

Neutropenia congênita grave ou síndrome de Kostmann

São José do Rio preto  
**2022**

**Artigo apresentado pelo Aluno MARCUS VINICIUS CARVALHO DE ANDRADE à Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto como parte do pré requisito para obtenção do título de especialista no curso de Hematologia Clínica e Laboratorial.**

**Resumo**

A neutropenia crônica congênita, conhecida como síndrome de Kostmann, é ocasionada por defeitos genéticos nas células da série granulocítica, que culminam na destruição dos granulócitos, resultando numa contagem de neutrófilos baixa. Quando moderada acima de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, e quando grave abaixo de 200 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, tendo em vista que os neutrófilos são as células responsáveis, principalmente por combater bactérias. O paciente com esta condição é, portanto, extremamente vulnerável a infecções bacterianas.

## **Definição**

Neutropenia é definida como a redução do número absoluto de neutrófilos na circulação sanguínea. Pode ser classificada como de grau leve (1.000-1.500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue), moderado (500-1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue) ou grave (< 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> de sangue). A neutropenia é confirmada através da realização de leucogramas repetidos, sendo necessários três por semana, durante seis semanas para a neutropenia cíclica. A neutropenia é considerada permanente se observada em todas as amostras, ou intermitente se são observados períodos de normalização espontânea; e cíclica se ocorre a intervalos periódicos de 21 dias (podendo variar de 14-36 dias). A neutropenia é considerada central quando existe depleção celular da medula óssea, com deficiência dos estágios iniciais de maturação, ou periférica se a maturação dos neutrófilos na medula óssea é normal (Errante et al., 2013).

A neutropenia de Kostmann, trata-se de uma rara desordem multigênica (1 a 2 por milhão), que possui variados aspectos de herança genética(6), podendo ser autossômica dominante, que é a mais comum, autossômica recessiva (síndrome de Kostmann clássica), recessiva ligada ao X. Todas as apresentações possuem evolução clínica e sintomatologia semelhantes, com provável diferença no gene que sofre mutação. As mutações genéticas conhecidas atualmente são ELA2, mais comum na forma autossômica dominante, e HAX1, na recessiva. Desde 1994, o Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) registra todos os casos de NCG ( Fadel et al.,2011)

## **Histórico da Síndrome de Kostmann**

Em março de 1949, uma paciente de dois meses de idade foi levada ao consultório do Doutor Rolf Kostmann, um médico suíço, que trabalhava com refugiados finlandeses no norte do país. A paciente apresentava febre alta, mastoidite, otite, bolhas pelo corpo e agranulocitose, não foi constatada intoxicação. A mãe da criança relatou que dos seus oito filhos, quatro apresentaram os mesmos sintomas antes de falecer na infância, relatando também que haviam casos na família paterna.

O doutor Rolf que possuía interesse em hematologia logo suspeitou que se tratava de uma nova patogenia genética recessiva relacionada com a granulopoiese, ele realizou o leucograma e constatou que a contagem de granulócitos se mantinha abaixo dos 0,500 sendo a razão dos sintomas que caracterizam a síndrome. O aspirado de medula óssea de tais pacientes demonstrava precursores de neutrófilos, nos estágios de maturação de promielócitos e mielócitos, em geral com núcleo atípico, vacuolização do citoplasma e tendência à apoptose celular. Além disso, foi observada completa ausência de neutrófilos maduros. ( Stenhammar et al, 2020.)

## **Mecanismos fisiopatológicos**

O mecanismo de origem da doença não foi ainda completamente elucidado, supõe-se que tenha origem em algumas proteínas que, quando sofrem alterações na sua expressão, originam problemas com a maturação da série granulocítica ( Fadel et al.,2011).

Estudos atuais mostraram que 50 a 60% dos pacientes portadores da forma autossômica possuem mutações no gene ELA2, responsável por codificar a enzima elastase neutrofílica (Horwitz et al, 2007). Outra possibilidade seria uma supressão do LEF-1 (fator potencializador de transcrição e ligação linfóide), que é, parcialmente, responsável pela expressão da ELA2 (Person et al, 2003) Foram demonstradas também, mutações na proteína HAX1 em pacientes portadores da síndrome. HAX1 é uma molécula da membrana mitocondrial que possui funções antiapoptóticas. A proteína alterada levaria à morte celular precoce, porém os reais mecanismos ainda permanecem sem esclarecimento. Existe ainda uma parcela considerável de pacientes negativos tanto para a mutação ELA2 quanto para a HAX1, sugerindo que existem outras mutações responsáveis pela NCG não identificadas (Zeidler et al, 2008; Ancliff et al. 2001).

