



# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Táto publikácia vznikla vďaka štedrému edukačnému grantu poskytnutému spoločnosťou CSL Behring.





# WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

Táto publikácia je určená pacientom a ich rodinám a nenahrádza odporúčania klinického imunológa



## **K DISPOZÍCII SÚ TIEŽ:**

- .BEŽNÁ VARIABILNÁ IMUNODEFICIENCIA
- .CHRONICKÁ GRANULÓMOVÁ CHOROBA
- .HYPER-IGM SYNDRÓM
- .X-VIAZANÁ AGAMAGLOBULINÉMIA
- .ŤAŽKÁ KOMBINOVANÁ IMUNODEFICIENCIA

Grafické spracovanie a tlač: TIP. ALA snc (Taliansko)  
[www.tipolito-ala.it](http://www.tipolito-ala.it)



# WISKOTT-ALDRICHOV SYNDRÓM

*Wiskottov-Aldrichov syndróm je primárna imunodeficiencia postihujúca tak T, ako aj B lymfocyty. Okrem toho sú zasiahnuté aj krvné doštičky, úlohou ktorých je zastaviť krvácanie. Klasická forma Wiskott-Aldrichovho syndrómu sa prejavuje typickými nálezmi zvýšenej krvácaivosti spôsobenej nízkym počtom doštičiek, opakujúcimi sa bakteriálnymi, vírusovými a hubovými infekciami a ekzémom na koži. Odkedy sa podarilo určiť gén zodpovedný za túto poruchu, vieme, že existujú aj miernejšie formy tohto ochorenia, ktoré vykazujú niektoré, nie však všetky vyššie uvedené symptómy.*

## DEFINÍCIA

V roku 1937 Dr. Wiskott popísal prípad troch bratov, ktorí trpeli nízkym počtom krvných doštičiek (trombocytopéniou), krvavými hnačkami, ekzémom a opakovanými ušnými infekciami. O 17 rokov neskôr, v roku 1954, Dr. Aldrich preukázal, že tento syndróm sa dedí vo viazanosti na pohlavie (na chromozóm X). V 50-tych a 60-tych rokoch sa zistilo, že príčinou problémov pacientov je imunitná nedostatočnosť a WAS bol zaradený medzi primárne imunodeficiencie. WAS je primárna imunodeficiencia postihujúca tak T, ako aj B lymfocyty. Okrem toho sú zasiahnuté aj krvné doštičky, úlohou ktorých je zastaviť krvácanie.

Charakteristickými znakmi klasickej formy WAS sú:

1. Zvýšená náchylnosť na krvácanie spôsobená výrazne zníženým počtom krvných doštičiek.
2. Opakované bakteriálne, vírusové a hubové infekcie.
3. Ekzém na koži.

Vďaka dlhodobému výskumu tiež vieme, že u mnohých pacientov sa vo zvýšenej miere vyskytujú onkologické ochorenia, najmä lymfóm a leukémia, ako aj celá škála autoimunitných ochorení.



## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

WAS spôsobujú mutácie (chyby) génu, ktorý vytvára proteín pomenovaný podľa ochorenia proteín Wiskott-Aldrichovho syndrómu (WASP). Gén WASP sa nachádza na krátkom ramienku chromozómu X. Väčšina z týchto mutácií je unikátna, čo znamená, že temer každá rodina má vlastnú, charakteristickú mutáciu génu WASP. Ak je mutácia závažná, génu temer úplne znemožňuje vytvárať WAS proteín a pacient má klasickú, ťažšiu formu WAS. Naopak, o miernejšiu variantu ochorenia pôjde v prípade, ak gén napriek poruche dokáže proteín produkovať.

### KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz Wiskott-Aldrichovho syndrómu (WAS) sa prípad od prípadu líši. Niektorí pacienti vykazujú všetky tri klasické klinické príznaky – nízky počet doštičiek a krvácanie, imunitnú nedostatočnosť sprevádzanú infekciami a ekzém, kým u iných pacientov nachádzame iba znížený počet doštičiek (trombocytopéniu) a krvácanie. V minulosti boli pacienti trpiaci „iba“ trombocytopéniou diagnostikovaní na odlišné ochorenie – X viazanú trombocytopéniu (XLT). Vďaka spoznaniu génu WAS však už vieme, že tak WAS, ako aj XLT sú dôsledkom mutácie toho istého génu, a preto sú rozličnými formami toho istého ochorenia. Prvotné klinické prejavy WAS sa objavujú skoro po narodení alebo sa rozvinú počas prvého roka života. Sú priamo spojené s niektorým alebo so všetkými znakmi klasickej klinickej triády tvorenej krvácaním v dôsledku nízkeho počtu doštičiek, svrbiacej a šupinatej kože, vyrážok, ekzému a/alebo infekciami spôsobenými imunodeficienciou.

### NÁCHYLNOSŤ NA KRVÁCANIE

Charakteristickým znakom WAS je znížený počet krvných doštičiek (trombocytopéniá), pričom krvné doštičky pacientov sú malej veľkosti (mikrotrombocyty). Keďže WAS je jedinou primárnou imunodeficienciou s mikrotrombocytmi, ich prítomnosť je užitočným diagnostickým nástrojom. Nedostatok krvných doštičiek sa môže prejaviť aj podkožným krvácaním s

výskytom modro-červených bodiek, ktoré sa nazývajú petéchie. Zvyčajne majú veľkosť špendlíkovej hlavičky, no môžu byť aj väčšie a pripomínať modriny. Chlapci trpiaci týmto ochorením mávajú krvavú stolicu (najmä v dojčenskom veku), vyskytuje sa aj krvácanie z ďasien a ťažšie zastaviteľné krvácanie z nosa. Veľmi nebezpečnou komplikáciou WAS je krvácanie do mozgu (hemorágia), preto niektorí lekári odporúčajú, aby batolata s veľmi nízkym počtom doštičiek (menej ako 15 000 na mikroliter krvi) nosili prilbu chrániacu ich pred úrazmi hlavy až pokým sa počet doštičiek vďaka liečbe nezvýši.

## INFEKCIE

Kvôli závažnej poruche funkcií T a B lymfocytov sa pri klasickej forme WAS infekcie vyskytujú veľmi často a spôsobujú ich všetky triedy mikroorganizmov. Pacientov postihujú infekcie tak horných, ako aj dolných dýchacích ciest, ako sú zápal ucha (otitída), zápal prínosových dutín (sínusitída) a zápal pľúc (pneumónia). Závažnejšie infekcie ako sepsa (infekcia krvného obehu, „otrava krvi“), zápal mozgových blán (meningitída) a ťažké vírusové infekcie sa vyskytujú zriedkavejšie. Niekedy sa u pacientov s klasickým WAS vyvinie pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Rozličné bakteriálne infekcie môžu zasiahnuť aj kožu, ide o dôsledok intenzívneho škriabania oblastí postihnutých ekzémom. Často sa stretávame aj s vírusovou infekciou kože nazývanou *molluscum contagiosum* (kontagiózne bradavice).

## EKZÉM

Ekzém sa u pacientov s WAS vyskytuje bežne. U dojčiat zvykne ekzém pripomínať tzv. seboreickú dermatitídu (atopický ekzém novorodencov), plienkovú dermatitídu, alebo je generalizovaný a vyskytuje sa na trupe a/alebo končatinách. U starších chlapcov sa ekzém môže obmedziť iba na oblasti lakťa, zápästia, krku a podkolena, no môže postihovať aj celú kožu. Keďže



## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

je extrémne svrbivý, chlapci sa často škriabu až kým nezačnú krváčať, a to aj v spánku. V extrémnych prípadoch ekzém spôsobí až také zapálenie sčervenanej pokožky, že pacienti „vyžarujú“ teplo do okolitého prostredia a ťažko sa im udržia normálna telesná teplota. U niektorých pacientov môže byť ekzém aj veľmi mierny, prípadne sa vôbec nevyskytovať.

