

**ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»**

Кафедра педиатрии № 2

ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка»

СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ



**Курышева О.А, Налетов А.В.,
Чалая Л.Ф., Масюта Д.И.,
Якимчук Н.В., Михеева А.А.**

- **Синдром Вискотта-Олдрича (WAS)** – комбинированный первичный иммунодефицит, который характеризуется X-сцепленным рецессивным типом наследования и у трети больных проявляется триадой: рецидивирующими микробно-воспалительными заболеваниями, экземой (атопическим дерматитом) и кровотечениями, обусловленными тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов.
- WAS впервые был описан в 1937 г., когда **А. Вискотт** сообщил о семье, в которой трое мальчиков имели тромбоцитопению в сочетании с тяжелой экземой и повторными инфекциями, в то время как четыре их сестры были здоровыми.
- В 1954 г., **Р. Олдрич** показал, что этот синдром наследуется как X-сцепленный рецессивный признак.
- В 50-х и 60-х гг XX века были выявлены признаки иммунной недостаточности и **WAS** вошел в список первичных иммунодефицитов.

Этиология и патогенез

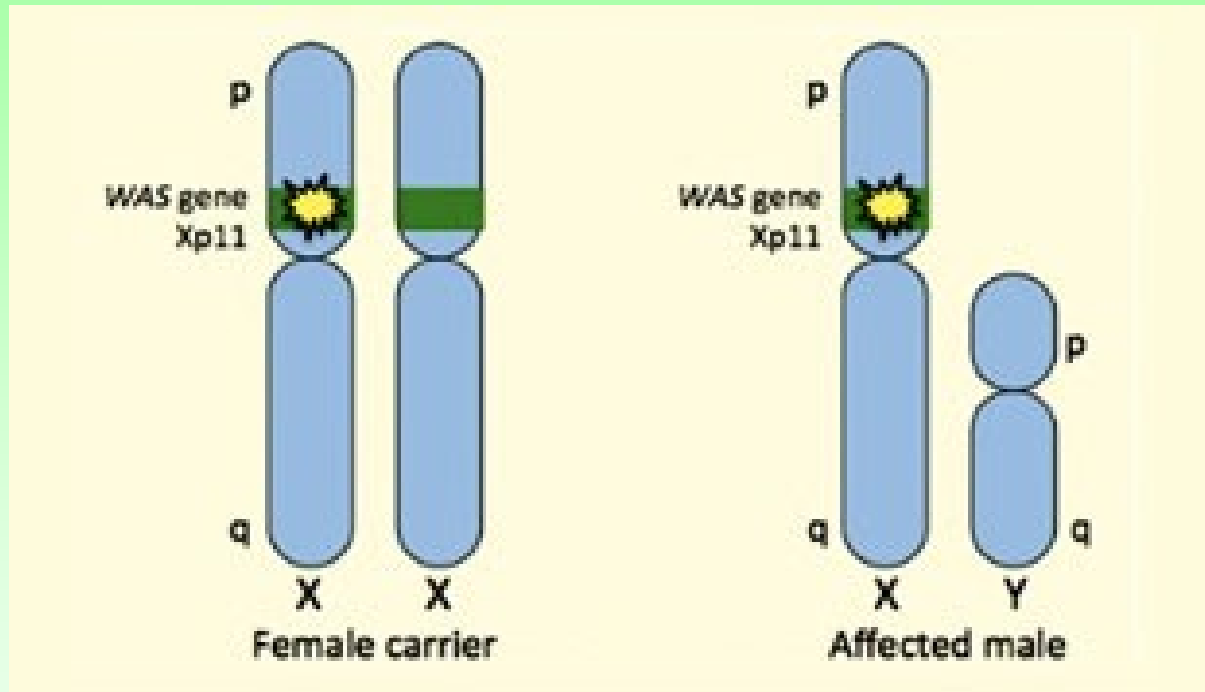
WAS имеет рецессивный тип наследования, который сцеплен с X-хромосомой, следовательно, поражает только мужчин, женщины могут передавать дефектный ген следующим поколениям.

