



PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE

# VISKOT - OLDRIČ SINDROM





## SKRAĆENICE KOJE SU KORIŠĆENE

CID	Kombinovana imunodefijencija (engl. Combined Immunodeficiency)
TMČH	Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze
Ig	Imunoglobulin
ITP	Imunska trombocitopenija
IVIG	Imunoglobulini za intravensku primenu
PID	Primarne imunodefijencije
SCIG	Imunoglobulini za subkutanu (engl. subcutaneous) primenu
WAS	Viskot-Oldrič sindrom (engl. Wiskott-Aldrich syndrome)

Wiscott – Aldrich Syndrom (drugo izdanje)

**IPOPI se zahvaljuje pacijentima i porodicama koji su podelili svoje fotografije za ilustriranje ove brošure.**

Naslovna strana: **Hosea, Indonezija**

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies/Medjunarodna organizacija pacijenata za primarne imunodefijencije (IPOPI), 2016

Izdavač IPOPI: **IPOPI.org**





## UVOD

**Ova brošura opisuje šta je Viskot-Oldrič sindrom (engl. Wiskott-Aldrich syndrome, WAS), koji su najvažniji simptomi, kako se dijagnostikuje i kako se leči.**

Viskot-Oldrič sindrom (engl. Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS) je oblik primarne imunodeficijencije (PID) koju karakteriše odsustvo i T- i B-limfocita, kao i nizak broj krvnih pločica (trombocita) neophodnih za kontrolu krvarenja. Klasična forma Viskot-Oldrič sindroma prezentuje se karakterističnom trijadom simptoma: povećanom sklonošću ka krvarenju (zbog sniženih krvnih pločica - trombocita), učestalim bakterijskim, virusnim i gljivičnim infekcijama i ekcemima. Smanjen broj trombocita (trombocitopenija) koji su manje veličine od normalnih je jedno od karakterističnih obeležja WAS-a. Oboleli od WAS imaju veći rizik da razviju ozbiljne alergije, autoimunske, inflamatorne, kao i maligne bolesti (uglavnom limfome). Identifikacijom gena odgovornog za nastanak bolesti danas je moguće postaviti dijagnozu određenih oblika bolesti. Različite mutacije gena dovode do različitih kliničkih prezentacija bolesti, uključujući i blaže forme same bolesti kod koje se ispoljavaju neki, ali ne i svi gore navedeni simptomi.

Osobama sa WAS neophodna je stalna podrška, koja podrazumeva i supstitucionu terapiju imunoglobulinima (Ig) (koji se primenjuju intravenski [IVIG] ili potkožno [SCIG]), kao i antimikrobnu profilaksu. U određenim situacijama, osobe sa WAS mogu zahtevati i transfuziju trombocita. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) i genska terapija su kurativne terapijske opcije u lečenju ovih pacijenata. Osobe sa WAS trebalo bi da sprovode mere koje im ovogučavaju da smanje rizik od nastanka ozbiljnih infekcija i nekontrolisanog krvarenja nastalog kao posledice traume npr. da izbegavaju kontaktne sportove i da nose zaštitnu opremu tokom vožnje bicikle i rolera. Uspešno izvedene kurativne terapijske procedure omogućavaju osobama sa WAS da vode normalan život.



Armağan, Namibia



## ŠTA JE VISKOT- OLDRIČ SINDROM?

Viskot-Oldrič sindrom je redak oblik PID koji se ispoljava kod osoba muškog pola i koji karakteriše nedostatak T- i B-limfocita (kombinovana imunodeficijencija/ engl. Combined Immunodeficiency, CID) i trombocita - krvnih ćelija odgovornih za kontrolu krvarenja. Smanjen broj i smanjena funkcionalnost T- i B-limfocita može dovesti do ponovljajućih infekcija, dok smanjen broj trombocita (trombocitopenija) i njihova disfunkcija povećavaju rizik od krvavljenja. Klasični trijars simptoma podrazumeva pojavu ekcema, infekcija i krvavljenja.

