

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Донецкий государственный медицинский  
университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Кафедра педиатрии № 2  
ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка»

## **СИНДРОМ ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА: АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА**



Курышева О.А, Налетов А.В.,  
Мацынина Н.И., Якимчук Н.В.,  
Шарко Е.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.

# Клинические проявления WAS

- В течение первого года жизни можно заподозрить **WAS** по характерной триаде: кровотечения, экзема и 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

- Характерные отиты, синуситы, тяжелые инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр.
- 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, как правило, лейкемия или опухоли лимфатических узлов. Малигнизация обычно происходит у подростков или у взрослых пациентов с классическим **WAS**.



# Актуальность

Единственный куративный метод лечения классического синдрома Вискотта-Олдрича – **трансплантации гемопоэтических стволовых (ТГСК)** от HLA-совместимого родственного или неродственного донора. Лучшие результаты трансплантации отмечены у пациентов младше 2 лет, не имеющих тяжелых инфекционных и/или аутоиммунных осложнений.

**ТГСК** называется введение **гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)** донора реципиенту с целью частичного или полного замещения кроветворения после назначения обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление цитостатических препаратов и/или лучевой терапии.

В зависимости от донора ТГСК разделены на **аутологичную (ауто-ТГСК)**, когда донором ГСК является реципиент, и **аллогенную (алло-ТГСК)**, при которой ГСК получены от родственных и неродственных доноров.

Каждый из источников имеет преимущества и недостатки, которые при выборе трансплантата рассматриваются в контексте характера заболевания, совместимости по генам HLA-системы, а также возраста, веса реципиента и донора.

# Актуальность

- При принятии решения о проведении **ТГСК** необходим анализ баланса между риском смерти и тяжелых осложнений, связанных с заболеванием, и риском процедуры **ТГСК** (принцип «перекрещивающихся кривых» выживаемости).
- Преимущества **алло-ТГСК** могут быть рассмотрены только при более высоком риске смерти от заболевания по сравнению с риском развития осложнений, в том числе фатальных, связанных с трансплантацией.
- Зачастую преимущества **алло-ТГСК** могут быть оценены только в долгосрочной перспективе, что имеет большее значение для детей по сравнению с взрослыми пациентами.

# Актуальность

- Также успех терапии зависит и от других значимых факторов, какими являются режим кондиционирования, базисная профилактика острой реакции **«трансплантат против хозяина» (oРТПХ)**, сопроводительная терапия, статус основного заболевания и клинические особенности его течения.
- Отличительной особенностью проведения **алло-ТГСК** для терапии незлокачественных заболеваний служит тот факт, что при данной патологии не наблюдается позитивного влияния **реакции трансплантата против хозяина (РТПХ)** на снижение частоты развития рецидива заболевания (отсутствие эффекта «трансплантат против опухоли»).
- Отсутствие такого положительного влияния **РТПХ** позволяет нам более широко использовать различные схемы медикаментозной профилактики и терапии данного осложнения, чтобы добиться максимального снижения летальности у пациентов.

# Клинический случай WAS

Мальчик К., 2020 года рождения находился на лечении в педиатрическом отделении ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» с июля 2020 года по февраль 2021 года. Пациент обследован в клинике. На основании данных обследования, проведенной телемедицинской консультацией сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»), Российской детской клинической больницы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова), данных результатов **молекулярно-генетического обследования «Панель иммунологическая и определение TREC/KREC»**, пациенту установлен диагноз:

