

# VISKOT - OLDRIČ SINDROM

*Brošura je namenjena pacijentima i njihovim porodicama  
i ne može da zameni savete i predloge za lečenje kliničkog imunologa*

***Viskot-Oldrič Sindrom***  
***(Wiskott-Aldrich Syndrome)***

Druga izdanja :

Obična Promenljiva Imunodefijencija  
(COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY)

Hronična Granulomatozna Bolest  
(CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE)

Sindrom Povišenog IgM  
(HYPER IgM SYNDROME)

X-Vezana Agamaglobulinemija  
(X-LINKED AGAMMAGLOBULINAEMIA)

Teška kombinovana imunodefijencija  
(SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY)



# VISKOT - OLDRIČ SINDROM

## DEFINICIJA

*Viskot-Oldrič sindrom (Wiskott-Aldrich Syndrome WAS) je imunodeficijencija koju karakteriše odsustvo i T i B limfocite, kao i nizak nivo krvnih pločica (trombocita) odgovornih za kontrolu krvarenja. Klasična forma Viskot-Oldrič sindroma prepoznaje se po sklonosti pacijenta ka pojačanom krvarenju (zbog sniženih krvnih pločica - trombocita), kožnim ekcemima kao i učestalim bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama. Dugoročna posmatranja i praćenja ove bolesti pokazala su povećanu incidencu (učestaliju pojavu) maligniteta, uključujući limfom i leukemiju, kao i povećanu incidencu različitih autoimunih oboljenja.*

*Kada je utvrđen gen koji je odgovoran za ovaj poremećaj u radu imunog sistema, postalo je jasno da su neki pomenuti simptomi, ali ne baš svi, prisutni čak i kod blažih oblika bolesti.*

1937. dr Viskot je opisao tri brata kod kojih je registrovao: mali broj krvnih pločica (trombocitopenija), krvave stolice, ekceme i učestale infekcije ušiju. Sedamnaest godina kasnije, 1954. dr Oldrič je pokazao da ovaj sindrom predstavlja naslednu, X-vezanu recessivnu (ponavljačuću) karakteristiku. 1950-tih i 60-tih godina identifikovan je mehanizam nastanka i funkcionalisanja pomenutog poremećaja i Viskot-Oldrič sindrom (VOS/WAS) je pridružen listi primarnih imunodeficijencija.

VOS(WAS) izaziva mutacija (ili promena) gena koji stvara određeni protein. Ovaj protein je u čast naučnika nazvan VOSP/Viskot-Oldrič Sindrom Protein (ili WASP/ Wiskott - Aldrich Syndrome Protein), smešten je u kraćoj grani X hromozoma. Većina ovih mutacija je "jedinstvena", što znači da skoro svaka porodica ima svoju karakterističnu mutaciju gena. Ako je mutacija snažna i ako u potpunosti ometa gen u proizvodnji VOSProteina, pacijent ima klasičnu, tešku formu Viskot Oldrič Sindroma (WAS). Nasuprot tome, ukoliko gen ipak uspeva da proizvede neku količinu VOSProteina, javljaju se blaže forme oboljenja.

## KLINIČKA SLIKA

Klinička slika Viskot-Oldrič sindroma (WAS) varira od pacijenta do pacijenta. Kod nekih pacijenta prisutne su sve tri klasične manifestacije bolesti: niske vrednosti krvnih pločica i krvarenje, česte infekcije i ekcemi. Kod drugih pacijenata mogu se naći samo smanjene vrednosti krvnih pločica (trombocitopenija) i krvarenje. Do skora se smatralo da pacijenti sa nižim vrednostima krvnih pločica imaju drugo obolenje, tzv. X-Vezanu Trombocitopeniju (XVT). Posle identifikovanja VOS(WAS) gena, ustanovljeno je da oba poremećaja VOS i XVT nastaju zbog mutacije istog gena i da su to samo dve kliničke slike istog poremećaja. Inicijalna klinička manifestacija VOS(WAS) može se javiti odmah po rođenju deteta ili tokom prve godine života. Rani klinički znaci sadrže neke ili čak sve elemente klasične trijade: krvarenje usled niskih vrednosti krvnih pločica, svrab i ljuspast osip po koži - ekcem i učestale infekcije.