### SIMPTOMI

Klinička slika WAS se razlikuje od pacijenta do pacijenta. Klasičnu formu bolesti karakterišu sledeći klinički simptomi:

- Povećana sklonost ka krvarenju zbog značajno smanjenog broja trombocita, koji su disfunkcionalni i manje veličine od normalnih. Prezentuje se tačkastim krvavljenjem po koži (petehijama) ili većim krvarenjem po površini kože i sluzokoža (ekhimoze i modrice). Na tamnijim tonovima kože, petehije mogu biti braonkaste boje. Obolela deca mogu imati krvave stolice (posebno u periodu odojčeta), krvarenje iz desni i krvarenje iz nosa (epistakse). Krvarenje u mozgu je opasna komplikacija i neki lekari preporučuju maloj deci sa vrlo niskim brojem trombocita da nose zaštitne kacige kako bi se zaštitili od povreda glave dok terapija ne dovede do porasta broja trombocita.
- Ponovljajuće bakterijske, virusne i gljivične infekcije su rezultat primarne CID sa afekcijom T- i B-ćelija. Ove infekcije mogu uključivati infekcije gornjih i donjih disajnih puteva, kao i ozbiljnije infekcije poput sepse, meningitisa i teških virusnih infekcija, iako su one manje prisutne. Retko, osobe sa WAS mogu razviti gljivičnu upalu pluća izazvanu *Pneumocystis jirovecii*. Infekcije kože nastaju sekundarno, kao posledica intenzivnog svraba i češanja područja kože koja su pokrivena ekcemom. Virusna infekcija kože poznata kao *molluscum contagiosum* takođe je često prisutna kod osoba sa WAS.
- Ekcem: Kod beba, ekcem može ličiti na 'temenjaču', pelenski osip ili može biti generalizovan. Ekcem može biti blag ili čak odsutan kod nekih osoba sa WAS; kod drugih ekcem može biti toliko ozbiljan da telo emituje toplotu sa crvene i upaljene kože pa čak do te mere da osoba može imati poteškoće da održi normalnu telesnu temperaturu.

Kod nekih osoba se javljaju sve tri klasične kliničke manifestacija WAS, dok se bolest kod nekih može prezentovati samo niskim brojem trombocita i krvarenjem. Prve kliničke manifestacije bolesti se mogu pojaviti ubrzo nakon rođenja ili tokom prve godine života. Međutim, kod nekih osoba WAS može biti dijagnostikovano tek u zrelim godinama (oko 50. ili 60. godine života).

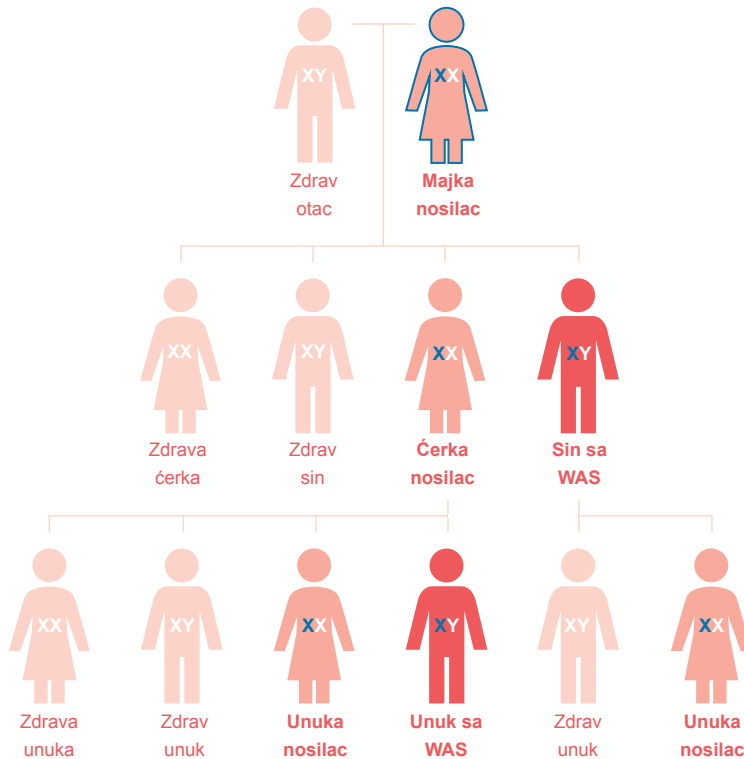
Kod osoba sa WAS postoji povećana učestalost određenih maligniteta, pre svega limfoma i leukemija i različitih autoimunskih bolesti, uključujući nastanak vaskulitisa (zapaljenje krvnih sudova) i hemolitičke anemije, koja dovodi do destrukcije crvenih krvnih zrnaca.





