

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Wiskott-Aldrich

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Oct 30, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	11
<b>Tratamento</b>	<b>13</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	13
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	16
Novidades	26
<b>Acompanhamento</b>	<b>27</b>
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	28
<b>Diretrizes</b>	<b>29</b>
Diretrizes de diagnóstico	29
Diretrizes de tratamento	29
<b>Recursos online</b>	<b>30</b>
<b>Referências</b>	<b>31</b>
<b>Imagens</b>	<b>34</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>35</b>

## Resumo

- ◇ Afecção ligada ao cromossomo X caracterizada por trombocitopenia. O pequeno tamanho das plaquetas é a característica consistente.
- ◇ Eczema e infecções recorrentes são comuns.
- ◇ A autoimunidade complica até 70% dos casos.
- ◇ Há um aumento do risco de neoplasias hematológicas.

## Definição

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é uma afecção recessiva ligada ao cromossomo X caracterizada pela tríade clínica de trombocitopenia, eczema e infecções recorrentes.[1] Trombocitopenia, com volume plaquetário baixo, está presente desde o nascimento e é universal. Outras características se manifestam com o tempo e são variáveis, particularmente imunodeficiência, que afeta as respostas imunes celulares e humorais inatas, e uma suscetibilidade para desenvolver leucemia e linfoma. Há uma ampla variação da gravidade da doença que se correlaciona com a expressão da proteína WAS (WASp) em células hematopoiéticas. Com raras exceções, os portadores são completamente assintomáticos.[2] [3]

## Epidemiologia

A incidência nos EUA é estimada em 4 por milhão de nascidos vivos do sexo masculino. Na Europa, a incidência é de 4 por milhão de indivíduos, sem predominância étnica ou geográfica conhecida.[9] [10] A afecção pode ser sub-relatada, pois os casos leves podem ser diagnosticados erroneamente como trombocitopenia idiopática (TPI).

## Etiologia

A afecção é causada por mutações no gene WAS, localizado no cromossomo X (Xp11.23-p11.22).[11] [12] [13] Se a mãe for portadora de uma mutação de síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), a chance de transmitir a mutação será de 50% em cada gravidez; homens que herdarem a mutação serão afetados, enquanto as mulheres que herdarem a mutação serão portadoras; todos os homens com a mutação passarão para todas as suas filhas e para nenhum de seus filhos.

Aproximadamente 300 mutações únicas já foram reportadas, afetando todos os 12 exons do gene WAS.[13] Todas essas mutações resultam em perda da função por meio de expressão gênica reduzida e/ou expressão reduzida da proteína WAS (WASp) em células hematopoiéticas. Em geral, as mutações que resultam em ausência de proteínas causam doença clínica grave, enquanto as mutações que preservam alguma, embora reduzida, expressão de WASp estão associadas à SWA atenuada (trombocitopenia ligada ao cromossomo X).[4] Embora essa divisão seja útil clinicamente, não é absoluta, pois alguns pacientes com proteínas residuais ainda podem desenvolver manifestações graves, presumivelmente relacionadas, em parte, à funcionalidade da proteína residual, mas também em virtude de influências genéticas e fatores ambientais variáveis.

## Fisiopatologia

A proteína WAS (WASp) é normalmente expressa apenas em células hematopoiéticas e, portanto, defeitos na síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) ocorrem apenas em linhagens de células sanguíneas. A WASp desempenha um papel fundamental na transdução de sinais da membrana celular para regular o citoesqueleto de actina. Na ausência de WASp (SWA clássica), o rearranjo citoesquelético é defeituoso e certas estruturas de actina, como copos fagocitários e contatos para adesão, não são formadas normalmente. Isso prejudica diversas funções leucocitárias, incluindo fagocitose, migração e interações intercelulares, resultando em imunodeficiência. Embora existam poucos estudos de função celular em pacientes com baixos níveis residuais de WASp (SWA atenuada), esse grupo provavelmente retém função celular imune mais normal.

A fisiopatologia da disfunção plaquetária na SWA não é bem compreendida. Parece estar relacionada à depuração esplênica de plaquetas com estrutura anormal aumentada e à função defeituosa de megacariócitos.[14] Diferentemente da imunodeficiência, a trombocitopenia significativa e a tendência ao sangramento são observadas independentemente da expressão de WASp estar reduzida ou ausente.

Os mecanismos subjacentes ao eczema e à autoimunidade também são pouco compreendidos. Existem boas evidências para função regulatória T defeituosa na SWA, mas outros aspectos da autoimunidade foram pouco estudados.[15] [16] Da mesma forma, a patogênese da neoplasia maligna na SWA não é clara. A imunodeficiência pode desempenhar um papel importante, pois uma proporção significativa de neoplasias malignas de SWA são acionadas pelo vírus Epstein-Barr.[14]

## Classificação

### Classificação clínica baseada na expressão gênica[4]

SWA grave

- Evolução clínica grave.
- Na ausência de transplante de medula óssea curativo, está associada a morbidade e mortalidade significativas.
- Associada a mutações no gene WAS que resultam em produto proteico ausente.

SWA atenuada, também conhecida como trombocitopenia ligada ao cromossomo X (TLX)

- Evolução clínica mais suave com bom prognóstico.
- Associada a mutações no gene WAS que resultam em produto proteico reduzido.

## Prevenção primária

Vacina contra pneumococos é recomendada pré-esplenectomia para todas as crianças com <2 anos e para crianças não imunizadas entre 24 e 59 meses que têm risco elevado de infecções pneumocócicas, se não estiverem em terapia com imunoglobulinas. A esplenectomia necessita de penicilina profilática pelo resto da vida.

## Prevenção secundária

Análise de mutação para outros membros familiares, se houver história sugestiva de síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) ou para detectar o estado do portador.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 2 anos de idade se apresenta com eczema em placas nos membros, rosto e tronco. Ele nasceu a termo por fórceps e observou-se um céfalo-hematoma. As plaquetas estavam abaixo da faixa normal e continuaram baixas ao serem testadas novamente. Ele tem história de infecções otológicas recorrentes e tímpano perfurado, para os quais recebeu 4 ciclos de antibióticos no último ano. Ele não teve quaisquer outras infecções significativas e apresenta crescimento pândero-estatural normal. O exame físico demonstrou eczema moderado em placas nos membros, rosto e tronco com petéquias em áreas de escoriação, mas, salvo isso, está bem. Ele é o primeiro filho de pais não consanguíneos, e um tio de sua mãe morreu na primeira infância de sangramento.

