

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich syndrome - WAS)

Лицев Александр,
2.4.11а

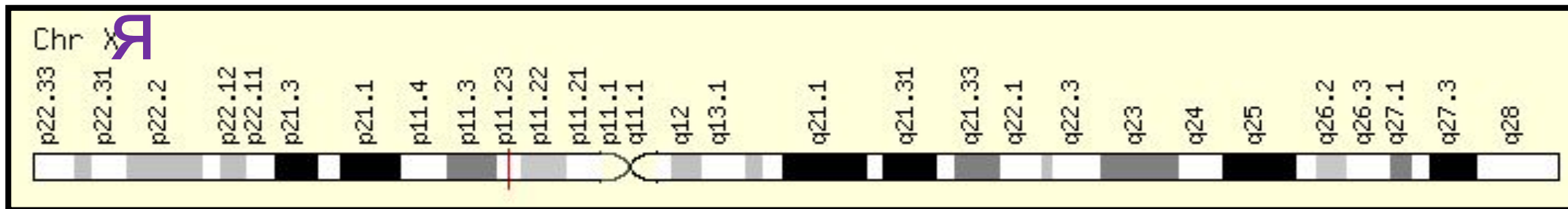
Синдром Вискотта-Олдрича – первичный иммунодефицит с комбинированным дефицитом клеточного и гуморального иммунитета, который часто проявляется тромбоцитопенией, экземой или рецидивирующей инфекцией.

Эпидемиологи

Я

- ✓ 1 : 100 000
- ✓ Наследственный: X-сцепленный рецессивный, болеют преимущественно мальчики

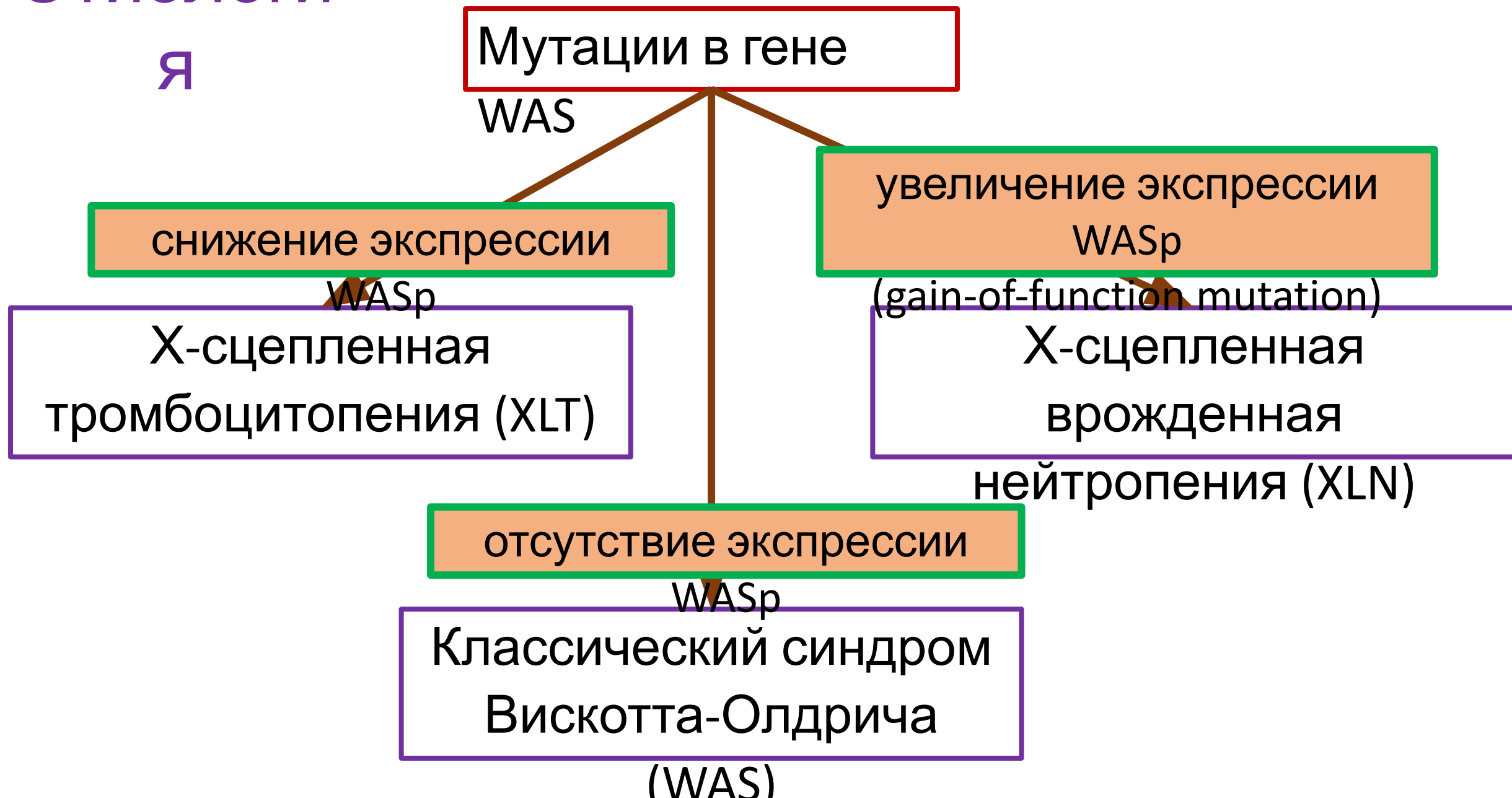
Этиологи



<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=WAS>

- Мутации в гене WAS, который кодирует белок WASp
- Ген WAS располагается на коротком плече X-хромосомы (Xp11.23)

