

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Ф.И. СИБГАТУЛЛИНА, Р.Г. ФАТКУЛЛИНА

616.8-008.6

Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань

Синдром Вискотта — Олдрича

Сибгатуллина Фарида Ильдусовна

кандидат медицинских наук, врач иммунолог-аллерголог

420138, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 140, тел. (843) 269-50-10

В статье представлены данные литературы по этиологии, диагностике синдрома Вискотта — Олдрича и описание собственных наблюдений больных.

Ключевые слова: дети, синдром Вискотта — Олдрича, диагностика, лечение.

F.I. SIBGATULLINA, R.G. FATKULLINA

Children Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan.

Syndrome Wiskott — Aldrich

The article presents the literature on the etiology, diagnosis, syndrome Wiskott — Aldrich and description of his own observations of the patients.

Keywords: children, Wiskott — Aldrich, diagnosis and treatment.

Синдром Вискотта — Олдрича (Wiskott — Aldrich sindrom — WAS) впервые описан в 1937 г., когда А. Wiskott сообщил о семье, в которой трое мальчиков имели тромбоцитопению в сочетании с тяжелой экземой и повторными инфекциями, в то время как четверо их сестер были здоровы. Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой, было выявлено R. Aldrich. Место расположения гена WAS было определено на коротком плече X-хромосомы в 1988 г., а в 1994 г. был клонирован ген WAS, расположенный на Xp.11.22. Ген кодирует богатый пролином протеин — Wiskott — Aldrich syndrome protein (WASP). Уникальные функции WASP до конца еще не изучены. Уровень экспрессии WASP зависит от типа мутации гена WAS. Выявлены четкие корреляции между экспрессией WASP и клиническими проявлениями заболевания. При полном отсутствии экспрессии WASP отмечается более тяжелое течение геморрагического синдрома и частота бактериальных инфекций в 4 раза выше, чем у WASP-позитивных пациентов. Помимо классической выделена более легкая форма WAS, названная X-сцепленной тромбоцитопенией (X-linked thrombocytopenia — XLT). XLT отличается более мягким течением без выраженных признаков иммунодефицита и экземы. Имеется несколько описаний атипичного WAS у девочек. Частота встречаемости WAS составляет, по данным литературы, 4:1000000 родившихся живыми мальчиков. Средняя продолжительность жизни — 6,5 года. Ведущая причина смерти: инфекции — 59%, кровотечения — 27%, онкологические заболевания — 12%.

В 1999 г. эксперты ESID (European Society for Immunodeficiency Diseases) и PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) систематизировали накопленные клиницистами знания о наиболее распространенных формах первичных иммунодефицитов (ПИД) и создали диагностические протоколы, которыми пользуется большинство врачей-иммунологов во всем мире. Для WAS диагноз достоверен: у пациентов мужского пола с врожденной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов меньше 70 000), уменьшенным диаметром тромбоцитов до $1,82 \pm 0,12$ мкм ($N-2,3 \pm 0,12$) и имеющих хотя бы один из следующих признаков:

- мутации в WASP;
- отсутствие WASP mRNA при анализе лимфоцитов методом northern blot;
- отсутствие WASP-протеина в лимфоцитах.

Врожденная тромбоцитопения с уменьшенным размером тромбоцитов является главным диагностическим признаком WAS. У многих пациентов заболевание дебютирует с диареей с кишечным кровотечением на первом месяце жизни. Экзема развивается у многих, но не у всех больных. Характерны отиты, синуситы, тяжелые инфекции, вызванные Herpes simplex, ЦМВ и EBV. При WAS повышена частота развития аутоиммунных заболеваний (васкулит, гемолитическая анемия, гломерулонефрит) и опухолей (лейкоз, лимфома, EBV-ассоциированная опухоль головного мозга). Очень редко пациенты с WAS имеют умеренную тромбоцитопению (50 000-100 000 тромбоцитов) без каких-либо других проявлений.

Единственным методом лечения до последнего времени считалась пересадка аллогенного костного мозга или стволовых клеток. Успех операции достигает 90% при использовании трансплантата от гистосовместимого донора и 50% — при гаплоидентичной трансплантации.

С 2008-2009 гг. начаты работы по генной терапии синдрома Вискотта — Олдрича во Франции и Германии. Паллиативное лечение включает заместительную терапию ВВИГ 0,4г/кг 1 раз в месяц (интрафрак, интраглобин, октагам, гамунекс и др.), профилактическую противомикробную, противогрибковую и противовирусную терапию. Для уменьшения геморрагического синдрома применяется спленэктомия. Аутоиммунные осложнения могут значительно ухудшить прогноз и даже явиться причиной неблагоприятного исхода. Наряду с тромбоцитопенией, возникающей из-за отсутствия специфического белка, может развиваться и иммунная тромбоцитопения, значительно увеличивающая риск развития и тяжесть кровотечений. Развитию иммунной тромбоцитопении способствуют частые переливания препаратов крови, особенно тромбоцитов, поэтому трансфузии тромбоцитов следует проводить только при тяжелых, не купирующихся другими методами кровотечениях. В случае развития аутоиммунных осложнений, применяют иммуносупрессивную терапию, включающую глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты.

Регистр детей с первичными иммунодефицитами в детской республиканской клинической больнице МЗ РТ ведется с 1994 г. С этого времени нами зарегистрировано 8 больных с синдромом Вискотта — Олдрича в возрасте от 2 месяцев до 6 лет из 5 семей. С учетом того, что ежегодно в Татарстане рождается около 45 000 детей, частота встречаемости данного синдрома в нашем регионе составляет 1,2:100 000.