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

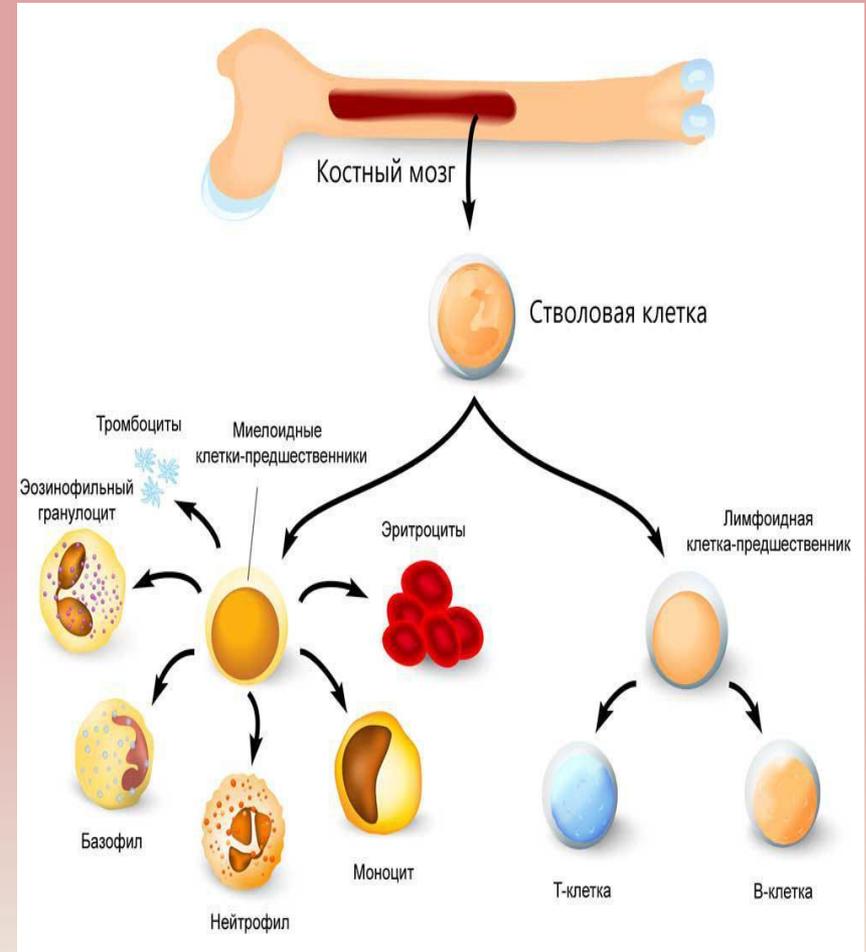
# Клинический случай WAS

- В отделении ребенок получал «Вальцит», «Мальтофер», «Бисептол», «Флуконазол», «Аквадетрим», трансфузия тромбоконцентрата, внутривенный иммуноглобулин «Октагам».
- На фоне проводимого лечения состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Сохранялась тромбоцитопения от 23 Г/л до 60 Г/л. Дважды отмечались кровотечения (носовое, кишечное).
- С января 2021 г. ребенку начата терапия «Ромиплостимом» 1 раз в 7 дней.
- Ребенок получил «Октагам» 1 раз в 4 недели, трансфузия тромбоконцентрата только в случае кровотечений.



# Клинический случай WAS

- По результатам проведенной телемедицинской консультации рекомендовано продолжить назначенную терапию, провести HLA-типирование ребенка, родителей, начать поиск совместимого донора костного мозга с последующим проведением трансплантации костного мозга (гемопозитических стволовых клеток).



# Клинический случай WAS

- В феврале 2021 г. проведена телемедицинская консультация с федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Национальным исследовательским центром им. В.А. Алмазова» (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова): рекомендовано выполнение родственной трансплантации от гаптоидентичного донора (отец) в кратчайшие сроки. Однако проведение данного вмешательства в оптимальные сроки в условиях данного медицинского учреждения не представляется возможным в связи с загруженностью отделения, срок ожидания более 6 мес.

- В связи со сложившейся ситуацией, после повторной телемедицинской консультации РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, принято решение, что проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга пациенту с данным диагнозом несет очень большие риски развития жизнеугрожающих осложнений, что делает его целесообразность сомнительной. Рекомендован поиск неродственного совместимого донора костного мозга.



# Аллогенная трансплантация костного мозга



- Пациент в возрасте 1 г., 6 мес. поступил в клинику «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) в относительно удовлетворительном состоянии для обследования и решения вопроса о проведении аллогенной трансплантации костного мозга.
- Учитывая характер и течение заболевания, пациенту показано проведение аллогенной трансплантации. Активирован поиск донора в российском регистре.

# Аллогенная трансплантация костного мозга

- Найден полностью совместимый неродственный донор. Ребенок был госпитализирован для проведения алло-ТГСК. Режим кондиционирования немиелоаблативный FluTreoThio, перенос относительно удовлетворительно.
- Аллогенная неродственная ТГСК от полностью совместимого донора выполнена 27.10.21 г. Донор – неродственный полностью совместимый мужчина. Источник трансплантата – костный мозг. Клеточность по CD34+/кг:  $4,0 \times 10^6$ . Профилактика РТПХ СуТхММФ, введение препаратов перенес без непосредственных осложнений.



# Посттрансплантационный период, осложнения

- Ранний посттрансплантационный период осложнился течением мукозита желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 2-3 степени. С 6 дня получал частичное парентральное питание. Первая волна фебрильной нейтропении с 9 дня с ответом на эмпирическую антибактериальную терапию, апирексия достигнута к 11 дню.
- Инфекционные осложнения представлены течением инвазивного аспергиллеза легких. На фоне этиотропной терапии достигнута положительная динамика по данным компьютерной томографии в виде регрессии ранее имеющих очагов.