[Fig-1]

### Caso clínico #2

Um menino de 6 anos de idade apresenta-se com uma longa história de facilidade de formar hematomas. Houve suspeita inicial de lesão não acidental, mas durante a investigação foi constatado que o paciente apresenta plaquetopenia. Ele recebeu o diagnóstico de trombocitopenia idiopática e o tratamento com corticosteroides foi iniciado. Apesar da dosagem adequada de corticosteroide, sua contagem plaquetária não respondeu ao tratamento. Ele não apresenta história significativa de infecções, mas apresenta história de eczema leve. Não há uma história familiar significativa.

## Outras apresentações

Os pacientes costumam receber inicialmente o diagnóstico de trombocitopenia idiopática (TPI) que geralmente não responde aos corticosteroides. As crianças podem ter sofrido esplenectomia com correção parcial ou completa da contagem plaquetária. Uma característica-chave que distingue a síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) da TPI é o tamanho das plaquetas pré-esplenectomia (caracteristicamente pequeno na SWA). A esplenectomia na SWA aumenta substancialmente o tamanho das plaquetas.[5] [6] [7] Raramente, os pacientes podem apresentar características de leucemia mielomonocítica juvenil, incluindo mielodisplasia.[8]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A apresentação geralmente ocorre durante a infância, frequentemente no primeiro ano de vida. A trombocitopenia é universal, mas apenas um terço dos pacientes demonstra as outras características de imunodeficiência e eczema na apresentação.[1] Inicialmente, a síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada pode ser diagnosticada erroneamente como trombocitopenia idiopática (TPI). Deve-se suspeitar do diagnóstico se houver história familiar positiva de trombocitopenia.

### História e exame físico

O diagnóstico é baseado na suspeita clínica. Crianças geralmente apresentam complicações de trombocitopenia, especialmente petéquias e facilidade de formar hematomas. Ocorrem infecções recorrentes, particularmente infecções otológicas, embora sejam mais incomuns se a criança apresentar

a síndrome no primeiro ano de vida. Pode haver história de infecção prévia grave ou oportunista.[1] Frequentemente, há história de eczema. Pode haver história familiar de sangramento ou mortalidade infantil. Uma grande variedade de síndromes autoimunes ocorre mais tarde no período da doença, que podem afetar até 70% dos pacientes em algum ponto, e a história destas síndromes deve ser investigada.

Os achados de exame geralmente incluem hematomas e petéquias, e eczema de gravidade variável com petéquias ou sangramento nos locais de escoriação. A linfadenopatia pode estar presente, especialmente se a pele estiver inflamada. Pode haver evidência de infecções otológicas anteriores/atuais, como perfuração timpânica. O retardo do crescimento pômbero-estatural pode estar presente.

[Fig-1]

## Investigações diagnósticas iniciais

A investigação inicial é o hemograma completo e deve incluir volume plaquetário. Trombocitopenia com volume plaquetário baixo é universal, a não ser que tenha sido realizada esplenectomia. Análise da proteína WAS (WASp) deve ser realizada (por Western blot ou por classificador celular ativado por fluorescência [FACS]). São testes especializados disponíveis apenas em alguns centros. Análise da mutação do gene WASp também deve ser realizada como teste definitivo para diagnóstico.

## Investigações subsequentes

Uma investigação imunológica completa é indicada, incluindo níveis de imunoglobulina (imunoglobulina G [IgG], imunoglobulina M [IgM] e imunoglobulina A [IgA]), respostas de anticorpos a vacinas (como níveis de anticorpos contra Hib, tétano e pneumococos), iso-hemaglutininas, análise de subgrupos de linfócitos e ensaios de estimulação de células T (Pha e estimulação anti-CD3).

Antes de iniciar o tratamento com imunoglobulina, testes de função hepática devem ser realizados e os níveis de imunoglobulina (IgG, IgM e IgA) devem ser medidos novamente. Análise da reação em cadeia da polimerase para hepatite C também é recomendada como linha basal para documentar ausência de infecção antes da exposição a imunoglobulinas (hemoderivado). Soro e plasma também devem ser reservados no caso de serem necessários no futuro para níveis específicos de anticorpo pré-imunoglobulinas e testes de reação em cadeia da polimerase (por exemplo, se o paciente desenvolver infecção transmitida por imunoglobulina). Em geral, testes de reação em cadeia da polimerase para adenovírus, vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV) devem ser realizados para documentar infecção anterior ou atual; isso é particularmente importante para pacientes candidatos a transplante de medula óssea, quando o estado de infecção é fundamental para o planejamento do tratamento. No caso de eczema significativo, uma avaliação de um dermatologista pode ser necessária para determinar fatores desencadeantes, como alergia alimentar.

## Fatores de risco

### Fortes

#### portador de mutação do gene WAS materno

- O WAS é herdado de uma maneira ligada ao cromossomo X.



**sexo masculino**

- Se a mãe for portadora de uma mutação de síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), a chance de transmitir a mutação será de 50% em cada gravidez; homens que herdarem a mutação serão afetados, enquanto as mulheres que herdarem a mutação serão portadoras; todos os homens com a mutação passarão para todas as suas filhas e para nenhum de seus filhos.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

**história familiar de síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) (comum)**

- Deve-se suspeitar do diagnóstico se houver história familiar de trombocitopenia, distúrbios de sangramento ou morte de lactentes do sexo masculino.

**facilidade de formar hematomas e petéquias (comum)**

- A extensão depende do nível de trombocitopenia.

### Outros fatores de diagnóstico

**infecções recorrentes (comum)**

- Costumam ser infecções otológicas e respiratórias.

**eczema (comum)**

- Gravidade variável. Pode ser generalizado se moderado ou grave.

[Fig-1]

**hematomas e petéquias (comum)**

- Petéquias ou sangramento costumam ser observados em locais de escoriação.

**linfadenopatia (comum)**

- Pode estar presente, particularmente se a pele estiver inflamada.

**membranas timpânicas perfuradas (comum)**

- Associado a infecções anteriores e atuais.

**sangramento grave (incomum)**

- Pode ser espontâneo ou pós-traumático, particularmente sangramento de mucosa ou hemorragia digestiva ou intraventricular.