Ген, ответственный за развитие этой болезни (**WAS-ген**), расположен на коротком плече X-хромосомы Хр.11.22, состоит из 12 экзонов, кодирующих 502 аминокислоты.

При **WAS** снижается количество или совсем не продуцируется **белок WAS** (*WAS-protein, WASP*). Функции *WASP* до конца не изучены - обнаружено, что он играет ключевую роль в полимеризации белка актина и формировании цитоскелета. В последнем процессе принимает непосредственное участие белок миозин, концентрация которого значительно снижена в тромбоцитах больных с **WAS**.

WASP экспрессируется только в ядродержащих клетках гемopoэтической системы. *WASP* имеет исключительное значение для передачи сигнала от поверхностных рецепторов клетки к актиновому цитоскелету, который динамично им регулируется. Отсутствие *WASP* приводит к дефектам формирования всех клеточных структур, образование которых зависит от цитоскелетной реорганизации актиновых филаментов и прежде всего – лейкоцитов и тромбоцитов.

Генетические особенности WAS



Этиология и патогенез

Тромбоцитопения и уменьшение размера тромбоцитов (диаметр менее 1,5 мкм (норма – 2,3 мкм) является постоянным симптомом при **WAS**.

Число тромбоцитов колеблется от 30 Г/л до 140 Г/л, периодически снижаясь до 10-30 Г/л.

В пунктате костного мозга определяют отсутствие мегакариоцитов или наличие их дегенеративных форм.

В большинстве случаев геморрагический синдром усиливается на фоне инфекций.

Может развиваться хроническая постгеморрагическая анемия и увеличение селезенки.

Иммунная система пациентов с **WAS** производит очень мало В- и Т- лимфоцитов, которые необходимы для защиты организма от инфицирования. Существенно нарушается хемотаксис WASP-дефицитных лейкоцитов, снижается пролиферативный ответ лимфоцитов, нарушается формирование иммунных синапсов Т-лимфоцитов, ослабляется цитолитическая активность натуральных киллеров, ухудшается IgG-опосредованный фагоцитоз и соответственно, нарушается презентация антигенов.

В связи с этим пациенты с **WAS** страдают повторными бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями.

Клинические проявления WAS

- В течение первого года жизни можно заподозрить **WAS** по характерной триаде:
 - ✓ кровотечения,
 - ✓ экзема,
 - ✓ рецидивирующие инфекции.

- Дебютирует болезнь кровянистой диареей, петехиями на коже, слизистых оболочках полости рта, длительным заживлением пупочной ранки. Экзема развивается у многих, но не у всех больных. Лишь у одной трети детей с **WAS** развивается классическая триада, в остальных случаях проявления могут быть в виде: тромбоцитопении, только гематологического синдрома, только инфекционных проявлений, только экземы.



Клинические проявления WAS

- Характерны отиты, синуситы, тяжелые инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, цитомегаловируса, ЭБВ.
- При **WAS** имеет место повышенная частота развития аутоиммунных заболеваний, таких как гемолитическая анемия, васкулит, полиартрит, гломерулонефрит и колиты.
- Отмечается и другая аутоиммунная патология, которая встречается реже: нейтропения, дерматомиозит, увеиты и рецидивирующие ангиоотеки.
- У больных могут развиваться злокачественные новообразования (лейкемия или опухоли лимфатических узлов). Малигнизация обычно происходит у подростков или у взрослых пациентов с классическим **WAS**.



