

© Коллектив авторов, 2017
УДК – 612.017.1-053.2:577.27
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12131>
ISSN – 2073-8137

СИНДРОМ ВИСКОТТА – ОЛДРИЧА

Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, М. М. Минасян, П. В. Тарасова, Л. С. Хачирова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

WISKOTT – ALDRICH SYNDROME

Barycheva L. Yu., Golubeva M. V., Minasyan M. M., Tarasova P. V., Khachirova L. S.

Stavropol State Medical University, Russia

Представлено клиническое наблюдение ребенка с редким генетически-обусловленным иммунодефицитом – синдромом Вискотта – Олдрича. Несмотря на позднее проведение иммунореconstructивной терапии отмечался благоприятный исход. На протяжении двухлетнего периода наблюдения состояние ребенка остается стабильным.

Ключевые слова: дети, синдром Вискотта – Олдрича, диагностика, лечение

A case of clinical observation of a child with a rare genetically determined immunodeficiency – Wiskott – Aldrich syndrome, is presented. Despite the later implementation of immunoreconstructive therapy, a favorable outcome was noted. During the two year period, the child's condition remains stable.

Key words: children, Wiskott-Aldrich syndrome, diagnosis, treatment

Синдром Вискотта – Олдрича (WAS) – редкий X-сцепленный врожденный иммунодефицит, характеризующийся микроцитопенией, экземой, высоким риском развития опухолей и аутоиммунных заболеваний [1, 2, 3, 4, 5]. Частота встречаемости синдрома Вискотта – Олдрича в мире достигает 1:1000000 родившихся живыми мальчиков [3]. Молекулярный дефект заключается в отсутствии протеина WASP, кодируемого геном, локализованным на коротком плече X-хромосомы (Хр.11.4-p11.21) [3]. WASP экспрессируется во всех гемопоэтических клеточных линиях и имеет пять функциональных доменов, связанных с полимеризацией актина и внутриклеточной трансдукцией сигнала [2, 3]. Отсутствие или уменьшение белка WASP способствует дефектному образованию тромбоцитов, а также компрометирует функции клеток, участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к прогрессирующему иммунодефициту [2, 3, 4]. Известно не менее 300 уникальных мутаций в гене WASP, установлены отдельные корреляции между типом мутации и клиническими проявлениями болезни [2].

Заболевание обычно манифестирует в первые месяцы жизни с геморрагического синдрома. Тромбоцитопения и уменьшение размеров тромбоцитов обусловлены их чрезмерным разрушением, аномальным метаболизмом и неэффективным тромбоцитопозом [3, 4, 5]. Экзема развивается у 60–80 % больных и может напоминать себорейный или пеленочный дерматит [1, 3, 5].

Тяжесть иммунных нарушений у детей с синдромом Вискотта – Олдрича варьируема. В большинстве случаев формируется комбинированный иммунодефицит

с недостаточностью Т-лимфоцитов. Уровень IgG, как правило, не изменен, IgM – умеренно снижен, показатели IgA и IgE – повышены [3, 5]. Следствием иммунодефицита являются упорные, часто повторяющиеся инфекции. Характерны отиты, синуситы, пневмонии, диарея, менингиты, а также инфекции, обусловленные *H. simplex*, CMV, EBV [1, 3, 5]. В 40–70 % случаев развиваются аутоиммунные заболевания (гломерулонефрит, васкулит, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения), у 13–22 % больных – злокачественные новообразования (лейкоз, лимфома, EBV-ассоциированная опухоль головного мозга) [1, 3]. Средняя продолжительность жизни детей с синдромом Вискотта – Олдрича составляет 6,5 лет. Ведущей причиной смерти становятся инфекции (59 %), кровотечения (21 %), опухоли (12 %) [3, 5].

Единственным методом лечения, восстанавливающим иммунологический и гематологический дефекты, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с общей выживаемостью 84 %. В недавних исследованиях показана высокая эффективность генной терапии с использованием лентивирусов при отсутствии HLA-совместимого донора [3]. Паллиативная терапия включает заместительное введение внутривенных иммуноглобулинов, а также профилактическое применение антимикробных и противовирусных средств [3, 5].

Приводим клинический случай синдрома Вискотта – Олдрича.

Больной Р., мальчик 01.09.2010 года рождения от 8 беременности, вторых преждевременных родов в 33–34 недели. Масса при рождении – 2530 г, длина тела – 49 см, ОША 7–8 баллов.

В возрасте 1 месяца 20 дней манифестировал геморрагический синдром, госпитализирован в детскую

краевую клиническую больницу Ставрополя, где находился с диагнозом: внутриутробная инфекция неуточненной этиологии: пневмония, кардит, анемия 2-й степени, тромбоцитопения, токсический гепатоз с холестазом.

С двух месяцев возникла экзема, повторные эпизоды гемоколиты, геморрагическая сыпь, гнойный средний отит. В общем анализе крови – снижение уровня тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$. В 6-месячном возрасте у пациента заподозрен синдром Вискотта – Олдрича. С целью уточнения диагноза рекомендовано генетическое обследование в отделении клинической иммунологии и ревматологии Российской детской клинической больницы, что не было выполнено.