## SKLONOST KA KRVARENJU

Smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija) u manjoj meri je karakterističan za sve pacijente sa VOS(WAS). Pošto se snižene vrednosti

krvnih pločica javljaju jedino kod Viskot-Oldrič sindroma, to je veoma dragocen dijagnostički znak ovog poremećaja imuniteta.

Krvarenje u koži usled trombocitopenije, može izazvati pojavu sitnih, modro-crvenih tačkica po telu, veličine glave od čiode, tzv. petehije, koje mogu biti i veće i podsećati na modrice. Kod dečaka pogodenih ovim sindromom, mogu se javiti i krvarenja iz creva, naročito u detinjstvu, krvni ugurušci i produženo krvarenje iz nosa.

Hemoragije u mozgu su opasna komplikacija kod nekih pacijenata sa VOS/WAS pa pedijatri preporučuju bebama sa veoma niskim nivoom krvnih pločica ( $< 15,000$ ) da nose kacigu u vreme prohodavanja, radi zaštite od povreda, sve dok se lečenjem ne povećaju vrednosti krvnih pločica.

## INFEKCIJE

Zbog apsolutnog deficit-a funkcije T i B- limfocita, česte su infekcije kod klasičnog VOS (WAS), a izazivači mogu da budu sve klase mikroorganizama. Infekcije zahvataju gornje i donje disajne puteve: upala srednjeg uha (otitis media), upala sinusa (sinuzitis) i upala pluća (pneumonija).

Ozbiljnije infekcije kao što su sepsa (infekcija krvotoka ili "trovanje krvotoka"), meningitis i snažne virusne infekcije se javljaju ređe.

Vrlo retko, pacijenti sa klasičnim VOS (WAS) razvijaju upalu pluća izazvanu bakterijom pneumocystis jeruvesi (carinii).

Koža takođe može biti inficirana različitim bakterijama zbog intenzivnog češanja delova kože pod ekcemom, kao i virusima, a najčešći izazivač je virus Molluscum Contagiosum.

## EKCEM

Ekcem se često sreće kod pacijenata sa klasičnim Viskot-Oldrič Sindromom. Kod dece, ekcem liči na "crvene kapice", praćen je snažnim svrabom, zahvata veće površine na telu i/ili ekstremitetima. Kod starijih dečaka, ekcem se može javiti na kožnim naborima oko lakata, članaka, na vratu, zadnjim delovima kolena, a može obuhvatiti celu površinu kože. Pošto ekcem prati ekstremni svrab (pruritus), dečaci se obično češu do krvi.

U ekstremnim slučajevima, ekcem kod pacijenta može dovesti do takvog crvenila sa upalom, da dečaci "zrače" vrelinu, teško održavaju normalnu telesnu temperaturu. Na drugoj strani kontinuma je pacijent kod koga je ekcem jako ublažen ili ga čak i nema.

## AUTOIMUNE MANIFESTACIJE

Kod dece i kod odraslih sa VOS (WAS) esta su pojava simptomi koji liče na autoimmune. "Autoimun" označava stanje organizma jedne osobe kada njen imuni sistem deluje protiv sopstvenog organizma.

- Najčešće autoimune manifestacije se upale krvnog suda (vaskulitis), praćene groznicom i osipom po ekstremitetima sa epizodama ekstremnog pogoršanja.
- Drugi autoimuni poremećaj je hemolitička anemija kod koje do malokrvnosti dolazi zato što antitela pacijenta razaraju crvena krvna zrnca.
- Usled autoimunog poremećaja nivo krvnih pločica može biti ekstremno nizak. Do toga dolazi zato što autoimuni sistem kod pacijenta počne da proizvodi antitela koja napadaju onaj, ionako mali broj, krvnih pločica (trombocita). Ovaj poremećaj se naziva ITP ili Idiopatska Trombocitopenijska Purpura (purpura=crvenilo) (*idiopathic thrombocytopenic purpura*).

