

A organização global que trabalha para melhorar a qualidade de vida das pessoas com imunodeficiências primárias.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Direitos de Autor, 2007, Immune Deficiency Foundation, USA  
O Guia do Doente e da Família da IDF, do qual este material foi autorizado,  
foi apoiado pela Baxter Healthcare Corporation.

A large version of the IPOPI logo graphic, showing a globe held by silhouettes of people, set against a background of a blue sky and a blue sea.

# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

SÍNDROME DE  
WISKOTT-ALDRICH

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Esta publicação foi possível graças ao generoso subsídio educacional da CSL Behring AG.

# SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

*Esta brochura é para ser usada pelos pacientes e pelas suas famílias e não deve substituir o aconselhamento de um imunologista clínico.*

## *Síndrome de Wiskott-Aldrich*



Também disponível:

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO CROMOSSOMA X

DOENÇA GRANULOMATOSA CRÓNICA

IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

SÍNDROME DE HIPER-IgM

*Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)*  
[www.tipolito-ala.it](http://www.tipolito-ala.it)



## SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

*A Síndrome de Wiskott-Aldrich é uma imunodeficiência primária que envolve os linfócitos T e B. Para além disso, os fragmentos de células sanguíneas que ajudam a controlar as hemorragias, as plaquetas, são também afectadas. A forma clássica da Síndrome de Wiskott-Aldrich apresenta um padrão característico de manifestações que incluem uma maior tendência para hemorragias (devida a presença reduzida de plaquetas, que, caracteristicamente, têm pequeno tamanho), infecções bacterianas, virais e fúngicas recorrentes e eczema. Com a identificação do gene responsável por esta doença, sabe-se agora que formas mais ligeiras da doença também podem ocorrer e manifestam-se por algumas, mas não todas, as características acima referidas.*

### DEFINIÇÃO

Em 1937, o Dr. Wiskott descreveu três irmãos com um número baixo de plaquetas (trombocitopenia), diarreia com sangue, eczema e otites recorrentes. Dezassete anos mais tarde, em 1954, o Dr. Aldrich demonstrou que esta síndrome era herdada como uma forma recessiva ligada ao cromossoma X. Nos anos 50 e 60, as características da imunodeficiência subjacente foram identificadas e a Síndrome de Wiskott-Aldrich juntou-se à lista das doenças denominadas imunodeficiências primárias. A Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma imunodeficiência primária que envolve tanto os linfócitos T, como os B. Os fragmentos de células sanguíneas responsáveis por controlar as hemorragias, as plaquetas, são gravemente afectadas.

Na sua forma clássica, a SWA apresenta um padrão característico de manifestações que incluem:

1. Maior tendência para sangramentos, causada por diminuição



- significativa do número de plaquetas
- 2. Infecções bacterianas, virais e fúngicas recorrentes
- 3. Eczema

Para além disso, a observação a longo prazo de doentes com SWA, tem também revelado maior incidência de doenças malignas (cancros), incluindo linfoma e leucemia, e, em muitos doentes, maior incidência de várias de doenças auto-imunes.

A SWA é causada por mutações (ou erros) no gene que produz uma proteína, cujo nome foi dado de acordo com a denominação da doença, a Proteína da Síndrome de Wiskott-Aldrich (PSWA). O gene da PSWA localiza-se no braço curto do cromossoma X. A maioria destas mutações são "únicas". Isto significa que quase todas as famílias possuem as suas próprias mutações características no gene da SWA. Se a mutação é grave e interfere quase por completo com a capacidade do gene para produzir a proteína da SWA, o doente apresenta a forma clássica e mais grave da SWA. Por outro lado, se existir alguma produção da PSWA mutada, poderá surgir uma forma mais ligeira da doença.

### APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica da síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) varia de doente para doente. Alguns doentes apresentam as três manifestações clássicas, incluindo e um número baixo de plaquetas e hemorragias, imunodeficiência e infecções, e eczema. Outros doentes apresentam somente número baixo de plaquetas (trombocitopenia) e hemorragias. Antigamente, os doentes que apresentavam apenas trombocitopenia eram diagnosticados como tendo uma doença diferente, chamada trombocitopenia ligada ao X (XLT, do inglês X-linked thrombocytopenia). Após a identificação do gene da SWA, concluiu-se que tanto a SWA como a trombocitopenia ligada ao X se devem a mutações do mesmo gene, sendo por isso diferentes formas clínicas da mesma doença. As manifestações clínicas iniciais da SWA podem surgir logo após o nascimento ou desenvolverem-se no primeiro ano de



vida. Estes sinais clínicos precoces estão directamente relacionados com qualquer uma ou com todas as manifestações presentes na tríade clínica clássica, incluindo hemorragias, devido ao baixo número de plaquetas, exantemas escamosos e pruriginosos, eczemas e/ou infecções causadas pela imunodeficiência subjacente.

### TENDÊNCIA PARA HEMORRAGIAS

Um número baixo de plaquetas (trombocitopenia), de tamanho reduzido, é uma característica específica de quase todos os doentes com SWA. Porque a SWA é a única doença em que se encontram plaquetas pequenas, a sua detecção é um indicador muito útil para o diagnóstico da doença. As hemorragias cutâneas causadas pela trombocitopenia podem causar pontos vermelhos-azulados do tamanho da cabeça de um alfinete, denominados “petéquias”, ou poderão ser maiores e assemelharem-se a equimoses. Os rapazes afectados poderão também apresentar fezes com sangue (em especial durante a infância), sangramento das gengivas e hemorragias nasais prolongadas. As hemorragias no cérebro são uma complicação grave e alguns médicos recomendam que os bebés com um número muito baixo de plaquetas (<15.000/uL) usem um capacete para os proteger de lesões na cabeça, até que o tratamento aumente o seu número de plaquetas.

### INFECÇÕES

Devido a uma deficiência profunda da função dos linfócitos T e B, as infecções são comuns na SWA clássica e podem envolver todos os tipos de microrganismos. Estas infecções podem incluir infecções respiratórias do tracto superior e inferior, como por exemplo otite média, sinusite e pneumonia. Infecções mais graves, como a sépsis (inflamação generalizada causada por uma infecção ou “envenenamento do sangue”), meningite e infecções virais graves são menos frequentes. Esporadicamente, os doentes com SWA clássica podem desenvolver pneumonia provocada pelo *Pneumocystis jirovecii* (carinii). A pele pode também ser infectada com várias bactérias, pelo coçar intenso das áreas com eczema. Observa-se com frequência na SWA uma infecção viral da pele causada pelo *Molluscum contagiosum*.



### ECZEMA

O eczema é geralmente encontrado em doentes com a SWA clássica. Nos bebés, o eczema pode assemelhar-se à “crosta láctea” ou dermatite seborreica, a um exantema cutâneo grave devido às fraldas, ou pode surgir sob a forma de exantema generalizado, ocorrendo no corpo e/ou nas extremidades do corpo. Nos rapazes mais velhos, o eczema pode limitar-se às dobras cutâneas à volta da parte frontal do cotovelo, à volta do pulso e pescoço e por trás dos joelhos, ou pode antes afectar grande parte da área total da pele. Uma vez que o eczema provoca muita comichão (pruriginoso), os rapazes afectados coçam-se com frequência, por vezes até sangrarem, mesmo enquanto dormem. Em casos extremos, o eczema pode causar uma inflamação cutânea avermelhada tão intensa que os rapazes “irradiam” calor para o ambiente e têm dificuldade em manter a temperatura corporal normal. Em alguns doentes, o eczema pode não existir ou manifestar-se de forma ligeira.