### **Proteína HAX-1**

A proteína HAX-1 é encontrada no retículo endoplasmático, membrana mitocondrial e no citoplasma, como outras proteínas celulares, parece participar de vários processos e reações biológicas importantes na célula, como por exemplo a sua atividade anti-apoptótica através do mecanismo de sinalização celular para ativação da protease serina HTRA2, que impede a permeabilização da membrana mitocondrial, sendo este mecanismo foco de diferentes estudos, pois pacientes que expressam fenótipo negativo para essa proteína sofrem apoptose da série granulocítica, resultando na sua subsequente contagem diminuída de granulócitos maduros no sangue periférico ( Pittermann et al., 2017)

### **Enzima ELA-2**

Essa enzima não possui função conhecida na mielopoese. Experimentos conduzidos com ratos com mutações no gene ELA2, tanto homocigotos quanto heterocigotos para mutação, apresentaram contagem neutrofílica normal sendo os homocigotos apenas mais suscetíveis à infecções. A atividade reduzida da enzima elastase é comum nos pacientes da síndrome, mesmo se o paciente não apresenta a mutação no gene codificador da enzima. Teoriza-se entretanto, que haja uma interferência da enzima mutante na mielopoese, mutação por ganho e função ao invés de perda, a enzima mutante pode se ligar a substratos envolvidos na mielopoese ou a inibidores que imobilizam as enzimas digestivas localizadas nos grânulos azurófilos durante a diferenciação mielóide, matando a célula por autodigestão durante sua maturação, teoria corroborada pelo fato da destruição celular ocorrer nos estágios iniciais da maturação celular granulocítica, porém uma correlação entre a mutação e a doença ainda não foi bem estabelecida.(Zeidler et al, 2008).

### **Sintomatologia**

Pacientes acometidos pela síndrome padecem de diversos sintomas inflamatórios como dermatites, abscessos cutâneos, infecções na mucosa oral e adjacências podendo evoluir para quadros graves chegando até a sepse. Os principais microrganismos responsáveis são *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, comuns na microbiota humana( Fadel et al.,2011).

Estudos italianos mostram que pacientes com a síndrome também podem sofrer de problemas de desenvolvimento físico e mental, desde moderado a severo e

convulsões ( Lanciotti et al,2010). Estudos recentes feitos no norte da Suíça, onde a doença foi descrita originalmente, mostra que de uma população apresentando a síndrome todos que possuíam a mutação no gene HAX1 apresentam anormalidades no desenvolvimento cognitivo enquanto o paciente que apresentou somente a mutação no gene ELA2 não apresentou sintomas neurológicos, sugerindo portanto uma ligação entre a mutação e as alterações neurológicas que integram a síndrome, entretanto o mecanismo através do qual a mutação gera a neutropenia é ainda debatido.(Carlsson et al.)

## **Tratamento**

O tratamento é feito primariamente com a administração de G-CSF( Fator De Crescimento De Colônias Granulocíticas). Em um estudo experimental com murinos, observou a indução da liberação de enzimas proteolíticas, como a elastase-neutrófila e a catepsina-G que atuam na clivagem de moléculas que retém as células troncos hematopoiéticas na medula óssea. O G-CSF também tem mostrado reduzir a expressão de RNAm do gene SDF-1 $\alpha$  e inibir a atividade dos osteoblastos, levando a uma diminuição nos níveis de SDF-1 $\alpha$ , e promovendo uma menor retenção dessas células no nicho medular, aumentando conseqüentemente o número de células em maturação (Araújo, 2014). A maioria dos pacientes com NCG responderá ao tratamento regular com fator de crescimento, mas é necessário considerar o transplante de células-tronco hematopoiéticas os pacientes com má resposta.(Hertl; M , 2020)

Pittermann et al. mostrou o potencial terapêutico da tecnologia CRISPR ao reverter a mutação do gene HAX-1 nas células tronco hematopoiéticas através da eliminação da seção nonsense mutada e substituição por códons normais, apontando assim para um futuro onde o tratamento de doenças com origem genética possam ser menos agressivos e invasivos como atualmente.