Клинический случай пациента с WAS

- Мальчик, 1 год, находился на лечении в педиатрическом отделении ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» с июля 2020 г.
- **Жалобы** на изменения в клиническом анализе крови в виде анемии средней степени тяжести и тромбоцитопении.
- **Из анамнеза жизни:** ребенок от VIII беременности, срок гестации 39 недель. Беременность протекала на фоне отеков беременных, хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), генетической тромбофилии.
- I беременность закончилась родами в 1998 г., родился мальчик, который умер в возрасте 3 месяцев, со слов матери у ребенка был диагностирован лейкоз (ребенок от первого брака). II, III, IV беременности закончились медицинскими абортами в 2000, 2001, 2002 гг. V беременность закончилась родами в 2003 г., родился мальчик, который умер в возрасте 7 месяцев (ребенок от второго брака). VI беременность закончилась родами в 2007 г., родилась девочка, здорова (ребенок от третьего брака). VII беременность закончилась родами в 2016 г., родился мальчик, который умер в возрасте 3 месяцев, у ребенка диагностирована врожденная ЦМВИ, пневмоцистная пневмония (ребенок от четвертого брака).
- Роды V, срочные, нормальные, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 4300 г. Рос и развивался соответственно возрасту.

Анамнез заболевания

- Болеет с рождения. В возрасте 3-х месяцев дважды перенес кишечную инфекцию, вызванную *Klebsiella pneumoniae* 10⁷. При обследовании выявлено снижение уровня тромбоцитов до 50 Г/л, анемия средней степени тяжести. Исследованы уровни иммуноглобулинов. Ig A – 0,27 G/L (возрастная норма < 2,6 G/L), Ig M - 0,19 G/L (0,2-2,2 G/L), Ig G - 6,18 G/L (7,0-15 G/L).
- В июле 2020 года находился на стационарном лечении в отделении онкогематологии им ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака» с диагнозом: *Острая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), активная фаза, первичный иммунодефицит, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения*. Были выявлены положительные Ig M, G к цитомегаловирусу (CMV), проведена пункция костного мозга: пунктат костного мозга малоклеточный, элементов костного мозга (мегакариоцитарного и эритроцитарного ростка) нет. В отделении ребенку был введен Иммуновенин.

Анамнез заболевания

- Консультирован инфекционистом, установлен диагноз: *Врожденная ЦМВИ, манифестная генерализованная форма (гематологическая, печеночная) на фоне врожденного иммунодефицита.*
- Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии ГБУ «ГДКБ №1 г. Донецка» для лечения ЦМВИ. В отделении получал препарат Неоцитотект.
- В августе 2020 г., в связи с выраженностью анемического синдрома, тромбоцитопении, нейтропении, отсутствием положительной динамики, для исключения заболеваний крови ребенок повторно переведен в онкогематологическое отделение ГУ «ИНВХ им. В.К.Гусака», проведена повторная пункция костного мозга: препараты костного мозга клеточные, эритроидный росток по нормобластному типу. Заболевания системы крови были исключены.
- Ребенку произведена трансфузия тромбоконцентрата, инфузия Неоцитотекта. Для дальнейшего лечения и наблюдения ребенок переведен в педиатрическое отделение ГБУ «ГДКБ № 1 г. Донецка».

Данные объективного обследования

При поступлении общее состояние ребенка прогностически тяжелое. Температура тела 36,7°С, ЧСС – 111 в минуту, ЧД – 26 в минуту. Вес ребенка 9580 г. Сознание сохранено, активен. Большой родничок 1,5 x 1,5 см, на уровне костей черепа. Отмечается умеренный гипертонус в левой руке и левой ноге. Фотореакция зрачков живая, содружественная.

Кожные покровы бледные, следы внутривенных инъекций на коже висков, локтевых сгибах, лучезапястных суставов. На лице, туловище элементы папулезной сыпи, участки шелушения, единичные элементы петехиальной сыпи на туловище. Видимые слизистые бледно-розовые, обычной влажности. Небные миндалины не гипертрофированы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии.

Дыхание через нос свободное, отделяемого нет. Над легкими перкуторно ясный легочной звук. При аускультации дыхание пуэрильное. Хрипы не выслушиваются. Одышка отсутствует. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке сердца.

Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, Селезенка на 2,5 см ниже края реберной дуги. Стул 1-2 раза в сутки, кашицеобразный. Мочеиспускание не нарушено.

