RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

RELATO DE CASO

Síndrome de Wiskott-Aldrich: relato de caso

Wiskott-Aldrich syndrome: a case report

Monica Soares de Souza; Sandra Mara Moreira Amaral

Palavras-chave:
imunodeficiência combinada; microtrombocitopenia; síndrome de Wiskott-Aldrich.

Resumo

Os autores descrevem um caso da síndrome clássica de Wiskott-Aldrich com microtrombocitopenia, eczema e infecções recorrentes respiratórias, gastrointestinais e cutâneas devido à imunodeficiência combinada. O paciente evoluiu com anemia hemolítica Coombs-positiva e neutropenia autoimune e sem controle do número de episódios infecciosos, apesar do tratamento conservador com gamaglobulina endovenosa, corticoterapia e profilaxia com antibióticos e aciclovir. Realizado transplante não aparentado de células do sangue do cordão umbilical aos sete anos de idade com cura completa e um segmento promissor de sete anos pós-transplante.

Keywords:
combined immunodeficiency; microplatelet thrombocytopenia; Wiskott-Aldrich syndrome.

Abstract

The authors describe a case of a classical Wiskott-Aldrich syndrome with microtrombocitopenia, eczema and recurrent respiratory, gastrointestinal and skin infections due to severe combined immunodeficiency. The patient developed Coombs-positive hemolytic anemia and autoimmune neutropenia and no control of infectious episodes despite of conservative treatment with intravenous gamma globulin, corticosteroid therapy and prophylaxis with antibiotics and acyclovir. The unrelated cord blood stem cells transplant was held with completed cure at seven years old and a promissory segment of seven years post-transplant.

[1] Pediatria. Alergista e imunologista. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ.
[2] Pediatria. Pneumoloigsta. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ.

INTRODUÇÃO

Em 1937, o Dr. Alfred Wiskott, pediatra alemão, descreveu casos clínicos de três irmãos que cursaram com trombocitopenia, diarréia sanguinolenta, eczema e otites de repetição. Todos morreram nos primeiros anos de vida devido à hemorragia intestinal e septicemia. Wiskott associou a disfunção plaquetária como causa da diátese hemorrágica. Este pesquisador observou que, numa mesma família, os três irmãos do sexo masculino eram afetados, mas, as quatro irmãs não, elaborando a hipótese que esta síndrome era uma trombocitopatia hereditária[1].

Em 1954, Dr. Aldrich e colaboradores[2] acompanharam seis gerações de uma mesma família. Dezesseis dos 40 homens morreram de uma doença semelhante à descrita por Wiskott. Nenhuma paciente do sexo feminino apresentou esta evolução, sugerindo, desta forma, uma herança ligada ao cromossomo X.

Na atualidade, a Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) é definida como doença hereditária ligada ao X associada à imunodeficiência combinada, tromboticitopenia, plaquetas de volume reduzido, eczema e um risco maior de desenvolvimento de doenças autoimunes e neoplasias malignas.

Estudos mostram uma correlação genótipo-fenótipo desde as formas clássicas com a ausência da proteína da SWA (WASP) a trombocitopenias ligadas ao X, quando ocorrem mutações na sua expressão.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, nascido a 11/02/97, branco, morador de Campo Grande/RJ, foi encaminhado ao Setor de Oncohematologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado/RJ em 21/01/98, com 11 meses para investigação de trombocitopenia e anemia.

Segundo o relato materno, foi saudável até 10 meses de vida, quando apareceram inúmeras manchas roxas no corpo. Procurou atendimento, sendo internado no Hospital Estadual Rocha Faria/RJ de 05/01/98 a 20/01/98 devido a equimoses, anemia e discrasia sanguínea. Tratado com concentrado de hemácias, plaquetas, plasma e corticosteroide. Evoluiu satisfatoriamente. Transferido para avaliação diagnóstica.