### MANIFESTAÇÕES AUTO-IMUNES

Um problema frequentemente observado nos bebés, assim como nos adultos com SWA, é uma elevada incidência de manifestações de “tipo auto-imune”. A palavra “auto-imune” descreve condições que parecem ser o resultado de um sistema imunitário desregulado, que reage contra uma parte do próprio corpo do doente. Entre as manifestações auto-imunes mais comuns, observadas nos doentes com SWA, encontra-se um tipo de inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite), associada a febre e exantema cutâneo das extremidades, por vezes agravadas após episódios de exercício. Uma outra doença auto-imune é a anemia causada por anticorpos que destroem os glóbulos vermelhos do próprio doente (anemia hemolítica). A diminuição do número de plaquetas também pode ser agravada por mecanismos de auto-imunidade, em que o doente produz anticorpos que atacam as poucas plaquetas que ainda tem, situação geralmente chamada PTI (púrpura trombocitopénica idiopática). Alguns doentes apresentam uma doença mais generalizada, em que poderão verificar-se febres altas na ausência de infecção, associada a articulações inchadas, glândulas



linfáticas dolorosas, inflamação dos rins e manifestações gastrointestinais, como diarreia. Ocasionalmente, desenvolve-se inflamação das artérias (arterite, vasculite), manifestando-se principalmente nos músculos, coração, cérebro ou outros órgãos internos, causando uma grande variedade de sinais e sintomas. Estes episódios com carácter auto-imune podem durar somente alguns dias ou ocorrer por fases, durante um período de muitos anos, e podem ser difíceis de tratar.

### DOENÇAS MALIGNAS

As doenças malignas podem ocorrer nas crianças, nos adolescentes e nos adultos com SWA. A maioria destas doenças envolve os linfócitos B, causando linfoma ou leucemia.

### DIAGNÓSTICO

Devido ao vasto espectro de manifestações, o diagnóstico da Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) deve ser realizado em qualquer rapaz que apresente sangramentos e equimoses não usuais, trombocitopenia congénita ou manifestando-se precocemente, e plaquetas de pequeno tamanho. As anomalias características das plaquetas, baixo número e tamanho reduzido, estão quase sempre já presentes no cordão umbilical dos recém-nascidos. O exame mais simples e útil para diagnosticar a SWA é obter uma contagem das plaquetas e determinar, cuidadosamente, o tamanho das mesmas. As plaquetas, na SWA, são significativamente mais pequenas do que as plaquetas normais. Em crianças mais velhas, com mais de dois anos, podem também ser identificadas várias anomalias imunológicas, que podem ser usadas para apoiar o diagnóstico. Certos tipos de anticorpos séricos são caracteristicamente baixos ou não existem nos rapazes com SWA. Eles apresentam muitas vezes baixos níveis de anticorpos para os antigénios associados aos grupos sanguíneos (isohemaglutininas, ou anticorpos contra os glóbulos vermelhos do tipo A ou B) e não conseguem produzir anticorpos contra certas vacinas que contêm polissacarídeos ou açúcares complexos, como a vacina contra o streptococcus pneumoniae (exemplos: Pneumovax, Pneumo 23). Os testes cutâneos para examinar

a função dos linfócitos T pode mostrar ausência de resposta e exames laboratoriais no sangue para avaliação da função dos linfócitos T podem dar resultados anormais. O diagnóstico é confirmado pela evidência de uma diminuição ou ausência da proteína da SWA nas células sanguíneas ou através da presença de uma mutação no gene da PSWA. Estes exames são feitos em escasso número de laboratórios especializados, e requerem sangue ou outro tecido.

### HEREDITARIEDADE

A SWA é herdada como uma doença recessiva ligada ao cromossoma X. Praticamente só os rapazes são afectados por esta doença. Uma vez que é uma doença hereditária transmitida de uma forma recessiva ligada ao cromossoma X, poderão existir irmãos ou tios maternos (os irmãos da mãe do doente) com manifestações similares. É possível que a história familiar seja totalmente negativa tanto pelo pequeno número de indivíduos na família como pela ocorrência de uma nova mutação, não transmitida, neste caso, pelos progenitores. Supõe-se que em cerca de 1/3 dos novos doentes com SWA, a doença resulte de uma nova mutação que ocorre na altura da concepção. Se a mutação exacta da PSWA for conhecida numa dada família, é possível fazer o diagnóstico pré-natal através do ADN das células obtidas por amniocentese ou por colheita de amostra das vilosidades coriônicas.