## KO MOŽE DA OBOLI OD VISKOT-OLDRIČ SINDROMA?

WAS je genski uslovljena bolest koja nastaje usled mutacije u *WAS* genu i smatra se da je stopa oboljevanja između 1 i 10 muškaraca na milion osoba. *WAS* gen se nalazi na kratkom kraku X hromozoma i zbog toga se smatra recesivnim poremećajem vezanim za X hromozom. Muškarci imaju samo jedan X hromozom koji nasleđuju od majke, tako da u slučaju da muškarac nasledi X hromozom koji sadrži defektan gen, razvije bolest (**Slika 1**). Žene imaju dva X hromozoma, tako da one koje naslede mutirani gen na jednom od svojih X hromozoma su "nosioci" tog poremećaja, mogu preneti bolest potomstvu, ali neće oboleti (**Slika 1**). Većina mutacija **WAS** gena su jedinstvene, što znači da skoro svaka porodica ima svoju karakterističnu mutaciju u određenom segmentu **WAS** gena.



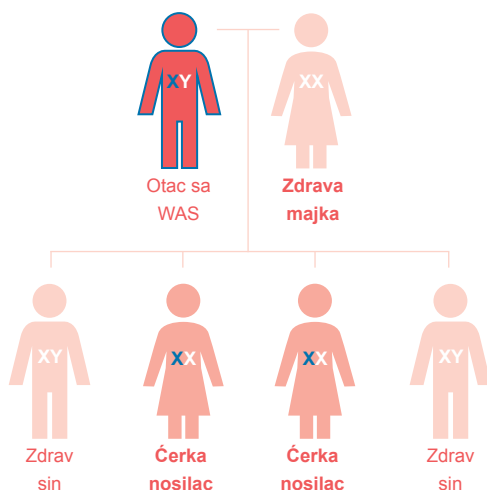
SLIKA 1. Obrazac nasleđivanja X vezanog Viskot-Oldrič sindroma sa majkom koja je nosilac mutacije



## NASLEĐIVANJE

Žene nosioci poremećaja vezanog za X hromozom, poput WAS, imaju 25% šanse pri svakoj trudnoći da imaju ćerku nosioca oštećenog gena, kao što su i same, 25% šanse da imaju ćerku koja nije nosilac, 25% šanse da imaju sina koji ima ispoljenu bolest i 25% šanse da imaju zdravog muškog potomka (**Slika 1**).

Ako muškarac sa X vezanim WAS ima potomstvo, preneće defektan gen svim svojim ćerkama, i one će biti nosioci mutiranog gena. Njegovi sinovi neće ispoljiti bolest, jer oboleli muškarac ne može preneti X-hromozom svojim sinovima, s obzirom da muškarcu uvek prenose svoj Y hromozom potomcima muškog pola (**Slika 2**). Budući da je mutacija gena vezana za X hromozom, WAS može biti prenešen na potomstvo pacijenta čak i nakon što je pacijent izlečen. Zato je neophodno genetičko savetovanje za sve obolele osobe i njihove porodice.