À história gestacional e do parto, mãe gesta: I, para: I, parto Cesário eletivo, a termo, peso ao nascimento 3.400 g, estatura 52 cm, alta no terceiro dia de vida. Queda do coto umbilical no décimo dia de vida. História do desenvolvimento físico, psíquico motor, alimentar e vacinal sem anormalidades. À história familiar, os pais eram saudáveis, negavam consanguinidade, 12 tios saudáveis, primos saudáveis.

Realizado mielograma em 11/02/98: ausência de células blásticas, presença de megacariócitos. Conduzido inicialmente como púrpura trombocitopênica idiopática e posteriormente como púrpura trombocitopênica crônica. Exame físico de entrada: peso de 9.200 g (percentil 25), estatura 74 cm (percentil 50), bom estado geral, palidez cutâneo-mucosa, abdome flácido; fígado palpável a 1 cm do RCD à altura da linha mamilar; ponta de baço à altura do RCE, presença de equimoses em membros e abdome. No decorrer de sua evolução clínica, apresentou episódios recorrentes de infecções respiratórias e gastrointestinais, hematêmese, melena e otite média. Necessitou de quatro internações por períodos médios de 10 dias, utilizando penicilina cristalina, cefaclor, corticóide, concentrado de hemácias.

Em 1999, após quadro de pneumonia grave com derrame pleural (Figura 1), suspeita-se de Imunodeficiência. Em 2000, recebeu o diagnóstico clínico e laboratorial da SWA. Apresentava trombocitopenia com plaquetas de diâmetro pequeno (volume médio de 4,6 micras), infecções bacterianas recorrentes e eczema com aparecimento discreto desde 1998 e intensificado a partir do ano 2000, no ato da avaliação (Figuras 2 e 3). À avaliação imunológica, neste mesmo ano obteve-se dosagem de IgM de 15 mg /dl, valor definidor de imunodeficiência humoral às custas do anticorpo da classe da imunoglobulina M (pois está abaixo do percentil 3 nesta faixa etária). O número absoluto de linfócitos CD3+ CD4+ foi de 839 células, correspondentes a 18,2% da população total de linfócitos CD3, corroborando para o diagnóstico de imunodepressão moderada em termos percentuais e absolutos.



Figura 1. Pneumonia extensa à direita com derrame pleural.

O Quadro 1 mostra algumas análises laboratoriais que facilitam o raciocínio. Os Gráficos 1, 2 e 3 mostram graficamente as dosagens de imunoglobulinas G, M e A. Esta última, em níveis elevados, juntamente com o aumento da imunoglobulina E (IgE), como visto na literatura. A deficiência



Figura 2. Eczema generalizado com infecção secundária de pele.



Figura 3. Eczema generalizado com infecção secundária de pele.

humoral absoluta se iniciou com a classe da IgM e se caracterizou qualitativamente com a dosagem de isohemaglutininas: títulos anti-A e anti-B abaixo de ¼ , no paciente portador do grupo sanguíneo O Rh+.

Em 2000, a reposição humoral com gamaglobulina endovenosa foi iniciada na dose de 400mg/kg a cada 30 dias e, posteriormente, aumentada para 600mg/kg a cada 21 dias para melhor controle clínico e laboratorial.

À avaliação da imunidade celular pela subpopulação de linfócitos T mostrou os seguintes valores: 15,4% de linfócitos CD3+ CD4+, embora com número absoluto normal limítrofe de 1056 células e 10,5% de linfócitos CD3+ CD8+ correspondentes a 717 células, mantendo a relação CD4/CD8 de aproximadamente 1,47. Conjugando todos esses dados, podemos definir uma imunodeficiência humoral presumida associada à imunodeficiência celular moderada relativa (Quadro 1).

Após o tratamento com gamaglobulina, o paciente evoluiu com menos intercorrências infecciosas, mas reagudizou o quadro de anemia hemolítica autoimune em meados do ano de 2001. O mesmo já havia apresentado teste de Coombs positivo 3+/4+ associado à granulocitopenia em 1999, mas com involução. Iniciou-se o uso de corticóide com o objetivo de deter a autoimunidade.