### AUTOIMUNITNÉ PREJAVY

U mnohých detí a dospelých s WAS sa stretávame s častým výskytom „ako-by autoimunitných“ symptómov. Pojem „autoimunitný“ popisuje stav, kedy sa zle regulovaný imunitný systém obracia proti vlastnému organizmu. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce autoimunitné prejavy pozorované u pacientov s WAS patrí zápal ciev (vaskulitída) spojený s horúčkou a vyrážkou na končatinách, ktorá sa zvyčajne zhoršuje pri pohybe. Ďalšou autoimunitnou poruchou je anémia zapríčinená protilátkami, ktoré poškodzujú červené krvinky pacienta (hemolytická anémia). Zníženie počtu doštičiek môže tiež súvisieť s autoimunitou, keď organizmus vytvára protilátky proti zostávajúcim doštičkám (ide o ITP - idiopatickú trombocytopenickú purpuru). Niektorí pacienti trpia generalizovanou (postihujúcou celý organizmus) poruchou prejavujúcou sa vysokými teplotami bez prítomnosti infekcie sprevádzanou opuchom kĺbov, citlivosťou lymfatických uzlín, zápalom obličiek a gastrointestinálnymi (týkajúcimi sa žalúdka a čriev) príznakmi, napríklad hnačkou. U niektorých pacientov sa rozvinie zápal ciev (vaskulitída), predovšetkým v svaloch, srdci, mozgu a ďalších vnútorných orgánoch, ktorý sa prejavuje širokou škálou symptómov. Tieto autoimunitné epizódy môžu trvať iba niekoľko dní, ale môžu tiež prichádzať vo vlnách v priebehu niekoľkých rokov a ich liečba býva náročná.

### MALIGNITY

Malignity (onkologické ochorenia) sa vyskytujú u detí, dospievajúcich aj dospelých s WAS. Väčšinou zasahujú B lymfocyty a u pacienta sa rozvinie lymfóm alebo leukémia.



### DIAGNOSTIKA

Vzhľadom na širokú škálu symptómov, o diagnóze WAS je potrebné uvažovať, ak u chlapca zistíme neobvyklé krvácanie a modriny, vrodenú alebo včasnú trombocytopeniu a veľkosťou malé krvné doštičky. Charakteristické abnormality spojené s doštičkami – ich nízky počet a malá veľkosť, sa temer vždy vyskytujú v pupočníkovej krvi novorodenca. Najjednoduchšou a najpresnejšou metódou diagnostikovania WAS je ustálenie počtu doštičiek a ich veľkosti. Krvné doštičky pacienta s WAS sú výrazne menšie ako normálne doštičky. U detí starších ako dva roky diagnózu potvrdzujú viaceré imunologické abnormality. Určité typy protilátok v krvnom sére sú charakteristicky nízke alebo úplne absentujú. Chlapci s WAS majú tiež nízku hladinu protilátok proti antigénom krvných skupín (aglutiníny, napr. protilátky proti červeným krvinkám typu A alebo B) a nedokážu vytvárať protilátky proti očkovacím látkam obsahujúcim polysacharidy alebo komplexné cukry, ako je napr. vakcína proti *Streptococcus pneumoniae* (pneumovax). Kožné testy, ktorými sa zisťuje funkčnosť T lymfocytov môžu vykazovať negatívnu reakciu a laboratórne vyšetrenia funkcie T lymfocytov môžu byť abnormálne. Diagnózu potvrdí zníženie alebo úplná absencia WAS proteínu v krvných bunkách alebo preukázaná mutácia WASP génu. Tieto vyšetrenia sa vykonávajú v špecializovaných laboratóriách zo vzorky krvi alebo iného tkaniva.

### DEDIČNOSŤ

WAS je dedičné ochorenie viazané na chromozóm X. Postihuje iba chlapcov. Keďže ide o dedičnú poruchu, môžu byť ňou postihnutí aj bratia pacienta alebo bratia jeho matky. Je však možné, že nikto s takýmto ochorením sa v rodine nevyskytuje, a to buď kvôli malému počtu rodinných príslušníkov alebo výskytu novej mutácie. Odborníci sa domnievajú, že u zhruba tretejiny novo diagnostikovaných pacientov s WAS ide o novú mutáciu, ktorá sa objavila v čase počatia. Ak vieme, že v určitej rodine sa vyskytuje určitá

## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

mutácia, je možné realizovať prenatálnu diagnostiku DNA z buniek získaných amniocentézou (odberom plodovej vody) alebo odberom choriových klkov (zistí sa ním počet chromozómov plodu).