**infecção grave/com risco de vida (incomum)**

- Pode ser em qualquer local.

**autoimunidade (incomum)**

- Ampla variedade de possíveis síndromes autoimunes. Geralmente ocorre mais tarde na evolução da doença. Pode afetar até 70% de indivíduos em algum momento.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>hemograma completo com volume plaquetário</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos de suspeita. A estimativa do tamanho da plaqueta deve ser solicitada. Pode não ser confiável pós-esplenectomia.</li> </ul>	<b>trombocitopenia com volume plaquetário baixo</b>
<b>análise da proteína WAS (WASp)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos de suspeita se o teste estiver disponível. Se estiver aparentemente normal, mas houver forte suspeita clínica, prosseguir com a análise da mutação do gene WAS.</li> </ul>	<b>WASp baixa ou ausente ou WASp de molécula pequena em comparação com o controle</b>
<b>análise da mutação gênica da proteína WAS (WASp)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos de suspeita. É um teste definitivo para diagnóstico e deve ser realizado mesmo se a análise de WASp for sugestiva do diagnóstico.</li> </ul>	<b>análise de sequência para mutação no gene WASp em comparação com a sequência normal conhecida (detecta mutações em cerca de 99% dos homens afetados)</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>níveis de imunoglobulina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos confirmados, ou se for clinicamente indicado, e antes do tratamento com imunoglobulina.</li> </ul>	<b>extremamente variável: IgG frequentemente normal; IgA elevada; e, em pacientes mais idosos, IgM baixa</b>
<b>respostas à vacina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos confirmados ou se clinicamente indicado.</li> </ul>	<b>podem ocorrer respostas normais ou baixas para antígenos de proteínas, mais comumente anticorpos baixos para antígenos polissacarídeos</b>
<b>iso-hemaglutininas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos confirmados ou se clinicamente indicado.</li> </ul>	<b>comumente baixas</b>
<b>subgrupos de linfócitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos confirmados ou se clinicamente indicado.</li> </ul>	<b>níveis de células T CD8 classicamente baixos, outros subgrupos de linfócitos costumam estar normais</b>

Exame	Resultado
<b>ensaios de proliferação das células T</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar para todos os casos confirmados ou se clinicamente indicado.</li> </ul>	<b>estimulação anti-CD3 classicamente baixa, estimulação de Pha frequentemente normal nos anos iniciais</b>
<b>testes da função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizar antes do tratamento com imunoglobulina.</li> </ul>	<b>níveis basais de enzimas hepáticas</b>
<b>análise da reação em cadeia da polimerase para hepatite C</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado antes do tratamento com imunoglobulina e para documentar infecção anterior ou atual; isso é particularmente importante para pacientes candidatos a transplante de medula óssea, quando o estado de infecção é fundamental para o planejamento do tratamento.</li> </ul>	<b>para documentar ausência de infecção antes da exposição a imunoglobulinas (hemoderivado)</b>
<b>testes de reação em cadeia da polimerase para adenovírus, vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado antes do tratamento com imunoglobulina e para documentar infecção anterior ou atual; isso é particularmente importante para pacientes candidatos a transplante de medula óssea, quando o estado de infecção é fundamental para o planejamento do tratamento.</li> </ul>	<b>para documentar ausência de infecção antes da exposição a imunoglobulinas (hemoderivado)</b>
<b>reservar soro e plasma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É importante armazená-los para analisar se o paciente desenvolve infecção transmitida pela imunoglobulina.</li> </ul>	<b>no caso de serem necessários no futuro para níveis específicos de anticorpo pré-imunoglobulinas e testes de reação em cadeia da polimerase para infecção</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Trombocitopenia idiopática (TPI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferentemente da síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), a TPI não se manifesta a partir do nascimento e não é familiar. As características clínicas podem ser bem semelhantes, pois eczema é frequente em crianças e nem todos os pacientes com SWA apresentam história infecciosa significativa. A existência de outros membros da família afetados sugere SWA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamanho da plaqueta abaixo da faixa normal na SWA.</li> <li>Evidência de base autoimune para trombocitopenia não é um diferenciador, pois isso pode estar presente na SWA também.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome linfoproliferativa autoimune (SLPA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A SLPA pode se manifestar com trombocitopenia autoimune. A SLPA é geralmente associada à história, ou à presença, de linfadenopatia generalizada. O aumento de linfonodo na SLPA é geralmente muito maior e de maior impacto que o aumento observado na SWA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamanho da plaqueta abaixo da faixa normal na SWA.</li> <li>Células T duplamente negativas se encontram elevadas na SLPA e normais na SWA. Essas células duplamente negativas são receptores de célula T (TCR) alfa-beta+CD3+CD4-CD8- e ensaios estão disponíveis apenas em centros especializados.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

### Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada

Pacientes com SWA atenuada ou trombocitopenia ligada ao cromossomo X (TLX) podem não necessitar de tratamento se estiverem assintomáticos. Os sintomas de eczema e sangramento devem ser tratados de acordo com a gravidade clínica. A esplenectomia eletiva pode ser considerada para o tratamento da trombocitopenia grave.[17]

A maioria dos pacientes com SWA atenuada não apresenta problemas significativos com infecção, mas, se infecções leves frequentes ou alguma infecção grave ocorrer, antibióticos profiláticos deverão ser iniciados. Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou se a produção específica de anticorpos estiver anormal (como indicado pelas respostas à vacina), imunoglobulina intravenosa ou subcutânea será indicada, e a classificação de SWA atenuada para o paciente deverá ser revisada.

Desenvolvimento de autoimunidade ou neoplasia maligna deve ser tratado de acordo com o tipo de patologia e o paciente deve ser reclassificado como SWA grave.

### SWA grave

Todos os pacientes com SWA grave devem receber o tratamento profilático ideal até que uma terapia curativa, como transplante de medula óssea, esteja disponível.[18] Os sintomas de eczema e sangramento devem ser tratados de acordo com a gravidade clínica.

Todos os pacientes com SWA grave devem iniciar profilaxia com antibióticos e imunoglobulinas. As imunoglobulinas (imunoglobulina A [IgA], imunoglobulina M [IgM], imunoglobulina G [IgG]) são obtidas a partir de pool de plasma de doadores. A imunoglobulina intravenosa está aprovada para uso em imunodeficiências primárias e trombocitopenia mediada imunologicamente. Vacina contra pneumococos é recomendada para todas as crianças com <2 anos e para crianças não imunizadas entre 24 e 59 meses com risco elevado de infecções pneumocócicas, a não ser que estejam em terapia com imunoglobulinas.