Em novembro de 2002, o paciente reativou os anticorpos antineutrófilos com grave neutropenia, acarretando infecções respiratórias com cursos mais prolongados de evolução, maior dificuldade de conter os fenômenos autoimunes, mesmo em uso da corticoterapia, presença de urticária crônica, lesões recorrentes de herpes simples na mucosa oral e abscessos cutâneos.

Em 2003, foi inscrito no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) e Registro Brasileiro de Receptores de Medula

Quadro 1. Avaliação hematológica pré-transplante.

Ano	Ht%	Leuco	Neutr%	Linfo%	Plaquetas	IgG	IgA	IgM	IgE	CD4	CD8
1999	22,4	9430	36	54	95900	1176	247	88	204	1036 (15%)	717 (11%)
2000	28,4	7200	20	54	7000	1146	486	170	190	677 (23%)	582 (20%)
2000	28,7	7000	18	72	56000	576	95	< 17		839 (18%)	746 (16%)
2004	35,9	4230	19	45	8000	1029	323	93		592 (28%)	541 (25%)

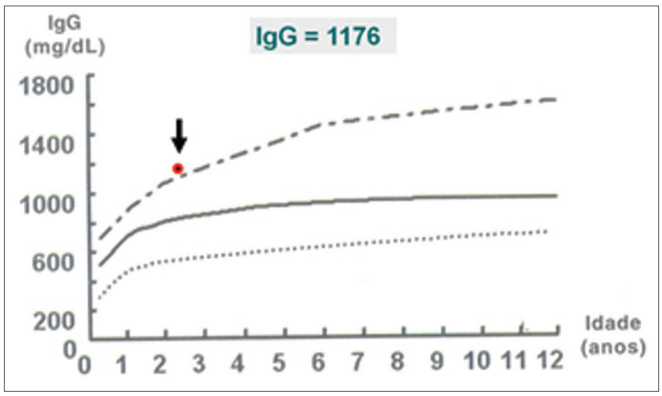


Gráfico 1. Dosagens de imunoglobulinas G.

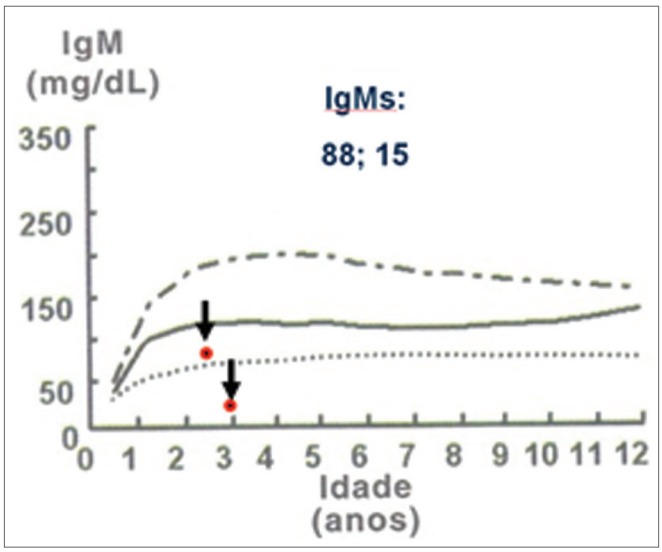


Gráfico 2. Dosagens de imunoglobulinas M.