- Kod nekih pacijenata autoimuni poremećaj je više generalizovan: visoka temperatura, bez infekcije, praćena oticanjem članaka, mekanim limfnim čvorovima, upalama bubrega i stomačnim (gastrointestinalnim) sindromima - npr. dijareja. Samo retko ili ponekad primarno dođe do upale arterija (vaskulitis) u mišićima, srcu, mozgu ili drugim unutrašnjim organima uzrokujući tako pojavu širokog spektra novih simptoma i komplikacija osnovne bolesti.

Autoimmune epizode mogu trajati samo nekoliko dana, mogu se javljati u talasima u periodu od nekoliko godina, a ponekad mogu biti veoma teške za lečenje.

## MALIGNITETI

Maligna obolenja mogu se javiti u svim uzrastima pacijenata sa VOS (WAS) (kod dece, adolescenata, kod odraslih). Mnoga od njih vezana su za odsustvo B-limfocita što rezultira limfomom ili leukemijom.

## DIJAGNOSTIKOVANJE

Obzirom da Viskot-Oldrič sindrom (WAS) prati širok spektar nalaza, ovu dijagnozu treba razmotriti kod svakog dečaka kod koga se javlja neobično krvarenje i modrice po telu, kongenitalna ili rana trombocitopenija i niske vrednosti krvnih pločica. Gotovo je uvek prisutna, već kod novorođenčeta se može uočiti, karakteristična abnormalnost krvnih pločica: mali broj i mala veličina pločica. Samim tim, najjednostavniji i najkorisniji pokazatelj (indikator) i dijagnostičko sredstvo za VOS (WAS) je broj krvnih pločica u perifernoj krvi pacijenta i pažljivo i precizno određivanje njihove veličine.

Još jedan zgodan dijagnostički pokazatelj je niska vrednost ili odsustvo određene vrste serumskih antitela kod dečaka sa VOS(WAS): antitela za

antigene krvnih grupa (izohemaglutinini), antitela protiv tipa A ili B krvnih ćelija.

Tipično za pacijente sa VOS(WAS) je i to da ne mogu da proizvode antitela za vakcinu koja sadrži polisaharide ili kompleksne šećere (na primer vakcina protiv streptococcus pneumoniae ili plućna streptokoka, *pneumovax*).

Dijagnoza se, najzad, može potvrditi dokazom o smanjenju ili odsustvu VOSP(WASP) – karakterističnog proteina u krvnim ćelijama, kao i mutacijama VOS(WAS) gena. Ovi testovi mogu se obaviti u nekoliko specijalizovanih laboratorijskih ustanova u svetu, uzorkovanjem krvi ili drugog tkiva pacijenta kod koga se sumnja na VOS(WAS).

Dijagnostika može biti ponekada i krajnje komplikovana i nesigurna jer se dešava da analize promena na koži pokažu negativan rezultat zna funkcije T-limfocita, dok labortorijski testovi pokazuju da je funkcija istih T-limfocita izmenjena.

Važno je prilikom dijagnostikovanja koristiti više pokazatelja i ponovljene analize, a najsigurnija dijagnostička metoda danas je utvrđivanje genetske mutacije.

## NASLEĐIVANJE

Viskot – Oldrič Sindrom (WAS) se nasleđuje kao X vezana nasledna karakteristika, pa stoga bolest pogodi samo dečake. Obzirom da se tako prenosi (isto kao i X-vezana agamaglobulinemija), u porodici mora biti braće ili ujaka po majci sa sličnim nalazima/simptomima. Moguće je ipak, da se u porodičnoj istoriji ne pronađe ni jedan pozitivan nalaz, ukoliko je porodica mala ili se radi o novoj genskoj mutaciji. Smatra se da je kod 1/3 novodijagnostikovanih pacijenata sa VOS(WAS), bolest nastala novom mutacijom u vreme začeća. Ukoliko se u porodici već zna za mutaciju gena (koja je vezana za X

hromozom), tako je važno da ženski potomci (kćerke) već u ranoj trudnoći izvrše prenatalnu DNA dijagnozu na ćelijama izolovanim amniocintezom ili uzorkovanjem dlake sa fetusa. Ovakva dijagnostika moguće je u većim centrima za imunologiju i imunološkim laboratorijama, a zemlje iz okruženja koje njima raspolažu su mađarska (Debrecen), Italija (Rim), Nemačka (Minhen).