A esplenectomia aumenta o risco de morte por infecção, particularmente por doença pneumocócica, que pode ser fatal mesmo após transplante de medula óssea bem-sucedido. Além disso, a recidiva da trombocitopenia é comum pós-esplenectomia na SWA grave.[17] Portanto, a esplenectomia é evitada, a não ser que seja necessária para o controle de trombocitopenia sintomática.

O transplante de medula óssea deve ser realizado quando um irmão ou algum doador sem parentesco, mas compatível, estiver disponível. Geralmente, o transplante haploidentico é evitado porque os desfechos são insatisfatórios. Ensaios de terapia gênica estão em andamento em alguns centros especializados, como uma alternativa para pacientes com SWA grave que não têm um doador compatível.[19]

O desenvolvimento de autoimunidade ou neoplasia maligna deve ser tratado de acordo com o tipo de patologia.

### Eczema

O objetivo do tratamento é controlar os sintomas. Os esquemas de tratamento são similares aos de pacientes com eczema atópico, embora seja frequentemente necessário progredir para tratamentos de segunda e terceira linhas mais rapidamente, pois o eczema relacionado à SWA frequentemente

responde de forma abaixo do ideal ao tratamento. É recomendado o encaminhamento precoce para um dermatologista.

A terapia inicial deve incluir emolientes e corticosteroides tópicos leves. Corticosteroides tópicos de força moderada são frequentemente necessários. Em alguns casos, apenas corticosteroides sistêmicos oferecem um bom controle. Tacrolimo tópico pode ser usado como agente poupador de corticosteroide, embora os possíveis efeitos adversos devam ser totalmente discutidos.

## **Sangramento e hematoma**

O objetivo do tratamento é a prevenção de graves episódios de hemorragia, que são principalmente intracraniana e digestiva. A maioria dos pacientes tem facilidade de formar hematomas e petéquias e, em geral, são tolerados, a não ser que sejam graves.

Ácido aminocaproico oral em crianças com SWA que apresentam sangramento agudo é recomendado até que o sangramento seja controlado (com a exceção de sangramento urinário, quando o ácido aminocaproico pode resultar em coágulos e retenção urinária). Caso contrário, níveis plaquetários estáveis podem cair de forma inesperada após doença intercorrente ou como resultado de trombocitopenia autoimune. Monitoramento clínico é fundamental. O início de sangramento de mucosas (boca ou reto) deve desencadear avaliação urgente do paciente e contagem plaquetária. Além disso, todos os pacientes devem ser avaliados após um trauma significativo, especialmente traumatismo cranioencefálico.

Ácido aminocaproico oral em crianças com SWA deverá ser considerado se os níveis plaquetários caírem significativamente com hematomas moderados ou para hematomas após trauma, e pode ser usado por um período de vários dias para reduzir hematomas após trauma específico ou como tentativa de tratamento contínuo para reduzir a facilidade de formar hematomas.

Em caso de sangramento, o tratamento inicial é a transfusão plaquetária. Se a contagem plaquetária aumentar pouco, deve-se suspeitar de algum componente autoimune e deve ser iniciado o tratamento de segunda linha, que consiste na combinação de corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina em altas doses e rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20). Se o sangramento for intratável, a esplenectomia poderá ser necessária. Terapia curativa, como transplante de medula óssea, deve ser considerada após episódio grave de sangramento.

## **Autoimunidade**

O tratamento deve ser ajustado de acordo com o tipo de autoimunidade. Citopenias autoimunes são comuns e o rituximabe geralmente é eficaz. A opinião de um especialista pode ser necessária (por exemplo, reumatologia para vasculite). Todos os pacientes com autoimunidade são classificados como graves e devem ser avaliados para transplante de medula óssea.

## **Neoplasia maligna**

O tratamento deve ser ajustado de acordo com a patologia e deve ser direcionado conforme a avaliação oncológica de um especialista.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Em curso		( resumo )
<b>síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada</b>		
	1a	observação
■ com infecções leves frequentes ou infecções graves	adjunto	antibióticos profiláticos
	adjunto	imunoglobulina intravenosa ou subcutânea
■ com eczema	adjunto	tratamento escalonado com emolientes, corticosteroides tópicos, corticosteroides orais ou tacrolimo tópico
■ com hematoma	adjunto	tratamento antifibrinolítico
■ com sangramento	adjunto	tratamento para trombocitopenia
	adjunto	esplenectomia
■ com autoimunidade	adjunto	terapia imunossupressora
■ com neoplasia maligna	adjunto	encaminhamento para o especialista
<b>síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) clássica grave</b>		
	1a	antibióticos profiláticos
	adjunto	imunoglobulina intravenosa ou subcutânea
■ com medula óssea compatível	mais	transplante de medula óssea
■ sem medula óssea compatível	adjunto	esplenectomia
■ com eczema	adjunto	tratamento escalonado com emolientes, corticosteroides tópicos, corticosteroides orais ou tacrolimo tópico
■ com hematoma	adjunto	tratamento antifibrinolítico
■ com sangramento	adjunto	tratamento para trombocitopenia
■ com autoimunidade	adjunto	terapia imunossupressora
■ com neoplasia maligna	adjunto	encaminhamento para o especialista

# Opções de tratamento

## Em curso

síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada

síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada

1a

observação

» Se o paciente estiver clinicamente bem, nenhum tratamento será necessário. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de eczema ou trombocitopenia sintomática (isto é, piora na formação de hematoma ou qualquer sangramento espontâneo). Frequência e gravidade das infecções devem ser monitoradas, bem como o desenvolvimento de alguma outra forma de autoimunidade (especialmente citopenias autoimunes). Desenvolvimento de neoplasias hematológicas, particularmente linfoma, não é comum, mas deve ser considerado.