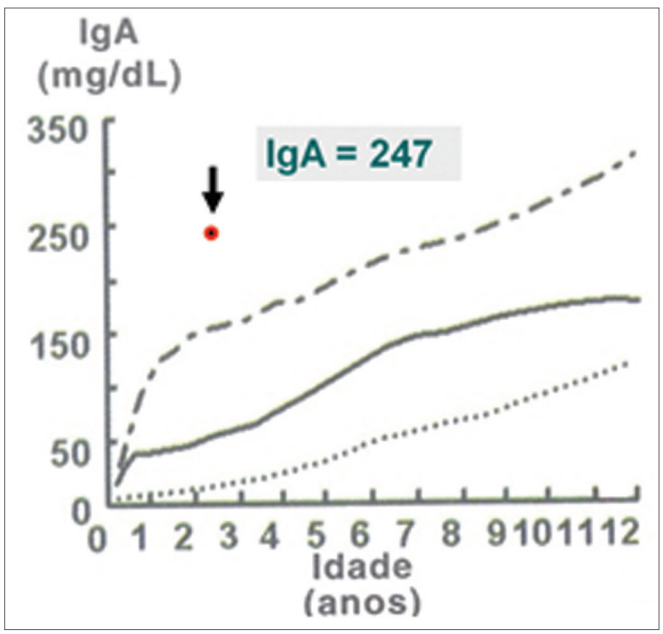


Gráfico 3. Dosagens de imunoglobulinas A.

Óssea (REREME), sem estudo imunogenético confirmatório, pois o paciente apresentava todos os critérios clínicos e laboratoriais de indicação absoluta de transplante de medula óssea.

Em 26/08/2004 realizado o transplante não aparentado de células do sangue do cordão umbilical no INCA/RJ. Até a presente data de 2011, apresenta boa evolução clínica e imunológica. Considerado curado, sem nenhuma medicação imunossupressora aos 14 anos de idade num período de seguimento pós-transplante de sete anos.

DISCUSSÃO

A SWA é uma imunodeficiência primária ligada ao cromossomo X, causada por mutação no *gene WASP* (proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich) e caracterizada por alterações na regulação do sistema imune, trombocitopenia com plaquetas de tamanho reduzido, eczema e predisposição a doenças autoimunes e neoplasias malignas[3,4].

A SWA tem cinco domínios funcionais bem definidos e é uma molécula reguladora da polimerização de actina em células hematopoéticas. A ausência ou mutações dessa proteína resulta em defeitos do citoesqueleto e em comprometimento de vários aspectos da função celular, como proliferação, fagocitose, formação da sinapse imune, adesão e migração[3,4]. O fenótipo clínico variável se correlaciona com o tipo de mutação no *gene WASP*[4,5].

As alterações imunológicas em relação à contagem de linfócitos CD4 estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Alterações imunológicas em relação à contagem de linfócitos CD4.

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (> 25%)	≥1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥25%)
Moderada (2)	750 - 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave (3)	<750 (<15%)	< 500 (< 15%)	<200 (< 15%)

Existem três formas de apresentação clínica: a clássica, mais grave, a trombocitopenia ligada ao X e, mais recentemente, foi descrita a neutropenia ligada ao X[6]. Um sistema de pontuação para definir os fenótipos clínicos consta no Quadro 3. A incidência da SWA clássica é estimada entre um a dez em um milhão de indivíduos, contudo é provável que esses índices sejam mais altos.

O conhecimento das funções da SWA como marcador de gravidade permite desde o tratamento conservador, com reposição de gamaglobulina endovenosa, uso terapêutico e profilático de antibióticos, fisioterapia respiratória, suporte nutricional, até a cura com o transplante de células-tronco hematopoéticas através do sangue do cordão umbilical ou medula óssea.

Quadro 3. Sistema de pontuação para definição dos fenótipos clínicos associados com mutações WASP.

	TLXI	XLT			SWAC	
	< 1	1	2	3	4	5
Trombocitopenia	(+)	+	+	+	+	+
Plaquetas Pequenas	+	+	+	+	+	+
Eczema	-	-	(+)	+	++	(+)/+/++
Imunodeficiência	-	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+
Infecções	-	-	(+)	+	+/++	(+)/+/++
Autoimunidade / Neoplasias	-	-	-	-	-	+