## **Desenvolvimento de leucemia**

Estudos correlacionam a chance de desenvolvimento de leucemias como uma das complicações a longo prazo da doença, 80% dos pacientes que desenvolveram leucemia apresentaram uma mutação no gene CSF3R, o gene codificador do receptor do G-CSF, o fator de crescimento de colônias granulocíticas, considerado o padrão ouro do tratamento para a neutropenia congênita. O desenvolvimento de LMA ou de mielodisplasia impossibilita prosseguir o tratamento com G-CSF, restando como única alternativa o transplante de medula óssea. (Maxson et al, 2013)

## **Conclusão**

Ainda que deve-se considerar o fato da Síndrome de Kostmann ser um doença extremamente rara, são necessários mais estudos para elucidação de sua fisiopatologia, o mecanismo das mutações dos genes causadores e investimento em pesquisa e desenvolvimento em tecnologias promissoras como o CRISPR que delineiam um futuro promissor para as doenças com origem em mutações genéticas, tanto a síndrome de Kostmann como as leucemias e inúmeras outros tipo de doenças oncológicas que podem se

beneficiar de tratamentos menos agressivos como a quimio e a radioterapia, prolongando a vida e o bem estar dos pacientes.

## Referências

Pittermann, Erik; et al. **Gene correction of HAX1 reversed Kostmann disease phenotype in patient-specific induced pluripotent stem cells**. Blood Advances, Stanford- California, volume 1, edição 14, p. 903- 914, Junho, 2017.

Stenhammar, L; Strömberg, L ; Ljunggren, C. **Kostmann's disease or severe hereditary neutropenia—the man behind the syndrome**. *Annals of Hematology*. Berlim, Volume 3, edição 99, p. 2339–2341, Junho, 2020.

Santos, L.; et al. **Relato de um caso de neutropenia congênita grave em um lactente jovem**, revista Paulista de pediatria, São Paulo,

Maxson, Julia. Oncogenic *CSF3R* Mutations in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML. *The new england journal of medicine*, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3730275/>>. Acesso em: 27, fevereiro, 2022.

Errante PR, Frazao JB, Neto AC. Neutropenia congênita. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(1):23-38

Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1817-24. doi: 10.1182/blood-2006-08-019166. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17053055; PMCID: PMC1801070.

Ancliff, P; Gale, P; Liesner, R.; Hann, I.;Linch, D; Mutations in the *ELA2* gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease, *Blood Journals*, Washington, Volume 98, edição 9, p. 2645–2650. Novembro, 2001

Lanciotti, M; Indaco, S; Bonanomi, S.; Coliva, T; Mastrodicasa, E; Caridi, G; Calvillo, M; Dufour, C; **Novel HAX1 gene mutations associated to neurodevelopment abnormalities in two Italian patients with severe congenital neutropenia**, *Haematologica, Pavia, Volume 95, edição 1*, p. 298–304, Janeiro, 2010.

Carlsson, G., Van't Hooft, I., Melin, M., Entesarian, M., Laurencikas, E., Nennesmo, I., Trębińska, A., Grzybowska, E., Palmblad, J., Dahl, N., Nordenskjöld, M., Fadeel, B. and Henter, J.-I. (2008), Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific *HAX1* mutations. *Journal of Internal Medicine*, 264: 388-400.

Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, Bottomly D, Wilmot B, McWeeney SK, Tognon CE, Pond JB, Collins RH, Goueli B, Oh ST, Deininger MW, Chang BH, Loriaux MM, Druker BJ, Tyner JW. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *New England Journal of Medicine*. Volume 9; edição 19: p.1781–1790. Massachusetts, Maio,2013.

Carlsson G, Aprikyan A, Ericson K, Stein S, Makaryan S, Dale D, Nordenskjöld M, Fadeel B, Palmblad J, Henter J, Neutrophil elastase and granulocyte colony-stimulating factor receptor mutation analyses and leukemia evolution in severe congenital neutropenia patients belonging to the original Kostmann family in northern Sweden, *Haematologica*, Pavia, Vol. 91, edição 5, maio de 2006 .

Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA *et al* Mutations in proto-oncogene *GFI1* cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 2003;34:308-12.

ARAUJO, Nilberto, ESTUDO DOS MECANISMOS DE AÇÃO DO G-CSF E DO AMD3100 NA MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO E PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM CULTURA PRIMÁRIA, 2014, tese de mestrado, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS, Manau, 2014.