Данные дополнительных методов обследования

- В **клиническом анализе крови** на протяжении всего пребывания в клинике регистрировались анемия различной степени выраженности, нейтропения и тромбоцитопения (23-95 Г/л).
- Показатели **биохимического анализ крови** были в пределах возрастной нормы.
- Проведено определение **субпопуляции лимфоцитов CD4**, данный показатель составил – 1628 клеток (42,9 %), что соответствует возрастной норме.

Данные дополнительных методов обследования

- **УЗИ ОБП:** нормальная эхокартина печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки
- **НСГ:** эхопризнаки незначительной
вентрикулодилатации, эхопризнаки
лентикюлостриарной васкулопатии.
- **ЭхоКГ:** минимальная трикуспидальная и
пульмональная регургитация, аберрантная хорда в
верхушечном отделе левого желудочка.
- **Рентгенография ОГК:** патологии не выявлено.

Данные дополнительных методов обследования

- Консультирован отоларингологом, окулистом, неврологом, аллергологом, иммунологом – даны рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению.
- Ребенок консультирован генетиком, установлен **синдром Вискотта-Олдрича**, однако по техническим причинам специфическая молекулярно-генетическая диагностика данного синдрома не может быть проведена. Проведено медико-генетическое консультирование семьи.

Данные дополнительных методов обследования

В августе 2020 г. проведена телемедицинская консультация сотрудниками *Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»)*: по представленным документам, учитывая отягощенный семейный анамнез (смерти мальчиков в младенчестве), клиническую симптоматику, лабораторные изменения у ребенка вероятен диагноз **первичный иммунодефицитный синдром**. Рекомендовано молекулярно-генетическое обследование *«Панель иммунологическая и определение TREC/KREC»*.



Данные дополнительных методов обследования

В сентябре 2020 г. произведен забор крови для проведения молекулярно-генетического обследования «Панель иммунологическая» и определения TREC/KREC», образец крови отправлен в отделение иммунологии **ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.**



Данные дополнительных методов обследования

По результатам генетических исследований проведена телемедицинская консультация с ведущими медицинскими центрами:

- *ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»;*
- *Российская детская клиническая больница федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова);*
- *Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»).*



Заключительный диагноз

Первичный иммунодефицит. Синдром Вискотта-Олдрича. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Анемия легкой степени тяжести. Диспластическая кардиопатия (минимальная трикуспидальная и пульмональная недостаточность, аберрантная хорда в верхушечном отделе левого желудочка).

Рекомендации



Рекомендовано продолжить назначенную терапию, провести HLA-типирование ребенка, родителей, начать поиск совместимого донора костного мозга с последующим проведением трансплантации костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток). Для коррекции тромбоцитопении целесообразно назначение ромиплостима или эльтромбопага. Трансфузия тромбоцитов показаны только в случае кровотечений.

Данные дополнительных методов обследования

- В январе 2021 года произведен забор крови для HLA-типирования ребенка и его отца. Образец крови доставлен в *ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.*
- В феврале 2021 года получены результаты HLA-типирования ребенка и его отца.

ФИО пациента: Ребенок
Дата рождения: 12.02.2020 Пол: муж. Внутренний номер:
Отделение консультативное Источник финансирования: Платные услуги
Дата взятия биоматериала: 28.01.2021 Вид биоматериала: Венозная кровь
Диагноз: ND
Метод исследования: Секвенирование на платформе MiSeq Illumin

Результат определения HLA типирования
№2071960500

| Локус HLA- | Результат |
|------------|-------------|
| A* | 02:01 32:01 |
| B* | 08:01 07:02 |
| C* | 07:01 07:02 |
| DQB1* | 02:01 06:02 |
| DRB1* | 03:01 15:01 |

Примечание: Неоднозначности DRB1*03:01/147, DQB1*02:01/109/148/163N, DRB1*15:01/171