TLXI = trombocitopenia ligada ao X intermitente. XLT = trombocitopenia ligada ao X. SWAC = Síndrome de Wiskott Aldrich Clássica.
Sistema de pontuação: -/(+) = ausente ou leve; -/+ = trombocitopenia intermitente; (+) = eczema leve, transitório ou com infecções leves pouco freqüentes sem resultar em cicatrizes cutâneas; + = trombocitopenia persistente, mas o eczema é responsivo a terapia, e infecções recorrentes necessitando de antibióticos e geralmente de profilaxia com gamaglobulina endovenosa; ++ = eczema de difícil controle e infecções graves com risco de vida. Os pacientes com XLT podem desenvolver autoimunidade ou linfoma, uma progressão da pontuação 1 ou 2 para pontuação 5 pode ocorrer. (Modificado e adaptado de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein IA, eds. Immunologic Disorders in Infants and Children. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 2004).

A tríade clínica clássica da SWA é sangramento, infecção e eczema. Em geral, esses sintomas não aparecem simultaneamente, o que pode dificultar a suspeita diagnóstica[3,6].

Petéquias e equimoses geralmente são as primeiras manifestações da doença, podendo estar presentes desde o nascimento.

O diagnóstico da SWA durante o período gestacional, investigação geralmente conduzida com história familiar presente, indica o parto cesariano eletivo devido ao risco de hemorragia intracraniana durante o parto vaginal.

A trombocitopenia e plaquetas de tamanho reduzido são os achados clínicos mais característicos que conduzem ao diagnóstico da Síndrome clássica e da trombocitopenia ligada ao X. Analisando retrospectivamente o ano de 1999, no período de 30 meses de idade do paciente, já se demonstrava um valor do anticorpo da classe de IgM (imunoglobulina M) de 88 mg/dl, valor este algo incompatível ao esperado para um paciente imunologicamente competente com história de infecções recorrentes apenas pela faixa etária ou pelo uso de corticosteróide.

Hemorragia após a circuncisão e diarréia sanguinolenta podem ser pistas diagnósticas precoces. Além da presença de petéquias e equimoses, o quadro de trombocitopenia inclui: hematêmese, melena, epistaxe e gengivorragia. As infecções agravam os sangramentos, pois há um maior decréscimo das plaquetas nestes períodos. Hemorragias gastrointestinais graves e hemorragia intracraniana podem evoluir para o risco de morte em pelo menos 30% dos pacientes portadores de SWA e/ou XLT, caso não tratados com transfusão de plaquetas em tempo hábil[6].

O eczema é a manifestação mais comum da SWA clássica. Desenvolve-se em 80% dos pacientes, aparecendo, em geral, no primeiro ano de vida. Pode se apresentar desde as formas mais discretas, localizadas, até formas mais graves e generalizadas. Predispõe a infecções cutâneas bacterianas e oportunísticas virais, como o Molluscum contagiosum e o herpes simplex[3,6-8].

Otite média supurada é a infecção mais frequente, ocorrendo nos primeiros seis meses de vida.

Outras complicações auditivas são: hemorragia do ouvido médio, mastoidite e perda da audição.

Pneumonia recorrente, tosse crônica e sibilância são sintomas comuns.

Doenças autoimunes têm sido relatadas em cerca de 40% dos portadores de SWA clássica. Os pacientes com TLX sem imunodeficiência confirmada laboratorialmente podem desenvolver autoimunidade, embora, com incidência bem inferior à Síndrome clássica.

As manifestações autoimunes mais comuns são: anemia hemolítica com teste de Coombs positivo, vasculite inespecífica, púrpura de Henoch-Schöenlein-like, poliartrite inflamatória e doença inflamatória intestinal. O transplante de medula óssea previne o desenvolvimento da autoimunidade[6,7].

Neoplasias malignas podem ocorrer em qualquer época da vida, mas são mais frequentes em adolescentes e adultos jovens. Linfoma é o mais comum, geralmente de células B com vírus Epstein Baar positivo, sugerindo uma relação direta com o defeito imunológico. As leucemias e as mielodisplasias também são comuns[4,5].