### TRATAMENTO

Todas as crianças com uma doença crónica grave precisam do apoio dos pais e da família. As pressões colocadas sobre os pais dos rapazes com SWA e as decisões que têm de tomar podem ser devastadoras. Os progressos na nutrição e terapia antimicrobiana, o uso profilático da terapia de substituição com imunoglobulina e o transplante de medula óssea, têm melhorado, de forma significativa, a esperança de vida dos doentes com SWA. Devido à maior perda de sangue, a anemia por deficiência de ferro é comum e, muitas vezes, são necessários suplementos com ferro.



Quando existem sintomas ou sinais de infecção, é necessário procurar exaustivamente infecções bacterianas, virais e fúngicas, para determinar o tratamento antimicrobiano mais eficaz. Uma vez que os doentes com SWA têm produção deficiente de anticorpos em resposta a vacinas e aos microrganismos invasores, para os doentes que sofrem de infecções bacterianas frequentes, a administração profilática da terapia de substituição com imunoglobulina pode ser indicada. Deve notar-se que, se o doente tem baixo número de plaquetas, a maioria dos médicos deveria prescrever terapia com imunoglobulina intravenosa porque a injeção de imunoglobulina subcutânea pode causar sangramento na pele e debaixo da pele. A terapia de substituição com imunoglobulina é particularmente importante se o doente tiver sido submetido a esplenectomia (remoção cirúrgica do baço, órgão linfático localizado no abdómen que “filtra o sangue”).

O eczema pode ser grave e persistente, exigindo cuidados constantes. Deve-se evitar tomar banho com demasiada frequência, evitando que a pele seque, e como consequência, agrave o eczema. Devem-se usar óleos de banho durante o banho e deve ser aplicado um creme hidratante não só após o banho mas também várias vezes ao dia, nas áreas de pele seca/com eczema. Os cremes com esteróides, desde que aplicados com moderação nas áreas de inflamação crónica, são por vezes úteis, mas deve-se evitar o seu uso excessivo. Não use cremes com esteróides fortes na cara, como por exemplo esteróides fluorados. Se certos alimentos fazem com que o eczema piore, e se existem alergias conhecidas a certos alimentos, deve-se evitar ingerir esses alimentos.

As transfusões de plaquetas podem ser usadas nalgumas situações para tratar trombocitopenia e, deste modo, as hemorragias. Por exemplo, se uma hemorragia grave não puder ser parada através de medidas tradicionais, são indicadas transfusões de plaquetas. As hemorragias no cérebro, geralmente, requerem transfusões imediatas de plaquetas. A remoção cirúrgica do baço foi realizada em doentes com SWA e tem



sido eficaz para corrigir a diminuição de plaquetas em mais de 90% dos casos. A esplenectomia não cura as outras características da SWA e só deverá ser usada para controlar a trombocitopenia nos doentes com níveis particularmente baixos de plaquetas. Nos rapazes com SWA, a capacidade da terapia de substituição com imunoglobulina em altas doses aumentar o número de plaquetas, tendo sido demonstrada através de uma melhoria considerável, uma vez removido o baço. A remoção do baço aumenta a susceptibilidade dos doentes com SWA a certas infecções, em especial as infecções da corrente sanguínea e a meningite causada por bactérias capsuladas, como o *S. pneumoniae* ou o *H. influenzae*. Se a esplenectomia for usada, é imperativo que sejam administrados à criança antibióticos profiláticos e, eventualmente, feita terapia de substituição com imunoglobulina, possivelmente para o resto das suas vidas, a fim de prevenir estas infecções graves.