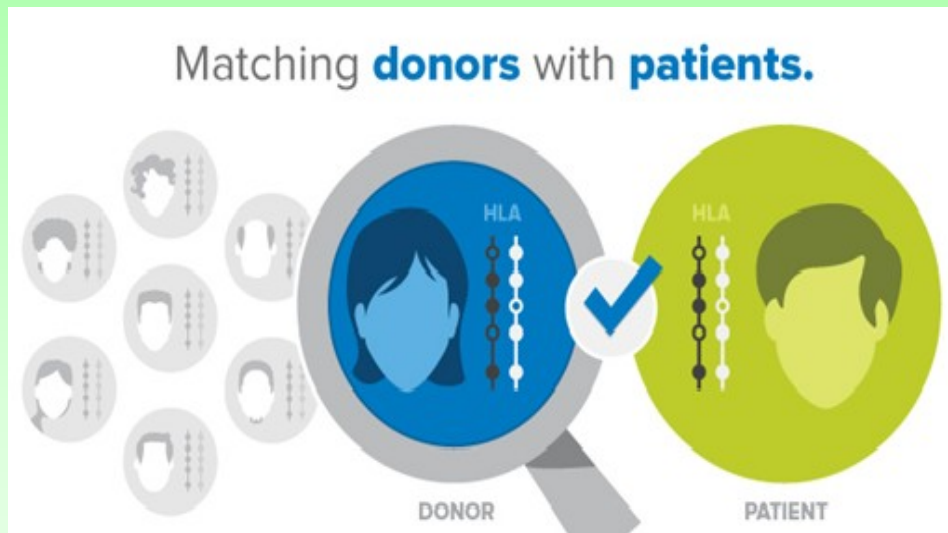
ФИО пациента: Отец ребенка
Дата рождения: 11.03.1982 Пол: муж. Внутренний номер:
ПАПА ПРОБАНДА
Отделение консультативное Источник финансирования: Платные услуги
Дата взятия биоматериала: 28.01.2021 Вид биоматериала: Венозная кровь
Диагноз: ND
Метод исследования: Секвенирование на платформе MiSeq Illumin

Результат определения HLA типирования
№2071962100

| Локус HLA- | Результат |
|------------|-------------|
| A* | 02:01 03:02 |
| B* | 08:01 18:01 |
| C* | 07:01 12:03 |
| DQB1* | 02:01 02:02 |
| DRB1* | 03:01 07:01 |

Примечание: Неоднозначности DRB1*03:01/147, DQB1*02:01/109/148/163N, DRB1*07:01/79/93, DQB1*02:02/156

Данные дополнительных методов обследования



По результатам исследования получено заключение специалистов (*РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*): проведено HLA-типирование ребенка и отца, по результатам совместимость 50%. Проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга пациенту с синдромом Вискотта-Олдрича, генерализованной CMV инфекцией имеет очень большие риски развития жизнеугрожающих осложнений, что делает его целесообразность сомнительной.

Рекомендован поиск неродственного совместимого донора костного мозга, продолжить лечение (заместительная терапия иммуноглобулином для в/в введения, ромиплостин, валганцикловир, сульфамеаксазол-триметоприм).

Лечение

- В отделении ребенок получал вальцит, мальтофер, бисептол, флуконазол, аквадетрим, трансфузия тромбоконцентрата, внутривенный иммуноглобулин Октагам.
- На фоне проводимого лечения состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Сохраняется тромбоцитопения от 23 Г/л до 60 Г/л. Дважды отмечались кровотечения: (носовое, кишечное).
- С января 2021 г. ребенку начата терапия ромиплостимом – Энплейт 1 раз в 7 дней.
- Ребенок получает Октагам 1 раз в 4 недели, трансфузия тромбоконцентрата только в случае кровотечений.



Выводы

- В приведенном клиническом примере диагноз **WAS** установлен на основании типичной клинической картины (экзема, тромбоцитопения, иммунодефицит) и подтвержден с помощью современного метода диагностики - молекулярно-генетического исследования.
- Комбинированная посиндромная терапия инфекционных проявлений данного первичного иммунодефицита, проявлений экземы, заместительная терапия внутривенно иммуноглобулином, тромбоконцентратом дают лишь временный положительный эффект.
- Единственным эффективным куративным методом лечения является проведение трансплантации костного мозга (гемопозитических стволовых клеток).



Благодарю за внимание!