Suporte nutricional, terapia antimicrobiana e o uso profilático de gamaglobulina endovenosa têm prolongado a expectativa de vida dos pacientes com a SWA. O transplante de células hematopoéticas, especialmente realizado durante a infância, tem tido sucesso na cura desta doença letal.

O diagnóstico precoce é imperativo para se efetuar medidas profiláticas com o objetivo de prevenir sequelas como: doença pulmonar crônica, baixo desenvolvimento pôndero-estatural e tentar garantir a possibilidade de doador compatível para o transplante de células-tronco hematopoéticas do sangue do cordão umbilical ou medula óssea nos pacientes com formas graves da doença[6].

Qualquer infecção requer rastreamento para bactérias, vírus ou fungos, e em seguida, inicia-se o uso de antibióticos, enquanto se aguarda os resultados das pesquisas diretas e das culturas.

A produção de anticorpos contra antígenos protéicos e polissacarídeos é deficiente.

Pacientes com o fenótipo clássico da SWA devem receber gamaglobulina endovenosa em doses plenas para reposição humoral. Essas doses devem ser aumentadas ou os períodos entre as doses encurtados durante os episódios infecciosos, que aceleram o catabolismo da IgG.

Profilaxia com antibióticos deve ser utilizada juntamente com a reposição de gamaglobulina, caso a última não seja eficaz em prevenir as infecções e a profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* com sulfametoxazol e trimetoprima deve ser utilizada

durante os primeiros 2 a 4 anos de vida.

Vacinas de vírus mortos, vacinas conjugadas para o pneumococo devem ser aplicadas. A resposta deve ser avaliada posteriormente, pois a imunidade humoral está comprometida de forma variável. Vacinas de vírus vivos são contraindicadas. A vacina Sabin é proscrita nos irmãos saudáveis pela disseminação oral–fecal devido à eliminação temporária do vírus. A vacina antivaricela também é contraindicada nos familiares. Existe a possibilidade do desenvolvimento da doença de forma mais amena. O BCG não deve ser aplicado nos casos de SWA, mas dificilmente temos o diagnóstico antes de um mês de vida. A história familiar positiva da doença obriga a avaliação do volume e número das plaquetas ao nascimento. Em alguns países, o diagnóstico é realizado durante o pré-natal, através da análise do DNA nas vilosidades coriônicas[3,6,8].

A gamaglobulina hiperimune contra varicela-zoster e o aciclovir estão indicados na exposição à varicela. Os pacientes submetidos à terapia de gamaglobulina endovenosa periodicamente, na teoria, estão protegidos contra varicela. No nosso serviço, em casos mais graves de imunodeficiência, indicamos a gamaglobulina específica contra a varicela-zoster apesar do conhecimento deste conceito.

A forma grave de eczema requer hidratação da pele várias vezes ao dia. O uso de corticóide tópico de baixa potência e, inclusive, corticóide sistêmico por curtos períodos se faz necessário em situações específicas.

Transfusões de concentrados de plaquetas são utilizadas em episódios hemorrágicos graves. Hemoderivados deverão ser citomegalovírus (CMV) negativos e irradiados para evitar a reação enxerto versus hospedeiro. As infecções pelo CMV podem desencadear quadros fatais nesses pacientes.

O uso da aspirina ou outros medicamentos com a função de antiadesão plaquetária estão contraindicados.

A esplenectomia é recomendada para alguns pacientes com trombocitopenia ligada ao X. Efetivamente, os episódios hemorrágicos diminuem, pois o número de plaquetas aumenta para níveis próximos da normalidade, porém o risco de septicemia se torna maior[9].

Os portadores da SWA e da trombocitopenia ligada ao X que foram submetidos à esplenectomia requererão profilaxia com antibióticos no decorrer de suas vidas. A experiência clínica mostra que a esplenectomia não impede o desenvolvimento da autoimunidade e de neoplasias malignas. Doses imunomoduladoras de gamaglobulina (1 a 2 gramas/kg/dose única ou divida por 3 a 5 dias) e doses altas de corticóides sistêmicos são indicadas para as complicações autoimunes.

