, embora rara, a manifestação de WAS com plaquetas normais seja um novo fenótipo da doença¹⁴.

Pela associação da síndrome de Wiskott-Aldrich com quadro de lupus eritematoso sistêmico, nosso paciente enquadra-se na classe 5 de gravidade da doença (SWA associada com doença autoimune ou doença neoplásica). O paciente relatado teve seu diagnóstico firmado apenas aos quatro anos, inicialmente tratado como Síndrome de Evans e como dermatite atópica. A síndrome de Evans foi suspeitada por o paciente apresentar anemia hemolítica associada à plaquetopenia. Frequentemente, casos mais leves de SWA apresentam apenas trombocitopenia congênita, e são tratados como portadores de trombocitopenia imune primária, o que atrasa o tratamento adequado.

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma imunodeficiência com múltiplos fenótipos e associada a risco de desenvolvimento posterior de neoplasias e doenças autoimunes. O diagnóstico precoce é importante para adequado tratamento da doença, com possibilidade de cura com transplante de medula óssea. Apesar da tríade clássica envolver pacientes do sexo masculino com microtrombocitopenia, eczema e propensão a infecções de repetição, a suspeita clínica deve existir caso o paciente apresente trombocitopenia inexplicável, mesmo quando as plaquetas tiverem o tamanho normal, principalmente se o paciente apresentar outras manifestações clássicas da doença^{8,14}.

Referências

1. Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an X-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int.* 2012;61:183-9.
2. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15:30-6.
3. Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:1015-32.
4. Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55-66.
5. Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int.* 2016;58:4-7.
6. Gonzalez IG, Carvalho BTC. Síndrome de Wiskott-Aldrich. *Rev bras alerg imunopatol.* 2011;34:59-64.
7. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1285:26-43.
8. Baharin MF, Dhaliwal JS, Sarachandran SV V., Idris SZ, Yeoh SL. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:188.
9. Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:42-8.
10. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, Khosravi A, Garssen J, Velayati A, et al. Cancers related to immunodeficiencies: Update and perspectives. *Front Immunol.* 2016;7:1-13.
11. Guzman D, Veit D, Knerr V, Kindle G, Gathmann B, Eades-Perner AM, et al. The ESID Online Database network. *Bioinformatics.* 2007;23:654-5.
12. 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(1 Suppl.):84-90.
13. Mantadakis E, Sawalle-Belohradsky J, Tzanoudaki M, Kanariou M, Chatzimichael A, Albert MH. X-linked thrombocytopenia in three males with normal sized platelets due to novel WAS gene mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:2305-6.
14. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich syndrome in relation to platelet size. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:1127-29.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dandara M. G. Silveira
E-mail: dandara.mgs@gmail.com