### LIEČBA

Všetky deti s vážnym chronickým ochorením potrebujú podporu rodičov a blízkych. Nároky kladené na rodičov detí s WAS a závažnosť rozhodnutí, ktoré budú musieť prijímať, sú nesmierne. Pokroky v nutričnej a antimikrobiálnej liečbe, preventívne využívanie imunoglobulínu a transplantácia krvotvorných buniek kostnej drene výrazne zlepšili očakávanú dĺžku života. Kvôli zvýšenému krvácaniu sa u pacientov často vyskytuje anémia z nedostatku železa a je potrebné im ho nahrádzať.

Pri výskyte symptómov infekcie je nevyhnutné identifikovať jej pôvodcu a nasadiť najúčinnjšiu antimikrobiálnu liečbu. Keďže pacienti s WAS reagujú abnormálne na očkovacie látky a mikroorganizmy prenikajúce do tela, u pacientov trpiacich častými bakteriálnymi infekciami môže byť indikovaná preventívna substitučná imunoglobulínová liečba. Pri nízkom počte krvných doštičiek sa imunoglobulín spravidla podáva intravenózne (do žily), pretože subkutánna (pod kožu) aplikácia môže spôsobovať krvácanie do kože a podkožia. Substitučná liečba imunoglobulínom je obzvlášť potrebná, ak bola pacientovi chirurgicky odstránená slezina (tento zákrok sa nazýva splenektómia).

Ekzém môže byť ťažký a pretrvávajúci, vyžadujúci si nepretržitú starostlivosť. Pacient sa má vyhýbať nadmernému umývaniu, pretože časté kúpanie vysúša pokožku čím sa ekzém ešte zhoršuje. Počas kúpania sa majú používať oleje na kúpanie, po kúpaní a niekoľkokrát počas dňa je potrebné naniesť zvlhčujúci krém na oblasti, kde je koža suchá a vyskytuje sa ekzém.

Krémy s obsahom steroidov šetrne nanášané na chronicky zapálené miesta často pomáhajú, no ich nadmerné používanie sa neodporúča. Silné steroidové krémy neaplikujte na tvár. Vyhýbajte sa potravinám, ktoré ekzém zhoršujú, a na ktoré má pacient má alergiu.

V niektorých prípadoch sa na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek a krvácania používajú transfúzie krvných doštičiek. Transfúzie sú indikované napríklad vtedy, ak rozsiahle krvácanie nie je možné zastaviť iným spôsobom. Transfúzia krvných doštičiek sa okamžite podáva pri krvácaní do mozgu (hemorágii). Chirurgické odstránenie sleziny (lymfatického orgánu v brušnej dutine, ktorý "čistí krv") preukázalo u pacientov s WAS 90% úspešnosť v riešení nízkeho počtu krvných doštičiek. Splenektómia však nevylieči ostatné symptómy WAS a možno k nej pristúpiť iba s cieľom zlepšiť trombocytopéniu u pacientov s obzvlášť nízkym počtom doštičiek. Po odstránení sleziny a nasadení vysokých dávok imunoglobulínu bolo u chlapcov s WAS zaznamenané výrazné zvýšenie počtu doštičiek. Odstránenie sleziny zvyšuje náchylnosť na určité infekcie, najmä infekcie krvného obehu a meningitídu spôsobenú opúzdrenými baktériami, ako je *Streptococcus pneumoniae* alebo *Haemophilus influenzae*. Ak sa vykoná splenektómia, je v záujme predchádzania týmto závažným infekciám nutné, aby boli dieťaťu preventívne nasadené antibiotiká a zvažila sa imunoglobulínová liečba, a to pravdepodobne do konca života.

Symptómy autominutného ochorenia si často vyžadujú podávanie liekov, ktoré ešte viac potláčajú imunitný systém pacienta. Vysoké dávky imunoglobulínu a systémových steroidov riešia tento problém, no je dôležité, aby sa dávka steroidov ihneď ako je to možné znížila na úroveň, pri ktorej sú symptómy zvládnuteľné.

## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

Ako všetky deti s primárnymi imunodeficienciami postihujúcimi tak T ako aj B lymfocyty, ani chlapci s WAS by nemali byť očkovaní živými vírusovými vakcínami, pri ktorých hrozí, že kmeň vírusu vyvolá ochorenie. Niekedy sa stretávame s komplikáciami zapríčinenými infekciou ovčích kiahní, dá sa im predísť, ak hneď po tom, čo bol pacient vírusu vystavený, nasadíme liečbu antivirotikami, vysokými dávkami imunoglobulínu alebo imunitným sérom proti herpes zoster.

Jedinou možnosťou, ako WAS trvalo vyliečiť, je transplantácia krvotvorných buniek kostnej drene alebo pupočníkovej krvi. Hľadanie HLA zhodného darcu by preto malo začať hneď po stanovení diagnózy WAS. Pred transplantáciou je potrebné pacientovi podávať imunosupresívne (imunitu potláčajúce) lieky a/alebo vykonať celotelové ožarovanie, keďže pacienti s WAS majú napriek svojej imunodeficiencii zachovanú určitú zostatkovú funkciu T lymfocytov. Transplantácia krvotvorných buniek kostnej drene, pri ktorej je darcom HLA zhodný súrodenec má vynikajúce výsledky, celková úspešnosť dosahuje 80-90%. Táto metóda prichádza do úvahy u chlapcov s výraznými klinickými prejavmi WAS. Rozhodnutie podstúpiť transplantáciu pri pacientoch s miernejšími symptómami, napríklad „iba“ trombocytopéniou, je omnoho zložitejšie a rodičia by ho mali dôkladne vydiskutovať so skúseným imunológom. Aj úspešnosť nepríbuzenskej transplantácii kostnej drene sa za uplynulé dve desaťročia výrazne zlepšila. Ak je darca – nie príbuzný pacienta, s pacientom plne zhodný, a pacient má menej ako 5-6 rokov a nerozvinuli sa ešte u neho výrazné komplikácie, ako napríklad vážna vírusová infekcia alebo onkologické ochorenie, transplantácia má temer rovnakú šancu na úspech ako v prípade, ak je darcom zhodný súrodenec. Šance na úspech nepríbuzenskej transplantácie s vyšším vekom klesajú, čo nepochybne sťažuje rozhodnutie, či transplantovať dospelých pacientov.



Kmeňové bunky z pupočníkovej krvi, úplne alebo čiastočne zhodné, boli u niekoľkých pacientov s WAS úspešne použité na obnovu imunitného systému a nápravu abnormalít krvných doštičiek. Táto metóda prichádza do úvahy, ak nie je k dispozícii zhodný súrodenec alebo zhodný nepríbuzenský darca. Na rozdiel od vynikajúcich výsledkov HLA zhodných transplantácií, haploidentické transplantácie kostnej drene (darcom je rodič) sú omnoho menej úspešné.

### PROGNÓZA

Ešte pred tromi desaťročiami bol klasický WAS považovaný za jednu z najzávažnejších primárnych imunodeficiencií s očakávanou dĺžkou života 2 až 3 roky. Napriek tomu, že stále ide o vážne ochorenie s možným výskytom život ohrozujúcich komplikácií, mnoho mužov trpiacich WAS prešlo pubertou, dosiahli dospelosť a žijú produktívny život s vlastnou rodinou. Najstarší transplantovaní pacienti sú dnes dvadsiatnikmi a tridsiatnikmi a sú zdraví, nerozvinuli sa u nich ani onkologické, ani autoimunitné ochorenia.

## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## WISKOTTOV-ALDRICHOV SYNDRÓM

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Celosvetová organizácia usilujúca sa o zlepšenie kvality života ľudí s primárnymi imunodeficienciami.

[info@ipopi.org](mailto:info@ipopi.org)



[www.ipopi.org](http://www.ipopi.org)

IPOPI je charitatívna organizácia registrovaná vo Veľkej Británii,  
registračné číslo 1058005



Copyright 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Sprievodca primárnymi imunodeficienciami pre pacientov a ich rodiny, na základe ktorej vznikol tento materiál, bol vytvorený Immune Deficiency Foundation za podpory Baxter Healthcare Corporation.