Этиология



WASp

WASp – белок из 502

аминокислот,

экспрессирующийся в

цитоплазме незэритроидных

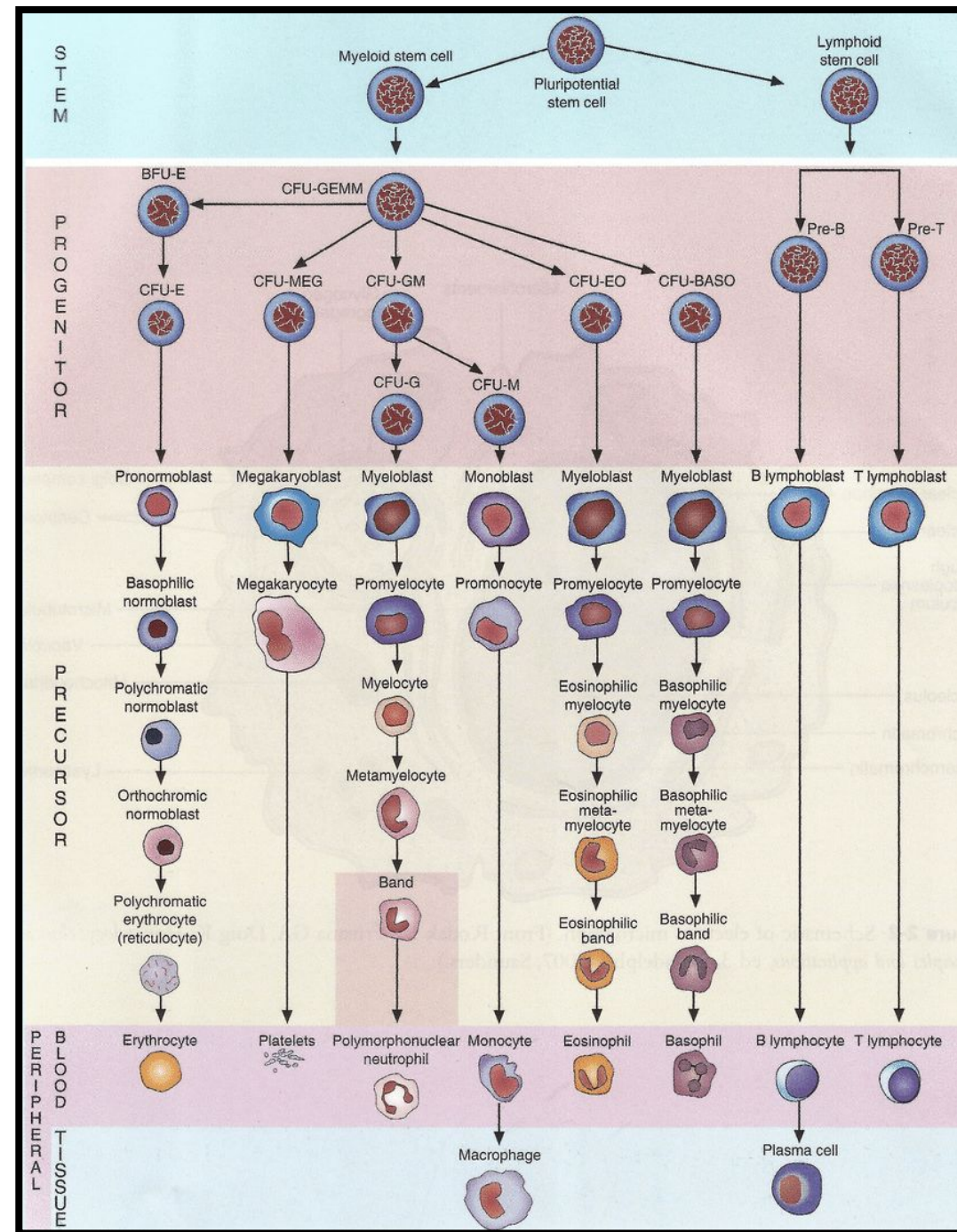
гемопоэтических

предшественников.