As manifestações das doenças auto-imunes podem exigir tratamento com fármacos que enfraquecem, ainda mais, o sistema imunitário do doente. A terapia de substituição com imunoglobulina em doses elevadas e os esteróides sistémicos podem corrigir o problema. É importante que a dose de esteróides seja reduzida ao nível mais baixo capaz de controlar as manifestações de doença o mais rapidamente possível.

Tal como acontece com todas as crianças com imunodeficiência primária que envolva os linfócitos T e/ou os linfócitos B, os rapazes com SWA não devem tomar vacinas com vírus vivos, uma vez que existe a possibilidade de que uma estirpe do vírus da vacina possa causar a doença para qual a vacina foi criada. Ocasionalmente ocorrem complicações associadas à varicela, que podem ser prevenidas com tratamento precoce com drogas antivirais, com terapia de substituição com imunoglobulina em doses elevadas ou com soro hiper imune contendo anticorpos anti-Herpes zoster.

A única "cura permanente" para a SWA é o transplante da medula óssea



ou o transplante de células estaminais do cordão umbilical e, assim que o diagnóstico da SWA for estabelecido, deve-se procurar logo um dador com HLA compatível. Apesar da sua imunodeficiência, uma vez que os doentes com SWA possuem linfócitos T, embora apenas com função residual, os fármacos imunossuppressores e/ou a irradiação total do corpo são necessários para “condicionar” o doente antes do transplante. Se o rapaz afectado tiver irmãos saudáveis dos mesmos pais, toda a sua família deve ser sujeita à tipagem tecidular para determinar se existe um irmão com HLA idêntico (uma boa compatibilidade de tecido), que possa servir como dador para o transplante da medula óssea. Na SWA, os resultados do transplante de medula óssea de irmão dador com HLA idêntico, são excelentes, tendo, no total, uma taxa de sucesso (cura) de 80-90%. Este procedimento é o tratamento recomendado para os rapazes com manifestações clínicas significativas de SWA. Nos doentes com formas clínicas mais ligeiras (como a trombocitopenia isolada, por exemplo), torna-se mais difícil a decisão de realizar o transplante da medula óssea de um irmão com HLA compatível e tal deve ser discutido com um imunologista experiente. O sucesso com os transplantes de dadores compatíveis não aparentados tem melhorado substancialmente ao longo das duas últimas décadas. Os transplantes de dadores não aparentados totalmente compatíveis são hoje quase tão bem sucedidos como os transplantes de irmãos compatíveis, se forem realizados antes dos 5-6 anos de idade e antes do doente ter contraído uma complicação importante, como infecções virais graves ou cancro. A taxa de sucesso dos transplantes de dadores totalmente compatíveis não aparentados diminui com a idade, tornando-se difícil a decisão de fazer um transplante em adolescentes ou adultos com SWA. As células estaminais do cordão umbilical, total ou parcialmente compatíveis, têm sido usadas com sucesso na reconstituição imunitária e na correcção das anomalias das plaquetas em alguns doentes com SWA e o seu uso pode ser ponderado se não existir um irmão compatível ou um dador não aparentado totalmente compatível. Contrariamente ao excelente resultado dos transplantes com HLA compatível, o transplante de medula óssea haploidêntica (uso do pai/mãe como dador), tem tido menos sucesso do que os transplantes de HLA compatível.

### **EXPECTATIVAS**

Há três décadas atrás, a Síndrome de Wiskott-Aldrich clássica era uma das imunodeficiências primárias mais graves, com uma esperança de vida de apenas 2-3 anos. Embora continue a ser uma doença grave, na qual podem ocorrer complicações que põem a vida em risco, muitos dos homens afectados ultrapassam a puberdade e entram na idade adulta, vivem vidas produtivas e constituem as suas próprias famílias. Dos doentes com medula óssea transplantada, os mais velhos estão hoje na faixa etária dos vinte ou trinta anos e aparentam estar curados, sem o desenvolvimento de malignidades ou doenças auto-imunes.