Диагноз синдрома Вискотта — Олдрича у обследованных детей был поставлен на основании характерных клинических и иммунологических признаков и данных семейного анамнеза. Характерные признаки заболевания (геморрагический синдром, экзема, инфекции) у 7 из 8 детей возникли очень рано — в первые 2-4 недели жизни. Лишь у одного ребенка симптомы развились постепенно (отставание в физическом развитии, нетяжелые инфекции, невыраженный геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, петехий и экхимозов). Родители обратились за медицинской помощью только в возрасте 2 лет 4 месяцев. Диагноз при жизни данному ребенку не был поставлен, лишь ретроспективно после рождения в этой семье еще 2 больных мальчика. Необходимо отметить, что основным начальным клиническим симптомом у 6 из 8 больных была диарея с кишечным кровотечением и петехиальная сыпь на теле. Экзема, нетяжелая по течению, была у всех детей, проявлялась рано (в первые недели жизни), в отличие от atopического дерматита, который обычно дебютирует после 3 месяцев. Без лечения больные не прибавляют в весе и отстают в физическом развитии. Необходимо отметить, что главный диагностический признак синдрома Вискотта — Олдрича тромбоцитопения менее 70 000 регистрируется после 2-месячного возраста, а в первые недели жизни уровень тромбоцитов у 4 детей из 6 колебался на цифрах 330 000-104 000, что помешало своевременной диагностике синдрома Вискотта — Олдрича. Ошибочные диагнозы, которые были выставлены в первое время детям, были: неспецифический язвенный колит (НЯК), хронический миелолейкоз, гистиоцитоз.

У 4 детей было проведено молекулярно-генетическое исследование в Центре молекулярной генетики (г. Москва), и у всех были обнаружены различные мутации в гене WASP: 4 детей получили специализированную помощь в отделении иммунопатологии Российской детской клинической больницы г. Москвы, пятеро детей умерли (В.К. в 2,5 мес. от кровоизлия-

ния в головной мозг, Г.А. — в 5мес. от инфекции, В.И. — в 1 год 9 мес. от инфекции, Х.А. — в 3 года и Х.И. — в 3 года 11мес. от инфекции).

Мальчик М.Н. Болен с 1 месяца: жидкий стул, периодически кровь в стуле. С 2 месяцев высыпания на коже. В 3 месяца перенес правостороннюю сегментарную пневмонию, стал отставать в физическом развитии. В 5 месяцев появилась множественная петехиальная сыпь на шее и животе, фурункулы на волосистой части головы. Лечился в детской больнице г. Нижнекамска с диагнозом «тромбоцитопатия»! Впервые сделан анализ крови на тромбоциты в поликлинике в возрасте 7 месяцев. Количество тромбоцитов было 40 000, гемоглобин 81г/л, СОЭ 65мм/час. Обнаружено и увеличение селезенки — + 4-5см. С диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» больной был госпитализирован в ДРКБ г. Казани. После исключения системного заболевания крови ребенок был направлен в отделение клинической иммунологии РДКБ г. Москвы с диагнозом «синдром Вискотта — Олдрича». Выявлено полное отсутствие экспрессии белка WASP. Проведено HLA-типирование с родной сестрой, выявлена полная совместимость сибсов по HLA. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания, в отделении трансплантации костного мозга РДКБ г. Москвы проведена миелоинфузия костного мозга от HLA — идентичного сиблинга. Однако произошло отторжение. В настоящее время сохраняется тромбоцитопения 20 000-30 000, что требует проведения повторной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, от которой родители отказались. Больной находится на паллиативном лечении.

Мальчик Т.Р. Болен с 2-недельного возраста: повышение температуры, кровь в стуле, диарея, петехиальная сыпь на лице, корочки за ушами. Ребенок дважды госпитализировался в детскую инфекционную больницу г. Казани с диагнозом: ОКИ. Анемия. Везикулопустулез. Тромбоцитопатия. С подозрением на неспецифический язвенный колит переведен в ДРКБ г. Казани. В ДРКБ получал терапию неспецифического язвенного колита без эффекта. В возрасте 1-2 месяцев число тромбоцитов было на уровне 120 000-140 000-339 000, что повлияло на диагностику синдрома Вискотта — Олдрича. Только в возрасте 2 месяцев количество тромбоцитов снизилось до 50 000-11 000 и в дальнейшем сохранялось на этом уровне все последующее время. Больной был направлен в отделение клинической иммунологии РДКБ г. Москвы. При обследовании было выявлено полное отсутствие экспрессии белка WASP, мутации в СВО — гене IVS3+1gt. В возрасте 5 лет больному было предложено лечение в педиатрической клинике г. Ганновера (Германия) для проведения нового вида лечения — генной терапии. С 08.09.09. по 16.09.09. ребенок находился на лечении в Клинике педиатрической гематологии и онкологии Ганновера (Германия). 23-24.09.09 был проведен аферез костно-мозговых клеток. 29.09.09. введены генномодифицированные стволовые клетки крови. В настоящее время ребенок находится под наблюдением. Результаты проведенного лечения расцениваются как благоприятные.

До последнего времени синдром Вискотта — Олдрича считался заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Выживаемость больных составляла обычно не более 6,5 года. Основным методом лечения при отсутствии перспектив трансплантации костного мозга считается паллиативная терапия, которая сводится к своевременному и регулярному введению внутривенного иммуноглобулина, постоянной профилактической антибактериальной и противовирусной терапии, своевременной спленэктомии и, при необходимости, иммуносупрессии. Работы по генной терапии открывают новые возможности благоприятного прогноза в лечении этого потенциально смертельного заболевания.