■ com infecções leves frequentes ou infecções graves

adjunto

antibióticos profiláticos

### Opções primárias

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças > 2 meses de idade: 2.5 mg/kg por via oral, duas vezes ao dia; adultos: 160 mg por via oral, duas vezes ao dia  
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

OU

» **azitromicina**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 3 dias consecutivos a cada 14 dias, máximo de 500 mg/dia

» Antibióticos profiláticos devem ser iniciados. Sulfametoxazol/trimetoprima é o antibiótico de escolha; no entanto, a azitromicina poderá ser usada se este for contraindicado.

adjunto

imunoglobulina intravenosa ou subcutânea

### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 300-500 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas; consultar um especialista para orientação sobre a dose subcutânea

» Se os sintomas persistirem ou piorarem, ou se a produção específica de anticorpos estiver anormal (como indicado pelas respostas à vacina), a reposição de imunoglobulina será



## Em curso

## ■ com eczema

## adjunto

indicada e a classificação do paciente de SWA atenuada deverá ser revisada.

» A administração subcutânea de imunoglobulina é bem tolerada mesmo na presença de trombocitopenia, e facilita o cuidado em casa.

**tratamento escalonado com emolientes, corticosteroides tópicos, corticosteroides orais ou tacrolimo tópico**

**Opções primárias**

» **emoliente de uso tópico**: crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) quando necessário, principalmente após o banho

**Opções secundárias**

» **hidrocortisona tópica**: crianças e adultos: (1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **valerato de betametasona tópico**: crianças e adultos: (0,1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **fluocinolona tópica**: crianças > 3 meses de idade e adultos: (0.025%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **clobetasol tópico**: crianças > 12 anos de idade e adultos: (0.05%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**Opções terciárias**

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses divididas por 2-3 semanas, então reduzir a dose gradualmente

**OU**

» **tacrolimo tópico**: crianças > 2 anos de idade: (0.03%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia; crianças > 15 anos de idade e adultos:

## Em curso

(0.03% ou 0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

» Emolientes (por exemplo, parafina líquida) são testados primeiramente. Tomar banho com emolientes e um substituto para o sabão também é recomendado.

» Se um tratamento adicional for necessário, corticosteroides tópicos poderão ser adicionados. A potência dependerá da gravidade do eczema.

» Se não for controlado pela terapia tópica, corticosteroides sistêmicos poderão ser adicionados.

» Tacrolimo tópico pode ser usado como agente poupador de corticosteroide, embora os possíveis efeitos adversos devam ser totalmente discutidos.

## ■ com hematoma

## adjunto

## tratamento antifibrinolítico

## Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: crianças: 100-200 mg/kg por via oral como dose de ataque, seguida por 100 mg/kg a cada 4-6 horas; adultos: 4-5 g por via oral como dose de ataque, seguida de 1g/hora por 8 horas, máximo de 30 g/dia

» Ácido aminocaproico é usado para sangramento agudo e é continuado até que o sangramento seja controlado. Considerar se as plaquetas  $<10 \times 10^9/L$  com hematomas moderados ou para hematomas após trauma.

» Pode ser usado por um período de vários dias para reduzir hematomas após um trauma específico ou como tentativa de tratamento contínuo para reduzir a facilidade de formar hematomas.

## ■ com sangramento

## adjunto

## tratamento para trombocitopenia

## Opções primárias

» **transusão plaquetária**

## Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças e adultos: 2 mg/kg/dia por via oral por 1-2 semanas e depois reduzir a dose gradualmente, máximo de 60 mg/dia

-ou-

## Em curso

» **metilprednisolona**: crianças e adultos: 4 mg/kg/dia por via oral/intravenosa por 1-2 semanas e depois reduzir a dose gradualmente, máximo de 60 mg/dia

--E--

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 1 g/kg por via intravenosa, em dose única; consulte um especialista para orientação sobre a dose subcutânea

--E--

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Transfusão plaquetária é o tratamento de primeira linha. Verificar contagem plaquetária antes e depois da transfusão para documentar o incremento. Se houver queda significativa na contagem plaquetária inicial com relação ao nível usual do paciente, considerar processo autoimune e medir anticorpos antiplaquetários. Os hemoderivados devem ser irradiados e negativos para citomegalovírus (CMV).

» Se houver incremento baixo pós-transfusão ou suspeita de processo autoimune, usar plaquetas idênticas para HLA e tratar com corticosteroides sistêmicos associados à imunoglobulina em alta dose associada ao rituximabe. Antes do início do tratamento com imunoglobulina, armazenar soro para detecção de anticorpos antiplaquetários.

### adjunto esplenectomia

» A esplenectomia eletiva pode ser considerada para o tratamento da trombocitopenia grave (na ausência de imunodeficiência e autoimunidade).<sup>[17]</sup> É altamente eficaz na correção da contagem plaquetária. No entanto, há aumento do risco de sepse, a não ser que as devidas precauções sejam tomadas. Se o paciente não estiver recebendo imunoglobulinas, elas incluem imunização pré-esplenectomia contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. [CDC Advisory Committee for Immunization Practices: recommendations] Considerar reimunização a cada 5 anos ou de acordo com os níveis de anticorpos sanguíneos (que devem ser monitorados periodicamente para que reforços sejam administrados quando os níveis estiverem baixos). Além disso, os pacientes necessitarão de profilaxia com penicilina para o resto da vida, e profilaxia apropriada para malária deve ser administrada, quando necessário, ao viajar.

■ com autoimunidade

### adjunto terapia imunossupressora

## Em curso

## ■ com neoplasia maligna

## adjunto

» Ajustar ao tipo de autoimunidade. O rituximabe é eficaz para citopenias autoimunes (como anemia hemolítica, trombocitopenia ou neutropenia). Caso contrário, o tratamento é específico para o tipo de autoimunidade. Uma abordagem multidisciplinar pode ser necessária (por exemplo, envolver equipes de reumatologia ou gastroenterologia para artrite/colite, respectivamente).

» O paciente deve ser reclassificado como SWA grave.

**encaminhamento para o especialista**

» A avaliação e o tratamento devem ser orientados por um hematologista/oncologista pediátrico. O tratamento depende da patologia.

» O paciente deve ser reclassificado como SWA grave.

**síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) clássica grave****1a****antibióticos profiláticos****Opções primárias**

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: crianças > 2 meses de idade: 2.5 mg/kg por via oral, duas vezes ao dia; adultos: 160 mg por via oral, duas vezes ao dia  
A dose refere-se ao componente trimetoprima.

**OU**

» **azitromicina**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via oral uma vez ao dia por 3 dias consecutivos a cada 14 dias, máximo de 500 mg/dia

» Para todos os pacientes com SWA clássica grave até o transplante bem-sucedido.