O tratamento imunossupressor pode reativar infecções virais prévias ou aumentar o risco de infecções fúngicas.

O transplante de células-tronco hematopoéticas através da medula óssea (TMO) ou de células sanguíneas do cordão umbilical associado à imunossupressão é a única terapia curativa disponível para a SWA. A maioria dos protocolos utilizados inclui: ciclofosfamida, busulfan e globulina antitimócito. Irmãos altamente compatíveis são os doadores de preferência, pois o TMO é bem sucedido mesmo em pacientes com mais idade. Este também costuma ser bem sucedido com doadores compatíveis não aparentados até a idade de 5 a 8 anos. Em idade mais avançada, este índice de sucesso diminui.

O transplante de células sanguíneas do cordão umbilical, completamente ou parcialmente compatível, para meninos com SWA com peso inferior a 25 kg também é uma alternativa, caso não haja doador de medula óssea disponível. A terapia genética vem sendo investigada ainda ao nível experimental.

O prognóstico nos portadores da SWA, na década de 60 era em torno dos três anos de idade. Dez anos após, o índice de sobrevivência cresceu para uma média de 11 anos, e muitos pacientes sobrevivem até os 20 anos de idade. Embora a incidência de neoplasias malignas, principalmente os linfomas de células B, aumente substancialmente na terceira década de vida nos pacientes com SWA clássica, as causas de morte tenham permanecido de forma semelhante com o passar dos anos: infecções (44%), hemorragias (23%) e neoplasias malignas (26%).

Os pacientes que alcançam o transplante de medula óssea ou de células-tronco hematopoéticas com sucesso são considerados curados das infecções, das hemorragias e das doenças autoimunes e parecem não desenvolver índices maiores de malignidade do que a população geral.

AGRADECIMENTOS

Aos chefes do Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica do HFSE: Dra. Aluce Loureiro Ouricuri e Dr. Cláudio Fernando Cavalcanti de Souza, pelos exemplos da arte de exercer a Medicina; às residentes Cristiane Barreto Gonçalves e Andréia Vasco dos Santos, pela enorme ajuda no levantamento dos dados laboratoriais; à Dra. Beatriz Tavares Carvalho, pelo auxílio na decisão clínica do transplante; aos Drs. Daniel Tabak e Dr. Fernando Bouzas, do INCA/RJ; ao Setor de Oncohematologia Pediátrica do HSFE; ao Serviço de Hemoterapia do HFSE; aos pais do paciente, pela confiança e fé; e, finalmente, agradecimentos especiais à Márcia Cristiane Saraiva de Assis pela incansável dedicação de enviar e confirmar inúmeras cartas aos Serviços: REREME, REDOME, CEMO e às Secretárias Municipais e Estaduais de Saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiskott A. Familiärer, angeborener morbus werlhofii? Monatsschr Kinderheilkd. 1937;68:212-6.
2. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstration a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics, 1954;13:133-9.
3. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein IA, eds. Immunologic Disorders in Infants and Children. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 2004.
4. Blundell MP, Worth A, Bouma G, Trasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: the actin cytoskeleton and immune cell function. Dis Markers. 2010;29(3-4):57-75.
5. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Roncarolo MG. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. Blood. 2009;113(25):6288-95.

6. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: Diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:84-90.
7. Trasher AJ. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). Hematology.2009;132-8.
8. Approach to the child with recurrent infections- presentation and investigaton of primary immunodeficiency. Esser M. Curr Allergy Clin Immunol. 2008;21(1):8-12.
9. Bertrán K, Donoso AF, Cruces PR, Díaz FR, Arriagada DS. Asplenia congénita y purpura fulminans neumocóccico em paciente pediátrico. Reporte de caso com necropsia y revisión del tema. Rev Chil Infect. 2009;26(1):55-9.