**SLIKA 2.** Obrazac nasleđivanja X vezanog Viskot-Oldrič sindroma sa ocem koji je oboleo



71





## DIJAGNOSTIKOVANJE WAS

Smanjen broj trombocita koji su manje veličine od normalnih je jedan od karakterističnih znakova ove bolesti. Različite imunološke analize mogu potvrditi dijagnozu WAS. Subpopulacija CD8+T-limfocita može biti jako niska. Kao posledica abnormalnosti B-limfocita, osobe sa WAS često imaju niske nivoe IgM, visoke nivoe IgE i IgA, i može se desiti da ne proizvedu antitela nakon imunizacije određenim vakcinama, posebno onih koje sadrže polisaharide ili kompleksne šećere kao što je vakcina protiv *Streptococcus pneumoniae*. Funkcionalni testovi T ćelija mogu pokazati neadekvatan odgovor. Dijagnoza WAS se potvrđuje detekcijom smanjenog ili odsutnog WAS proteina u krvnim ćelijama ili prisustvom mutacija WAS gena.





## DOSTUPNE TERAPIJSKE OPCIJE ZA VOS?

WAS se tretira u visoko specijalizovanim centrima uz terapijsku potporu, transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze ili genskom terapijom.

### PODRŠKA

Podrška i terapija za osobe sa WAS uključuje prevenciju i simpomatsku terapiju krvarenja, antimikrobnu profilaksu (upotrebu antibiotika sa ili bez antivirusnih lekova i terapiju supstitucije tj nadoknade imunoglobulina), uz odgovarajuće lečenje alergijskih, inflamatornih, autoimunskih i/ili limfoproliferativnih stanja (Tabela 1). Osobe sa teškim ekcemom trebalo bi da se leče kod dermatologa, a takođe i da konsultuju nutricionistu radi rešavanja eventualne alergije na hranu.

TABELA 1. Podrška i terapija za osobe sa VAS-om

TROMBOCITOPENIJA	PONAVLJAJUĆE INFEKCIJE	EKCEM
<ul style="list-style-type: none"><li>• IVIG ili kratkotrajna primena kortikosteroida/ ITP</li><li>• Agonisti receptora trombopoetina za tešku trombocitopeniju/ ITP</li><li>• Zbog rizika od krvarenja treba izbegavati:<ul style="list-style-type: none"><li>- Transfuzije trombocita</li><li>- Splenektomiju</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Supstituciona terapija imunoglobulinima (IVIG/ SCIG)</li><li>• Antimikrobna profilaksa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hidratacija kože</li><li>• Dijetalna ishrana</li><li>• Kortikosteroidi za lokalnu primenu na koži</li><li>• Antihistaminici</li></ul>

ITP, imuna trombocitopenija; IVIG intravenski imunoglobulini; SCIG: potkožna infuzija imunoglobulina





## TRANSPLANTACIJA MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

Standard u lečenju klasičnog WAS je rana transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, idealno pre pojave ozbiljnih infekcija, autoimunskih bolesti i/ili maligniteta. Matične ćelije se mogu vode poreklo od podudarnih srodnika - braće ili sestara (što je idealno, ili nepodudarnih) ili od nesrodnih donora, i mogu se dobiti iz koštane srži, periferne krvi ili iz pupčane vrpce. Razmatraju se i alternativni donori, poput haploidentičnih donora (članova porodice sa genetičkim materijalom koji je delimično podudaran sa obolelom osobom-primaocem).

## GENSKA TERAPIJA

Genska terapija je još jedan pristup za lečenje osoba sa WAS. Može biti posebno koristan za osobe koje nemaju odgovarajućeg podudarnog donora za TMČH ili za osobe sa bolešću povezanom sa pratećim oboljenjima koja bi povećala rizik od smrtnog ishoda transplantacije.