## TRETMAN-LEČENJE

Svoj deci koja imaju ozbiljno hronično obolenje potrebna je podrška roditelja i cele porodice. Zahtevi koji se postavljaju pred roditelje dečaka sa VOS(WAS) i odluke koje moraju donositi mogu ih preplaviti svojom veličinom i težinom. Napredak koji se može ostvariti ishranom, antimikrobnom terapijom, profilaksom imunoglobulinima i transplatacijom koštane srži, značajno mogu poboljšati životna očekivanja ovih pacijenata.

Zbog povećanog gubitka krvi usled čestih krvarenja, kod ovih pacijenata je čest pad vrednosti gvožđa tj. anemija, pa je neophodan dodatni unos gvožđa.

Kod infekcija, neophodno je utvrditi koja bakterija, virus ili gljivica je uzročnik, kako bi se odredila maksimalno efikasna antimikrobna terapija. Sa druge strane, kod VOS(WAS) pacijenata dolazi do abnormalnih reakcija antitela na vakcine. Zato se kod učestalih infekcija kao najbolje rešenje i zaštita preporučuje profilaksa supstitutivnom terapijom –imunoglobulinima (posebno kod pacijenta kod kojih je izvršena splenektomija/odstranjivanje slezine (splenectomy)). VOS(WAS) pacijentima kod kojih su vrednosti krvnih pločica niske preporučuju se intravenski imunoglobulini jer bi potkožna (subkutana) aplikacija imunoglobulina mogla dovesti do krvarenja u koži i ispod kože.

Ekcem može biti veoma snažan i uporan, nekad može zahtevati konstantnu negu. Pacijentima sa ekcemima se preporučuje: da izbegnu prekomerno kupanje, jer ono suši kožu i može da pogorša ekcem; da koriste ulja za kupanje

i da posle kupanja obavezno primenjuju hidrirajuće kreme; da nekoliko puta dnevno nanose hidrirajuće kreme na delove koji su napadnuti ekcemom; da snažne steroidne kreme (npr. fluorovane steroide) nanose samo na delove kože pod hroničnim upalama (za to su jako delotvorne), ali ih, generalno, treba uzbegavati i nikako ih ne koristiti za kožu lica; namirnice na koje se javlja alergija ili pogoršanje ekcema treba da izbegavaju.

U nekim situacijama kada je nizak nivo pločica praćen krvarenjem koje se ne može zaustaviti klasičnim merama, primenjuje se transfuzija krvnim pločicama (na primer hemoragije/krvarenja u mozgu).

Često se kao terapijska metoda primenjuje splenektomija ili hirurško odstranjivanje slezine (limfoidni organ u stomaku koji prečišćava krv), jer se u preko 90% slučajeva pokazalo da ova intervencija koriguje nizak nivo krvnih pločica ili trombocitopeniju. Ona, međutim, ne može da razreši druge probleme kod VOS(WAS). Kada se odstrani slezina, supsticaciona terapija jačim dozama imunoglobulina povećava broj krvnih pločica. Odstranjivanje slezine povećava osetljivost ili podložnost pacijenta određenim infekcijama, posebno infekcijama krvotoka i meningitisu (izazvanom inkapsuliranim *Streptococcus*-om *pneumonae* i/ili *Haemophilus*-om *influenzae*). Posle odstranjivanja slezine, obavezna je profilaksa, a možda i supstitutivni tretman imunoglobulinima do kraja života, kako bi se sprečile ozbiljne infekcije.

Autoimi simptomi nekada zahtevaju lečenje medikamentima koji dodatno obaraju/slabe imuni sistem pacijenta. Visoke doze imunoglobulina i sistemska steroidna terapija mogu korigovati ovaj problem kod pacijenta, ali je važno da se steroidne doze umanje do nivoa kojim se, ipak, kontroliše simptomi bolesti.