**adjunto****imunoglobulina intravenosa ou subcutânea****Opções primárias**

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 300-500 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas; consultar um especialista para orientação sobre a dose subcutânea

» Se os problemas com a infecção continuarem apesar dos antibióticos profiláticos, iniciar reposição de imunoglobulinas e reconsiderar se o paciente apresenta SWA clássica.

## Em curso

■ <b>com medula óssea compatível</b>	<b>mais</b>	<p>» A administração subcutânea de imunoglobulina é bem tolerada mesmo na presença de trombocitopenia, e facilita o cuidado em casa.</p> <p><b>transplante de medula óssea</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>transplante de medula óssea</b></p> <p><b>-e-</b></p> <p>» <b>fenoximetilpenicilina</b>: crianças e adultos: 250 mg por via oral duas vezes ao dia</p>
■ <b>sem medula óssea compatível</b>	<b>adjunto</b>	<p>» Iniciar procura por doador de medula óssea para todos os pacientes com SWA clássica e para pacientes com trombocitopenia ligada ao cromossomo X com agravamento do quadro clínico.[18]</p> <p>» Se for encontrada medula óssea compatível, continuar com os antibióticos profiláticos e imunoglobulinas até o transplante bem-sucedido.</p> <p>» Necessita de profilaxia com penicilina para o resto da vida.</p> <p><b>esplenectomia</b></p> <p>» Se não for encontrado um doador compatível, considerar a esplenectomia se plaquetas <math>&lt;10 \times 10^9/L</math> ou se houver história de episódio de sangramento significativo.</p> <p>» Há aumento do risco de sepse, a não ser que as devidas precauções sejam tomadas. Se não em imunoglobulina, estas incluem imunização pré-esplenectomia contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b e <i>Neisseria meningitidis</i>. [CDC Advisory Committee for Immunization Practices: recommendations] Considerar reimunização a cada 5 anos ou de acordo com os níveis de anticorpos sanguíneos (que devem ser monitorados periodicamente para que reforços sejam administrados quando os níveis estiverem baixos). Além disso, os pacientes necessitarão de profilaxia com penicilina para o resto da vida, e profilaxia apropriada para malária deve ser administrada, quando necessário, ao viajar.</p>
■ <b>com eczema</b>	<b>adjunto</b>	<p><b>tratamento escalonado com emolientes, corticosteroides tópicos, corticosteroides orais ou tacrolimo tópico</b></p> <p><b>Opções primárias</b></p>

## Em curso

» **emoliente de uso tópico**: crianças e adultos: aplicar na(s) área(s) afetada(s) quando necessário, principalmente após o banho

**Opções secundárias**

» **hidrocortisona tópica**: crianças e adultos: (1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **valerato de betametasona tópico**: crianças e adultos: (0,1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **fluocinolona tópica**: crianças > 3 meses de idade e adultos: (0.025%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**OU**

» **clobetasol tópico**: crianças > 12 anos de idade e adultos: (0.05%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

**Opções terciárias**

» **prednisolona**: crianças e adultos: 1 mg/kg/dia por via oral administrado em 2 doses divididas por 2-3 semanas, então reduzir a dose gradualmente

**OU**

» **tacrolimo tópico**: crianças > 2 anos de idade: (0.03%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia; crianças > 15 anos de idade e adultos: (0.03% ou 0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

» Emolientes (por exemplo, parafina líquida) são testados primeiramente. Tomar banho com emolientes e um substituto para o sabão também é recomendado.

» Se um tratamento adicional for necessário, corticosteroides tópicos poderão ser adicionados. A potência dependerá da gravidade do eczema.

## Em curso

## ■ com hematoma

## adjunto

» Se não for controlado pela terapia tópica, corticosteroides sistêmicos poderão ser adicionados.

» Tacrolimo tópico pode ser usado como agente poupador de corticosteroide, embora os possíveis efeitos adversos devam ser totalmente discutidos.

## tratamento antifibrinolítico

## Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: crianças: 100-200 mg/kg por via oral como dose de ataque, seguida por 100 mg/kg a cada 4-6 horas; adultos: 4-5 g por via oral como dose de ataque, seguida de 1g/hora por 8 horas, máximo de 30 g/dia

» Ácido aminocaproico é administrado para sangramento agudo até que o sangramento esteja controlado. Considerar se as plaquetas  $<10 \times 10^9/L$  com hematomas moderados ou para hematomas após trauma.

» Pode ser usado por um período de vários dias para reduzir hematomas após um trauma específico ou como tentativa de tratamento contínuo para reduzir a facilidade de formar hematomas.

## ■ com sangramento

## adjunto

## tratamento para trombocitopenia

## Opções primárias

» **transfusão plaquetária**

## Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças e adultos: 2 mg/kg/dia por via oral por 1-2 semanas e depois reduzir a dose gradualmente, máximo de 60 mg/dia

**-ou-**

» **metilprednisolona**: crianças e adultos: 4 mg/kg/dia por via oral/intravenosa por 1-2 semanas e depois reduzir a dose gradualmente, máximo de 60 mg/dia

**--E--**

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 1 g/kg por via intravenosa, em dose única; consulte um especialista para orientação sobre a dose subcutânea

**--E--**

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Opções terciárias

## Em curso

## » esplenectomia

» Transfusão plaquetária é o tratamento de primeira linha. Contagem plaquetária deve ser verificada antes e depois da transfusão para documentar o incremento. Se houver queda significativa na contagem plaquetária inicial com relação ao nível usual do paciente, considerar processo autoimune e medir anticorpos antiplaquetários. Os hemoderivados devem ser irradiados e negativos para citomegalovírus (CMV).

» Se houver incremento baixo pós-transfusão ou suspeita de processo autoimune, usar plaquetas idênticas para HLA e tratar com corticosteroides sistêmicos associados à imunoglobulina em alta dose associada ao rituximabe. Antes do início do tratamento com imunoglobulina, armazenar soro para detecção de anticorpos antiplaquetários.

» Se o sangramento não parar mesmo com o tratamento, ou se houver episódio de sangramento significativo e baixa possibilidade de transplante de medula óssea, considerar esplenectomia.

