



SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH: GENÉTICA E APRESENTAÇÕES CLÍNICAS ENTRE SEUS DIFERENTES FENÓTIPOS

VITOR MONTANHA DA SILVA; TÉRCIO ERNANDES CRUZ DE MELO; ADRIANO GREGÓRIO QUEIROZ ITO; THIAGO HENRIQUE DE FREITAS MAMEDE

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma síndrome genética rara ligada ao cromossomo X, acometendo portanto em sua imensa maioria a população masculina. A síndrome acomete as células do sistema imunológico, possuindo apresentações clínicas diferentes com base na mutação encontrada no gene WAS. **Objetivos:** O presente trabalho visa a obtenção de informações relevantes acerca da WAS, com o intuito de auxiliar profissionais e estudantes da área da saúde a conhecer melhor sobre a síndrome. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura acerca da Síndrome de Wiskott-Aldrich, utilizando artigos presentes nas bases de dados PubMed, NIH e Science Direct. **Resultados:** O gene acometido pela síndrome codifica a proteína WASP, importantíssima para o funcionamento saudável do sistema imune. A proteína é responsável pela mudança da conformação do citoesqueleto das diferentes células do sistema imune, permitindo a correta comunicação entre as células de defesa tanto na imunidade adquirida quanto inata. Existem 3 formas de apresentação clínica da Síndrome: Síndrome de Wiskott-Aldrich Clássica; Trombocitopenia ligada ao X e Neutropenia ligada ao X. Elas diferem principalmente se a expressão da proteína mutada ocorre ou não, sendo a apresentação clássica da síndrome a mais grave entre elas, devido maior potencial de hemorragias, infecções e desenvolvimento de malignidades. **Conclusões:** Infere-se a partir das informações coletadas que a dificuldade de acessar informações sobre a Síndrome de Wiskott Aldrich, bem como a escassez de artigos referentes ao tema, revela a complexidade e muitas vezes desconhecimento dos profissionais da saúde sobre a condição. Portanto, o presente estudo demonstra grande importância ao configurar a WAS em seus diferentes fenótipos, mostrando também o desafio no diagnóstico e, portanto, no tratamento da condição, que são indispensáveis para garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Wiskott-Aldrich; WASP; trombocitopenia ligada ao X; neutropenia ligada ao X.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Wiskott-Aldrich leva o nome dos médicos Alfred Wiskott e Robert Aldrich, que, independentemente um do outro, descreveram a condição no início da década de 1930. Desde então, avanços na genética molecular permitiram uma compreensão mais profunda das bases genéticas subjacentes à síndrome, proporcionando uma base crucial para estratégias terapêuticas inovadoras.

A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, do inglês Wiskott-Aldrich Syndrome) é uma

doença genética rara e complexa, cuja compreensão tem evoluído gradualmente ao longo do tempo. O cerne desta condição é uma mutação no gene WAS (Síndrome de Wiskott-Aldrich), localizada no cromossomo X, o que se torna predominantemente uma doença ligada ao sexo masculino, embora existam casos raros em que mulheres portadoras podem apresentar sintomas mais leves (GULÁCSY et al, 2011).

A prevalência do WAS é estimada em cerca de 1 a cada 100.000 nascidos vivos, conferindo-lhe um estatuto de raridade no espectro das doenças genéticas. Apesar de sua ocorrência relativamente infrequente, a síndrome de Wiskott-Aldrich possui uma importância clínica significativa, dado seu impacto específico na qualidade de vida dos afetados. A maioria dos diagnósticos é estabelecida na infância, muitas vezes antes dos três anos de idade, quando os sintomas começam a se manifestar de maneira mais evidente (STRAY-PEDERSEN, 2000).