Kao i druga deca sa primarnim imunodeficiencijama u čijoj je osnovi nedostak T i/ili B - limfocita, ni dečaci sa Viskot Oldrič Sindromom (WAS) ne smeju primati žive vakcine jer mogu isprovocirati bolest umesto da od nje zaštite organizam (da ga imuniziraju). Kada pacijent sa VOS(WAS) dobije „male beginje“ česte su komplikacije. One mogu biti sprečene ranom primenom

antivirusnih lekova, visokim dozama imunoglobulina ili Herpes Zoster Hiper Imunim Serumom (HZHIS, *Herpes Zoster Hyper Immune Serum*).

Jedina metoda “trajnog izlečenja” kod VOS(WAS) je presađivanje koštane srži ili krvnih STEM/matičnih ćelija, pa potragu za odgovarajućim HLA donatorom treba pokrenuti odmah po uspostavljanju dijagnoze. Pošto pacijent, bez obzira na svoju imunodeficijentnost, ipak poseduje funkciju T-limfocita u određenoj meri, kao preduslov za transplantaciju koštane srži, preporučuje se dodatna supresija (“obaranje”) imunog sistema, medikamentima za totalnu telesnu iradijaciju. Ukoliko dečak pogoden ovim poremećajem ima zdravu braću i sestre sa istim roditeljima, svi članovi porodice mogu biti potencijalni donatori, pa treba da budu ispitani na HLA. Rezultati izlečenja presađivanjem koštane srži sa HLA donatora – identičnih srodnika su odlični. Izlečenje se postiže u 80-90% slučajeva. Ova procedura je terapiju izbora pogotovo za dečake koji imaju višestuki simptomatološki nalaz. Odluka o transplantaciji koštane srži između HLA identičnih srodnika, kod pacijenta sa VOS srednje jake kliničke slike, npr. pacijenata sa izolovanom trombocitopenijom, donosi se teže i obavezno uz konsultacije veoma iskusnih imunologa u ovoj oblasti.

Uspešnost presađivanja koštane srži sa odgovarajućih izvan-porodičnih donatora povećava se u poslednje dve dekade, dok su presađivanja sa potpuno odgovarajućih izvan-porodičnih donatora gotovo jednako uspešne kao sa potpuno odgovarajućih srodničkih donatora (ukoliko se obavi do 5-6-te godine života, a pre uobičajenih komplikacija usled učestalih infekcija ili karcinoma). Uspešnost transplantacije sa potpuno odgovarajućeg izvan-porodičnog donatora opada sa uzrastom pacijenta što u mnogome otežava ovakav poduhvat kod tinejdžera. Nasuprot uspešnim ishodima kod transplantacija sa HLA odgovarajućeg donatora (braća i sestre), haploidentična transplantacija koštane srži (roditelji kao donatori) manje je uspešna.

Presađivanjem/transplantacijom potpuno ili delimično odgovarajućih krvnih STEM/matičnih ćelija (Cord blood stem cells), uspešno je rekonstruisana imunološka funkcija i korigovana deformacija krvnih pločica kod nekoliko

VOS(WAS) pacijenata. Ova metoda se može razmotriti ukoliko se ne nađe odgovarajući izvan-porodični ili srodnički donator.

## OČEKIVANJA

Pre tri decenije, klasični Viskot-Oldrič Sindrom (WAS) bio je jedan od najozbiljnijih poremećaja imuniteta, a životni vek pacijenata sa ovim poremećajem iznosio je 2-3 godine. Iako ovaj sindrom još uvek jeste ozbiljan poremećaj sa čitavim nizom životno ugrožavajućih komplikacija kroz koje mnogi dečaci i mladići prolaze tokom puberteta i zrelih godina, ovi pacijenti ipak uspevaju da ostvare normalan, aktivni život, čak i da formiraju svoje porodice. Najstariji pacijenti kojima je rađena transplantacija koštane srži sada imaju 20-30 godina i deluju potpuno izlečeno, bez razvoja maligniteta ili autoimunih bolesti.