» Com a esplenectomia, há aumento do risco de sepse, a não ser que as devidas precauções sejam tomadas. Se não estiver recebendo imunoglobulinas, estas incluem imunização pré-esplenectomia contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*. [CDC Advisory Committee for Immunization Practices: [recommendations](#)] Considerar reimunização a cada 5 anos ou de acordo com os níveis de anticorpos sanguíneos (que devem ser monitorados periodicamente para que reforços sejam administrados quando os níveis estiverem baixos). Além disso, os pacientes necessitarão de profilaxia com penicilina para o resto da vida, e profilaxia apropriada para malária deve ser administrada, quando necessário, ao viajar.

## ■ com autoimunidade

## adjunto

## terapia imunossupressora

» Ajustar ao tipo de autoimunidade. O rituximabe é eficaz para citopenias autoimunes (como anemia hemolítica, trombocitopenia ou neutropenia). Caso contrário, o tratamento é específico para o tipo de autoimunidade. Uma abordagem multidisciplinar pode ser necessária (por exemplo, envolver equipes de reumatologia ou gastroenterologia para artrite/colite, respectivamente).



## Em curso

■ com neoplasia maligna

adjunto

encaminhamento para o especialista

» A avaliação e o tratamento devem ser orientados por um hematologista/oncologista pediátrico. O tratamento depende da patologia.

## Novidades

### Terapia gênica

Esse tratamento repõe uma cópia normal do gene WAS em células hematopoéticas para restaurar a produção normal de proteína WAS e corrigir a disfunção citoesquelética. As células-tronco CD34 são isoladas no sangue da medula óssea ou periférico/do cordão umbilical e infectadas com vírus modificados para introduzir a cópia normal do gene. Esta é integrada ao genoma da célula hospedeira. A terapia gênica é uma alternativa ao transplante de medula óssea e será usada inicialmente para pacientes com síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) que não têm doador de medula óssea compatível. Ensaios clínicos estão em andamento.[19] [20]

## Recomendações

### Monitoramento

A síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada, se assintomática, pode ser clinicamente monitorada anualmente. Monitorar infecção, eczema e história de sangramento. Verificar o desenvolvimento de autoimunidade ou linfadenopatia suspeita. Verificação anual de hemograma completo, níveis de imunoglobulina (imunoglobulina G [IgG], imunoglobulina A [IgA] e imunoglobulina M [IgM]), subgrupos de linfócitos e respostas proliferativas. Outras investigações apenas conforme indicado clinicamente.

SWA grave ou atenuada assintomática: ajustar a regularidade do acompanhamento de acordo com a necessidade clínica. Monitorar infecções, eczema e episódios de sangramento. Verificar o desenvolvimento de autoimunidade ou linfadenopatia suspeita. Verificação anual de hemograma completo, níveis de imunoglobulina (IgG, IgA e IgM), subgrupos de linfócitos e respostas proliferativas. Outras investigações apenas conforme clinicamente indicadas.

### Instruções ao paciente

Os pacientes com SWA grave devem procurar atendimento médico imediato se houver episódios de infecção, particularmente febre sem foco infeccioso identificável. Todos os pacientes devem procurar atendimento médico urgente para sangramento de mucosa ou após trauma significativo, especialmente traumatismo cranioencefálico. Pacientes com trombocitopenia devem evitar a prática de esportes de contato. Em geral, os pacientes devem voltar para acompanhamento imediatamente se ocorrer deterioração de algum aspecto da condição clínica.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>autoimunidade</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Fisiopatologia pouco compreendida. Uma grande variedade de tipos de autoimunidade pode ocorrer e o tratamento deve ser direcionado conforme apropriado. A trombocitopenia autoimune frequentemente complica a trombocitopenia associada à SWA e geralmente provoca uma queda brusca na contagem plaquetária com o início de sangramento espontâneo. Deve ser tratada urgente e agressivamente. A autoimunidade pode ocorrer em pacientes com SWA atenuada ou grave. O desenvolvimento de autoimunidade classifica automaticamente o paciente como SWA grave, e o transplante de medula óssea deve ser considerado.		
<b>eczema</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
Fisiopatologia pouco compreendida. Gravidade variável entre pacientes e ao longo do tempo. Associada à SWA atenuada e grave, mas geralmente é pior na SWA grave. Tratar inicialmente como eczema padrão, mas considerar precocemente a opinião de um dermatologista.		
<b>sangramento</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Secundário à trombocitopenia e disfunção plaquetária. O risco aumenta se trombocitopenia autoimune está presente. Pode ser espontâneo ou pós-trauma. Hemorragia intracraniana e digestiva são as principais manifestações. Associado à síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada e grave. Sangramento de mucosa é um sinal de alerta que deve desencadear avaliação urgente do paciente. O sangramento deve ser tratado urgente e agressivamente. Esplenectomia e transplante de medula óssea devem ser considerados após um episódio de sangramento grave.</p>		
<b>infecção</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Resulta da imunodeficiência subjacente. Varia entre pacientes. Risco menor na SWA atenuada. Infecções bacterianas, fúngicas, virais e oportunistas ocorrem. Tratar as infecções individualmente, conforme necessário. Considerar profilaxia com antibióticos e imunoglobulinas se houver infecção frequente/grave.</p> <p>A esplenectomia aumenta o risco de morte por infecção, particularmente por doença pneumocócica, que pode ser fatal mesmo após transplante de medula óssea bem-sucedido. Portanto, a esplenectomia é evitada, a não ser que seja necessária para o controle de trombocitopenia sintomática.</p>		
<b>neoplasia maligna (linfomas)</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Fisiopatologia pouco compreendida; linfomas desencadeados por vírus Epstein-Barr (EBV) podem resultar de imunodeficiência subjacente. As neoplasias hematológicas predominam. Encaminhar para avaliação oncológica apropriada e tratamento.</p>		

## Prognóstico

### Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) atenuada

Acredita-se que a perspectiva em longo prazo seja boa. As complicações em longo prazo incluem risco de sangramento grave e desenvolvimento de autoimunidade.[4]

### SWA grave

A perspectiva em longo prazo na ausência de transplante de medula óssea curativo tem melhorado nos últimos anos com a introdução de terapia profilática. Os dados são limitados, mas sugerem que a sobrevivência na terceira década seja improvável.[4] Sangramento grave, especialmente sangramento intracraniano, infecções graves e autoimunidade são as principais causas de morbidade e mortalidade.[1] [4] [7] [21] Além disso, neoplasias hematológicas (linfoma e síndromes mielodisplásicas) complicam entre 10% e 20% dos casos.[4] [7]