## ŽIVOT SA VISKOT-OLDRIČ SINDROMOM

Osobe sa WAS treba kontinuirano da primenjuju preventivne mere kako bi se zaštitile od razvoja infekcija. Ovo uključuje obaveznu rutinu pranja ruku za sve članove porodice i posetioce, izbegavanje gužvi u javnom prostoru i izbegavanje drugih ljudi koji imaju ili mogu imati infektivne bolesti. I dok su neke standardne vakcine iz detinjstva sigurne, osobe sa WAS ne bi trebalo da primaju žive vakcine zbog rizika od infekcije sojem mikroorganizma koji je u sastavu vakcine. Vakcine zasnovane na "umrtvljenim sojevima", poput onih protiv pneumokoka, hemofilusa i meningokoka, su sigurne. Osobe sa WAS trebalo bi takođe da se zaštite od rizika od nekontrolisanog krvarenja dok se uspešno ne okonča proces TMČH, tako što će izbegavati kontaktne sportove i nositi zaštitnu odeću/opremu u vožnji bicikla ili rolera. Ekcem može biti težak i trajan i zahtevati stalnu negu. Trebalo bi izbegavati prekomerno tuširanje jer često kupanje može izazvati isušivanje kože i pogoršati ekcem. Treba koristiti kupke na bazi ulja, a hidratantne kreme nakon kupanja, i to po nekoliko puta dnevno ih treba nanositi na suve delove kože/na ekcem. Preporučuje se redovan nadzor u stručnim/specijalističkim zdravstvenim centrima.

U suštini, Viskot-Oldrič sindrom je primarna imunodeficijencija od koje oboljevaju osobe muškog pola i uključuje disfunkciju T- i B-limfocita i trombocita. Klasični simptomi uključuju pojavu krvarenja, ponavljajuće bakterijske, virusne i gljivične infekcije i ekcem. Osobe sa WAS zahtevaju podršku, uključujući supstitucionu terapiju imunoglobulinima i antimikrobnu profilaksu. Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze ili genska terapija su standardna terapija i imaju potencijal da dovedu do izlečenja kod većine ljudi. Pravovremeno postavljanje dijagnoze i adekvatna terapija čine da osobe sa WAS mogu živeti normalnim životom.





You Chen, China



## DODATNE INFORMACIJE I PODRŠKA

Brošuru je pripremila i objavila Međunarodna organizacija pacijenata sa primarnim imunodeficijencijama (IPOPI). U ovoj seriji dostupne su i druge brošure. Molimo da se sa tom namenom konsultuju nacionalne smernice za lečenje PID (njihova izrada se priprema u bliskoj budućnosti) ili da se konsultuju imunolozi u referentnim ustanovama za retke bolesti i PID u Srbiji: za uzrast do 18 godina to je **Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić"**, a za odrasle **Univerzitetski klinički centar Srbije**, obe ustanove su u Beogradu.

Ovaj prevod je pripremio subjekt koji nije IPOPI. Kao takav, iako su uloženi svi napori da se osigura tačnost prevoda, IPOPI ne garantuje tačnost, pouzdanost ili pravovremenost bilo koje prevedene informacije i neće biti odgovoran za bilo kakve gubitke uzrokovane oslanjanjem na tačnost, pouzdanost ili pravovremenost takve informacije.



POSPID-Podrška osobama s primarnim imunodeficitima

Udruženje građana, koje okuplja osobe sa urođenim poremećajem u radu imunskog sistema, njihove porodice i prijatelje, stručnjake i sve zainteresovane. Cilj udruženja je širenje informacija o ovoj retkoj bolesti, podizanje svesti o njoj, kao i o značaju ranog dijagnostikovanja i obezbeđivanja adekvatnog lečenja dece i odraslih pacijenata. Udruženje postoji od 1997 godine i aktivno je na teritoriji Srbije.

Kontakt:

11080 Beograd, Đorđa Čutukovića 28a/5

[www.pospid.org.rs](http://www.pospid.org.rs)

[gojkovicnatasas86@gmail.com](mailto:gojkovicnatasas86@gmail.com)

+381 62 8639 635

[Draganakoruga@gmail.com](mailto:Draganakoruga@gmail.com)

+381 63 38 00 37