## Посттрансплантационный период, осложнения

- Восстановление донорского кроветворения по тромбоцитарному росту (более 20 тыс./мкл) зафиксировано к 14 дню. Тромбоциты более 50 тыс./мкл - к 16 дню, более 100 тыс./мкл – к 21 дню. По лейкоцитарному росту восстановление кроветворения зафиксировано на 22 день, по нейтрофилам – на 23 день.
- Трансплантат прижился самостоятельно, без стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором на 25 день, химеризм полный донорский.
- Течение острой РТПХ I степени (кожи II степени) с 25 дня, полный ответ на терапию системными глюкокортикостероидами.

## Посттрансплантационный период, осложнения

- Трансплантат функционирует удовлетворительно, химеризм полный донорский, гемотрансфузионно не зависим. Признаков РТПХ нет, реконвалесцент оРТПХ с поражением кожи II степени.
- Ответ достигнут после назначения системных глюкокортикостероидов. Базисная иммуностимулирующая терапия в объеме «Такролимуса», «Микофенолата мофетила», концентрации «Такролимуса» целевая, органной токсичности нет.
- Реконвалесцент пневмонии смешанного генеза, проводится этиотропная антимикробная терапия с положительно динамикой, начата этиотропная противовирусная терапия.

# Окончательный диагноз

**Основной:** Первичный иммунодефицит. Синдром Вискотта-Олдрича (мутация в гене WAS в гомозиготном состоянии). Аллогенная неродственная трансплантация костного мозга.

**Осложнение:** Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (ЦМВИ, *Atinomyces* spp., *Streptococcus salivaris*). Вероятный инвазивный аспергиллез легких. Постцитостатическая панцитопения (анемия 3 степени, тромбоцитопения 4 степени, нейтропения 4 степени). Мукозит ЖКТ 2-3 степени. Фебрильная нейтропения. Острая РТПХ 1 степени (кожа 2 степени), полный ответ. Колонизация ЖКТ *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida lusitanae*. Колонизация зева *Streptococcus viridans* group, *Streptococcus epidermidis*. Инфекция мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия (*Streptococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*). Реактивация ЦМВИ, хроническое течение, известное ранее.

**Сопутствующий:** наличие других трансплантированных органов и тканей.

# Проведенная терапия

- «Концентрат тромбоцитов»,  
«Иммуноглобулин Сигардис МТ».
- **Химоитерапия:** «Флударабин»,  
«Треосульфан», «Тиотепа».
- **Иммуносупрессивная терапия:**  
«Такролимус», «Селл-септ»,  
«Метилпреднизалон».
- **Сопроводительная терапия:**  
«Омепразол», «Ципрофлоксацин»,  
«Ацикловир», «Вифенд», «Бисептол»,  
«Микрозим», «Сульцеф», «Ганцикловир»,  
«Пентаглобин», «Аллопуринол»,  
«Флуконазол», «Перфалгин».



# Рекомендации

- Наблюдение педиатра, гематолога, иммунолога.
- Продолжить прием «Такролимуса», «Микофенолата мофетила», «Фолиевой кислоты», «Валганцикловира», «Вариконазола», «Бисептола», «Микрозима», «Омепразола», «Ципрофлоксацина».
- При снижении уровня Ig G менее 4,0 г/л рекомендовано проведение заместительной трансфузии «ВВВИГ».
- Контроль анализов: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, количественная полимеразная цепная реакция к CMV, EBV, HSV, HHV, определение уровня Ig G.
- Лечебная физкультура, реабилитация.
- Высококалорийная, высокопротеиновая, гипоаллергенная диета.
- Иммуномодуляторы и внутримышечный инъекции противопоказаны. Медицинский отвод от вакцинации.
- Повторная госпитализация в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой для контроля проведенной терапии.

# Выводы

- Диагноз **WAS** установлен на основании типичной клинической картины (экзема, тромбоцитопения, иммунодефицит) и подтвержден с помощью современного метода диагностики - **молекулярно-генетического исследования «Панель иммунологическая и определение TREC/KREC»**.
- 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 (гемопоэтических стволовых клеток)**.
- Пациенту проведена **аллогенная трансплантация костного мозга**. Трансплантат функционирует удовлетворительно. Тромбоцитопения в динамике не регистрировалась!!!



***Благодарю за внимание!***