Esta revisão visa explorar os aspectos que envolvem a síndrome de Wiskott-Aldrich no campo da genética e por consequência a fisiopatologia da doença, relacionado com os diferentes fenótipos possíveis que prevalecem nos portadores da síndrome. Espera-se ampliar o entendimento clínico, para melhor compreender os motivos que levam os indivíduos a apresentarem os diferentes quadros clínicos, bem como dar destaque à Síndrome que pode ser desconhecida a alguns profissionais da saúde, mas que não deixa de ser intrigante e principalmente desafiadora.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, utilizando artigos indexados em base de dados, PubMed, NIH (National Institutes of Health) e Science Direct. Todos os artigos utilizados estão presentes nas referências da base de informações médicas Up to Date acerca da Síndrome de Wiskott-Aldrich. A boa confiabilidade dos artigos pode ser atestada através dos próprios critérios de seleção utilizados pela base de informações para a inclusão de suas referências, em que se utiliza da revisão aos pares para atestar a validade dos mesmos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proteína responsável pela síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) é membro de uma família distinta de proteínas citoplasmáticas que ligam as vias de sinalização à reorganização do citoesqueleto de actina. WASP é expressa exclusivamente em células hematopoiéticas e desempenha um papel crucial na remodelação do citoesqueleto de actina. Portanto, sua ausência faz com que dificulte a realização da sinapse imunológica, impedindo a apresentação correta de antígenos entre as células dendríticas e o linfócito T (MALINOVA et al., 2015). Como a função das células T estão prejudicadas em relação a migração e adesão levando a interação insuficientes com outros tipos celulares, a homeostase destas com os linfócitos B também se mostram prejudicadas, observando da mesma forma uma diminuição de células B maduras na circulação, bem como nos linfonodos (MEYER-BAHLBURG et al., 2008).

Mutações no gene WAS resultam em fenótipos clínicos variáveis que se correlacionam com o tipo de mutação e seu efeito na expressão da proteína. Os pacientes afetados são categorizados em três grupos principais: Síndrome de Wiskott-Aldrich Clássica (WAS clássica), trombocitopenia ligada ao X (XLT) e neutropenia ligada ao X (XLN) (JIN et al., 2004). WAS clássica, XLT e XLN têm em comum mutações no gene WAS, localizado no braço curto do cromossomo X. Muitas mutações diferentes do gene podem causar WAS. Certos tipos de mutações em locais específicos têm maior probabilidade de causar XLT do que o WAS Clássica. Em relação a neutropenia ligada ao X, a condição é resultante de mutações missense na região de domínio GTPase de ligação da proteína 42 (Cdc42), proteína

esta que auxilia no controle de divisão celular em neutrófilos (DEVRIENDT et al., 2001).

Embora exista uma correlação fenótipo/genótipo considerável, existem exceções, tornando difícil, em casos individuais, prever com precisão o curso clínico com base apenas no tipo de mutações do gene WAS. Por isso, divide-se os portadores da mutação em duas categoriais: WASP positivo em que a proteína mutada e não funcional é expressa resultando majoritariamente no fenótipo de XLT (trombocitopenia ligado ao X) e WASP negativo em que a proteína está ausente, levando ao fenótipo de clássico da síndrome (JIN et al., 2004).

A síndrome de Wiskott-Aldrich Clássica possui maior morbidade dentre as três condições citadas anteriormente decorrentes da mutação do gene WAS. O fenótipo apresenta-se como sangramentos desde a infância que podem desenvolver-se desde o nascimento devido a trombocitopenia, levando ao sangramento prolongado do coto umbilical, petéquias, melena, hematúria entre outros. Além disso, é comum infecções virais, bacterianas e fúngicas recorrentes, linfadenopatias e hepatoesplenomegalia (MAHLAOU et al., 2013). Um aspecto curioso da síndrome é o potencial de desenvolvimento de malignidades como linfomas, pois acredita-se que nos portadores de WAS clássica as células T natural killers invariantes, células responsáveis pela imunovigilância do desenvolvimento de neoplasias, estão ausentes (ASTRAKHAN; OCHS; RAWLINGS, 2009).

A trombocitopenia ligada ao X (XLT) é a variante menos grave da WAS e apresenta-se como trombocitopenia congênita. Estes pacientes geralmente apresentam uma evolução benigna da doença em comparação com a WAS Clássica e boa sobrevida a longo prazo, embora ainda apresentem um risco aumentado (inferior ao da WAS Clássica) de eventos graves, como infecções potencialmente fatais, hemorragia, complicações autoimunes e câncer (ALBERT et al., 2010). O XLT deve ser diferenciado da trombocitopenia imune (PTI), que não apresenta risco aumentado de malignidades. A neutropenia ligada ao X (XLN) é muito rara, com poucos casos descritos, porém até o momento é considerado que ela se apresenta como uma neutropenia congênita clássica com aumento do risco de infecções. Com a maior sobrevida dos pacientes portadores de XLN no cenário atual, é observado uma maior chance de desenvolvimento de neoplasias nesses pacientes conforme o envelhecimento.