В течение последующих лет ребенок неоднократно госпитализировался в отделения гематологии и онкологии краевой детской больницы в связи с обострением геморрагического синдрома. Наблюдалась стойкая тромбоцитопения до $9 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня Hb до 80 г/л, показателей IgM – до 0,57 г/л, уровня $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ – до $0,45 \times 10^9/\text{л}$, увеличение общего IgE до 219 МЕ/мл. В миелограмме – без существенных изменений (недифференцированные бласты – 2,5 %, пунктат богат клеточными элементами, полиморфный, красный росток несколько расширен, мегакариоцитарный росток расширен, свободно лежащие единичные тромбоциты). У ребенка регистрировались повторные гнойные отиты, синуситы, низкие показатели тромбоцитов, однако отмечался удовлетворительный результат от паллиативной терапии (внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикостероиды, интрон А).

Генетическое исследование было выполнено лишь в апреле 2014 г. в научном медицинском центре им. Дми-

трия Рогачева (Москва). Обнаружена мутация в 1 экзоне гена WAS с.100 CGA>TGA, приводящая к замене аргинина на стоп-кодон Arg34X в гомизиготном состоянии (X-хромосома). Таким образом, диагноз синдрома Вискотта – Олдрича был подтвержден. Единственным продуктивным методом лечения могла стать ТГСК. По результатам HLA-типирования обнаружен полностью совместимый сиблинг, явившийся братом больного. В апреле 2015 года, в возрасте 4 лет 7 месяцев, мальчику успешно проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Через 2 года после проведения ТГСК состояние стабильное, признаков хронической реакции «трансплантат против хозяина» нет. Общее состояние удовлетворительное, физическое и психомоторное развитие соответствуют возрастной норме. Болеет ОРВИ не более 3 раз в год, вакцинируется по индивидуальному календарю. В общем анализе, биохимических анализах крови отклонений не выявлено. Основные показатели иммунного статуса в пределах нормы.

Особенностью данного клинического наблюдения, кроме чрезвычайной редкости заболевания, является отсутствие тяжелых системных инфекций, спленомегалии, а также относительная эффективность паллиативной терапии, что может быть связано с вариантом генетического дефекта. Несмотря на позднее проведение иммунореconstructивной терапии, отмечается благоприятный исход при этом потенциально смертельном заболевании. На протяжении двухлетнего периода наблюдения состояние ребенка остается стабильным.

Литература

1. Diffuse Large B Cell Lymphoma in Wiskott – Aldrich Syndrome: A Case Report and Review of Literature / J. Senapati, A. J. Devasia, S. David [et al.] // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 309–313. doi: 10.1007/s12288-014-0377-1
2. Novel WASP mutation in a patient with Wiskott – Aldrich syndrome: Case report and review of the literature / M. Eghbali, M. Sadeghin Shabestari, F. Najmi Varzaneh [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2016. – Vol. 44. – P. 450–454. doi: 10.1016/j.aller.2015.11.002

References

1. Senapati J., Devasia A. J., David S., Manipadam M. T., Nair S., Jayandharan G. R., George B. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2014;30(1):309-313. doi: 10.1007/s12288-014-0377-1
2. Eghbali M., Sadeghi-Shabestari M., Najmi Varzaneh F., Zare Bidoki A., Rezaei N. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2016;44:450-454. doi: 10.1016/j.aller.2015.11.002

3. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott – Aldrich syndrome / M. Bosticardo, F. Marangoni, A. Aiuti [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 6288–6295. doi: 10.1182/blood-2008-12-115253
4. Sokolic, R. Assessment of immature platelet fraction in the diagnosis of Wiskott – Aldrich syndrome / R. Sokolic, N. Oden, F. Candotti // *Immunological Reviews.* – 2015. – № 3. – P. 49. doi: 10.3389/fped.2015.00049
5. Thrasher, A. J. WASP. A key immunological multitasker / A. J. Thrasher, S. O. Burns // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – № 10. – P. 182–192. doi: 10.1038/nri2724

3. Bosticardo M., Marangoni F., Aiuti A., Villa A., Grazia Roncarolo M. *Blood.* 2009;113:6288-6295. doi: 10.1182/blood-2008-12-115253
4. Sokolic R., Oden N., Candotti F. *Immunol. Reviews.* 2015;3:49. doi: 10.3389/fped.2015.00049
5. Thrasher A. J., Burns S. O. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(3):182-192. doi: 10.1038/nri2724

Сведения об авторах:

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии; тел.: 89187405484; e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Голубева Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней; тел.: 88652264312; e-mail: mmmvg@rambler.ru

Минасян Милана Михайловна, ассистент кафедры иммунологии; тел.: 89280072808; e-mail: m.milana84@mail.ru

Тарасова Полина Владимировна, студентка 4 курса; тел.: 89624470485; e-mail: poly.tarasova2013@gmail.com

Хачирова Людмила Сергеевна, ассистент кафедры иммунологии; тел.: 89624258325; e-mail: lyudmilakhachirova@mail.ru