Transplante de medula óssea pode ser curativo. Taxas de sobrevivência de cinco anos melhoraram significativamente durante a última década e agora estão próximas de 90% tanto para irmãos doadores compatíveis quanto para doadores totalmente compatíveis sem relação de parentesco. Transplantes com doadores familiares não compatíveis geralmente são evitados em virtude do histórico de taxas de sobrevivência baixas (50% a 55%), embora os desfechos nesse grupo também estejam melhorando.[22] [23] [24] [25]

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency

**Publicado por:** Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology

**Última publicação em:**  
2015

#### Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies

**Publicado por:** Pan-American Group for Immunodeficiency; European Society for Immunodeficiencies

**Última publicação em:**  
1999

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### An international study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome

**Publicado por:** Pan-American Group for Immunodeficiency; European Society for Immunodeficiencies

**Última publicação em:**  
2003

## Recursos online

---

1. [CDC Advisory Committee for Immunization Practices: recommendations](#) (*external link*)

## Artigos principais

- O'Sullivan E, Kinnon C, Brickell P. Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31:383-387.
- Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004;103:456-464. [Texto completo](#)
- Burns S, Cory GO, Vainchenker W, et al. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease. *Blood.* 2004;104:3454-3462. [Texto completo](#)
- Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood.* 2001;97:1598-1603. [Texto completo](#)

## Referências

1. O'Sullivan E, Kinnon C, Brickell P. Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31:383-387.
2. Parolini O, Ressmann G, Haas OA, et al. X-linked Wiskott-Aldrich syndrome in a girl. *N Engl J Med.* 1998;338:291-295. [Texto completo](#)
3. Andreu N, Pujol-Moix N, Martinez-Lostao L, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female with skewed X-chromosome inactivation. *Blood Cells Mol Dis.* 2003;31:332-337.
4. Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004;103:456-464. [Texto completo](#)
5. Lum LG, Tubergen DG, Corash L, et al. Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med.* 1980;302:892-896.
6. Corash L, Shafer B, Blaese RM. Platelet-associated immunoglobulin, platelet size, and the effect of splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 1985;65:1439-1443. [Texto completo](#)
7. Litzman J, Jones A, Hann I, et al. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch Dis Child.* 1996;75:436-439. [Texto completo](#)
8. Watanabe N, Yoshimi A, Kamachi Y, et al. Wiskott-Aldrich syndrome is an important differential diagnosis in male infants with juvenile myelomonocytic leukemialike features. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:836-838.
9. Perry GS 3rd, Spector BD, Schuman LM, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892-1979). *J Pediatr.* 1980;97:72-78.

10. Thrasher AJ, Kinnon C. The Wiskott-Aldrich syndrome. Clin Exp Immunol. 2000;120:2-9. [Texto completo](#)
11. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell. 1994;78:635-644. [Erratum in: Cell. 1994;79:following 922.]
12. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell. 1994;79:following 922. [Erratum for Cell. 1994;78:635-644.]
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). #301000 Wiskott-Aldrich Syndrome. January 2014. <http://omim.org/> (last accessed 16 November 2016). [Texto completo](#)
14. Burns S, Cory GO, Vainchenker W, et al. Mechanisms of WASp-mediated hematologic and immunologic disease. Blood. 2004;104:3454-3462. [Texto completo](#)
15. Maillard MH, Cotta-De-Almeida V, Takeshima F, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for the function of CD4 (+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells. J Exp Med. 2007;204:381-391. [Texto completo](#)
16. Marangoni F, Trifari S, Scaramuzza S, et al. WASP regulates suppressor activity of human and murine CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) natural regulatory T cells. J Exp Med. 2007;204:369-380. [Texto completo](#)
17. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, et al. Bleeding and splenectomy in Wiskott-Aldrich syndrome: A single-centre experience. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jul 23. pii: S2213-2198(18)30440-9.
18. Worth AJ, Thrasher AJ. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11:1015-1032.
19. Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, et al. Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome. JAMA. 2015;313:1550-1563.
20. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. Science. 2013;341:1233151. [Texto completo](#)
21. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics. 2003;111:e622-e627. [Texto completo](#)
22. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. Blood. 2001;97:1598-1603. [Texto completo](#)
23. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2008;111:439-445. [Texto completo](#)



24. Moratto D, Giliani S, Bonfim C, et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 Wiskott-Aldrich syndrome patients treated by hematopoietic cell transplantation between 1980-2009: an international collaborative study. *Blood*. 2011;118:1675-1684. [Texto completo](#)
25. Elfeky RA, Furtado-Silva JM, Chiesa R, et al. One hundred percent survival after transplantation of 34 patients with Wiskott-Aldrich syndrome over 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul 25. pii: S0091-6749(18)31059-5.

## Imagens



*Figura 1: Eczema e sangramento na síndrome de Wiskott-Aldrich*

*Do acervo de S. Burns e A. Thrasher; usado com consentimento dos pais*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 30, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Siobhan Burns, MB BAO BCh, MRCPI (Paeds)**

Reader and Consultant in Immunology

University College London, Department of Immunology, Royal Free Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: SB has received travel expenses for educational conferences from Baxalta US Inc.

and CSL Behring. SB has received a consulting fee from CSL Behring for a talk given about the use of subcutaneous immunoglobulin. SB has received grant funding for research into immunoglobulin treatment for primary immunodeficiency from CSL Behring. SB is the author of articles cited in this topic.

---

**Adrian Thrasher, PhD, MD, BS, FRCP, MRCPCH, FMedSci**

Professor of Paediatric Immunology

Molecular Immunology Unit and Centre for Immunodeficiency, Institute of Child Health, University College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: AT has done consultancy work for Orchard Therapeutics and Autolus, and owns stock in both. AT was an expert witness for Ward Hadaway Solicitors for a case of Wiskott-Aldrich syndrome. He is an author of references cited in this topic.

### // Colegas revisores:

---

**Phil Fischer, MD**

Professor of Pediatrics

Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: PF declares that he has no competing interests.

---

**Deepak Kamat, MD, PhD**

Professor of Pediatrics

Wayne State University, Vice Chair of Education, Director, Institute of Medical Education, The Carman and Ann Adams Department of Pediatrics, Children's Hospital of Michigan, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: DK declares that he has no competing interests.