O diagnóstico é sugerido em pacientes do sexo masculino com petéquias, hematomas e trombocitopenia congênita associada ao pequeno tamanho de plaquetas. O mesmo pode ser confirmado pela identificação de mutações deletérias no gene WAS, além de mutações no domínio de ligação do homólogo da proteína 42 de controle de divisão celular (Cdc42) em casos de neutropenia ligada ao X (XLN). A presença de eczema fortalece o diagnóstico, enquanto infecções e anormalidades imunológicas podem variar em gravidade. O teste de triagem para a presença/ausência da proteína WASP pode ser realizado por citometria de fluxo, mas a análise da sequência do gene WAS é essencial para confirmar o diagnóstico, especialmente em casos com expressão mutada, não funcional ou hipofuncional de WASP. A deficiência da proteína que interage com WASP (WIP) deve ser considerada em pacientes com características de WAS, mas sem a presença de WASP funcional (SAMUEL et al., 2018). O diagnóstico de XLN é sugerido em pacientes do sexo masculino com neutropenia congênita grave e mutações missense no domínio de ligação ao Cdc42. Mulheres heterozigotas para mutações do gene WAS podem apresentar sintomas de WAS clássico ou XLT devido a uma inativação distorcida do cromossomo X. A identificação de portadoras e o diagnóstico pré-natal em fetos masculinos em risco podem ser realizados por análise de mutação conhecida no gene WAS, utilizando amostras de vilosidades coriônicas ou culturas de amniócitos para análise de DNA genômico (LANZI et al., 2012).

O presente trabalho apresenta como limitação a utilização de trabalhos publicados algumas décadas atrás. Isso é um reflexo do escasso material acerca do tema nas bases de dados, sendo necessários recorrer a artigos mais velhos ainda que apresentem boa confiabilidade acerca do tema. Além disso, esse fato comprova certa negligência acerca do

tema e também a necessidade de trazer conhecimento aos profissionais das diversas áreas da saúde sobre as diferentes apresentações da Síndrome de Wiskott-Aldrich.

4 CONCLUSÃO

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma condição rara e complexa que afeta profundamente a qualidade de vida dos pacientes. A importância do diagnóstico preciso dessa síndrome não pode ser subestimada, pois orienta não apenas o tratamento adequado, mas também as expectativas e cuidados a longo prazo. Uma variedade de fenótipos e apresentações clínicas dessa síndrome ressaltam a necessidade de abordagens personalizadas, adaptadas às necessidades individuais de cada paciente.

Compreender as nuances das diferentes manifestações da síndrome é fundamental para oferecer um suporte eficaz e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. Um diagnóstico precoce, seguido de um manejo multidisciplinar e atento, é essencial para mitigar complicações, melhorar prognósticos e proporcionar uma vida mais plena aos pacientes com síndrome de Wiskott-Aldrich.

REFERÊNCIAS

ALBERT, M. H. et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. **Blood**, v. 115, n. 16, p. 3231–3238, 22 abr. 2010.

ASTRAKHAN, A.; OCHS, H. D.; RAWLINGS, D. J. Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Is Required for Homeostasis and Function of Invariant NKT Cells. **Journal of Immunology**, v. 182, n. 12, p. 7370–7380, 15 jun. 2009.

DEVRIENDT, K. et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. **Nature Genetics**, v. 27, n. 3, p. 313–317, 1 mar. 2001.

GULÁCSY, V. et al. Genetic characteristics of eighty-seven patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. **Molecular Immunology**, v. 48, n. 5, p. 788–792, 1 fev. 2011.

JIN, Y. et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. **Blood**, v. 104, n. 13, p. 4010–4019, 15 dez. 2004.

LANZI, G. et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 209, n. 1, p. 29–34, 9 jan. 2012.

MAHLAOUI, N. et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. **Blood**, v. 121, n. 9, p. 1510–1516, 28 fev. 2013.

MALINOVA, D. et al. WASp-dependent actin cytoskeleton stability at the dendritic cell immunological synapse is required for extensive, functional T cell contacts. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 99, n. 5, p. 699–710, 20 nov. 2015.

MEYER-BAHLBURG, A. et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. **Blood**, v. 112, n. 10, p. 4158–4169, 15 nov. 2008.

SAMUEL et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 1, p. 333-335.e8, 1 jul. 2018.

STRAY-PEDERSEN, A. Primary immunodeficiency diseases in Norway. **Journal of Clinical Immunology**, v. 20, n. 6, p. 477–485, 2000.