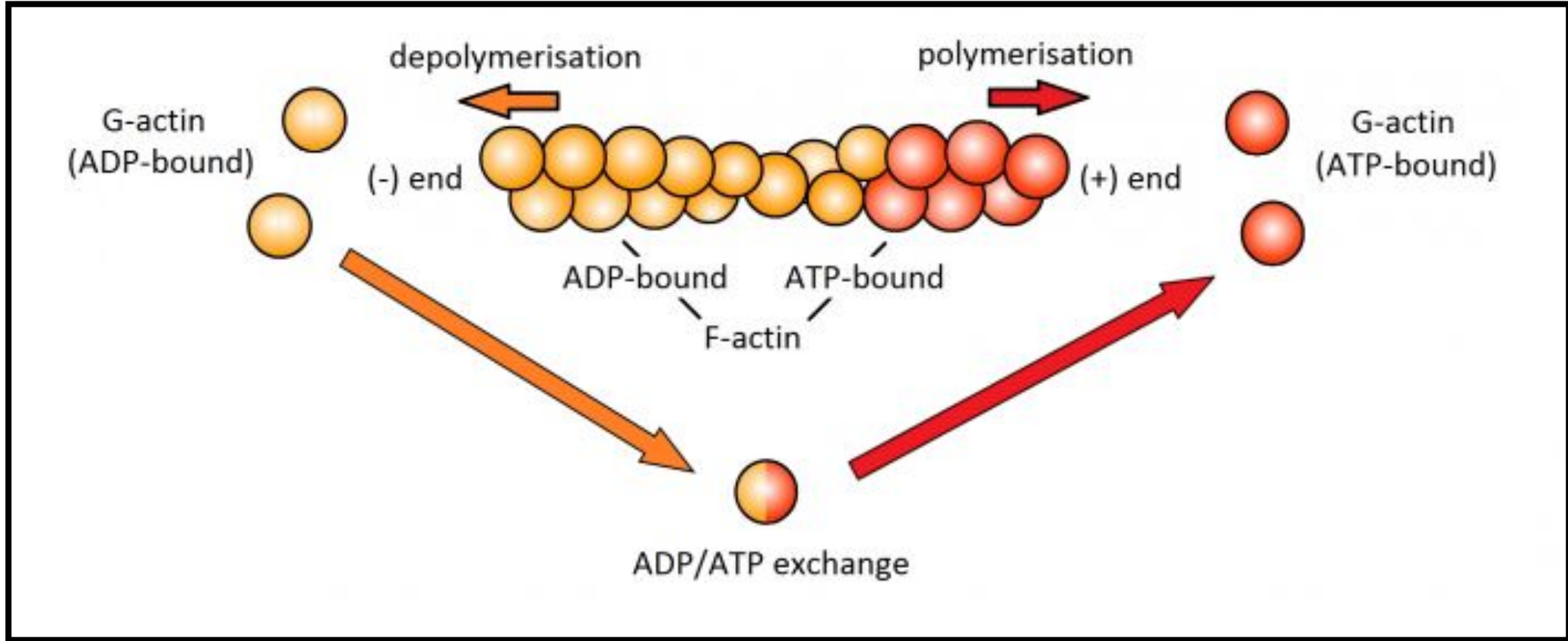
Основная функция – участие в

полимеризации актина.

<http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.31987.73765>



G-actin / F-actin

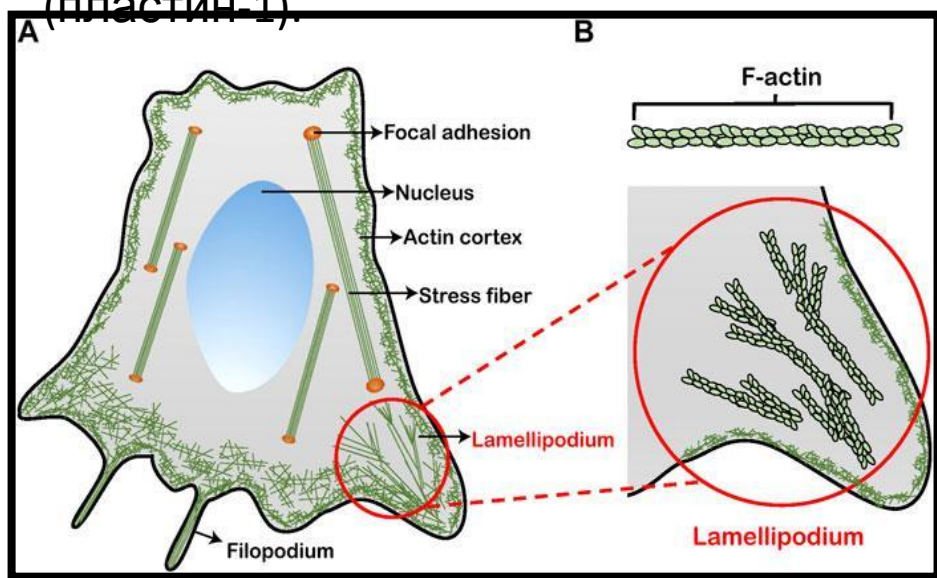
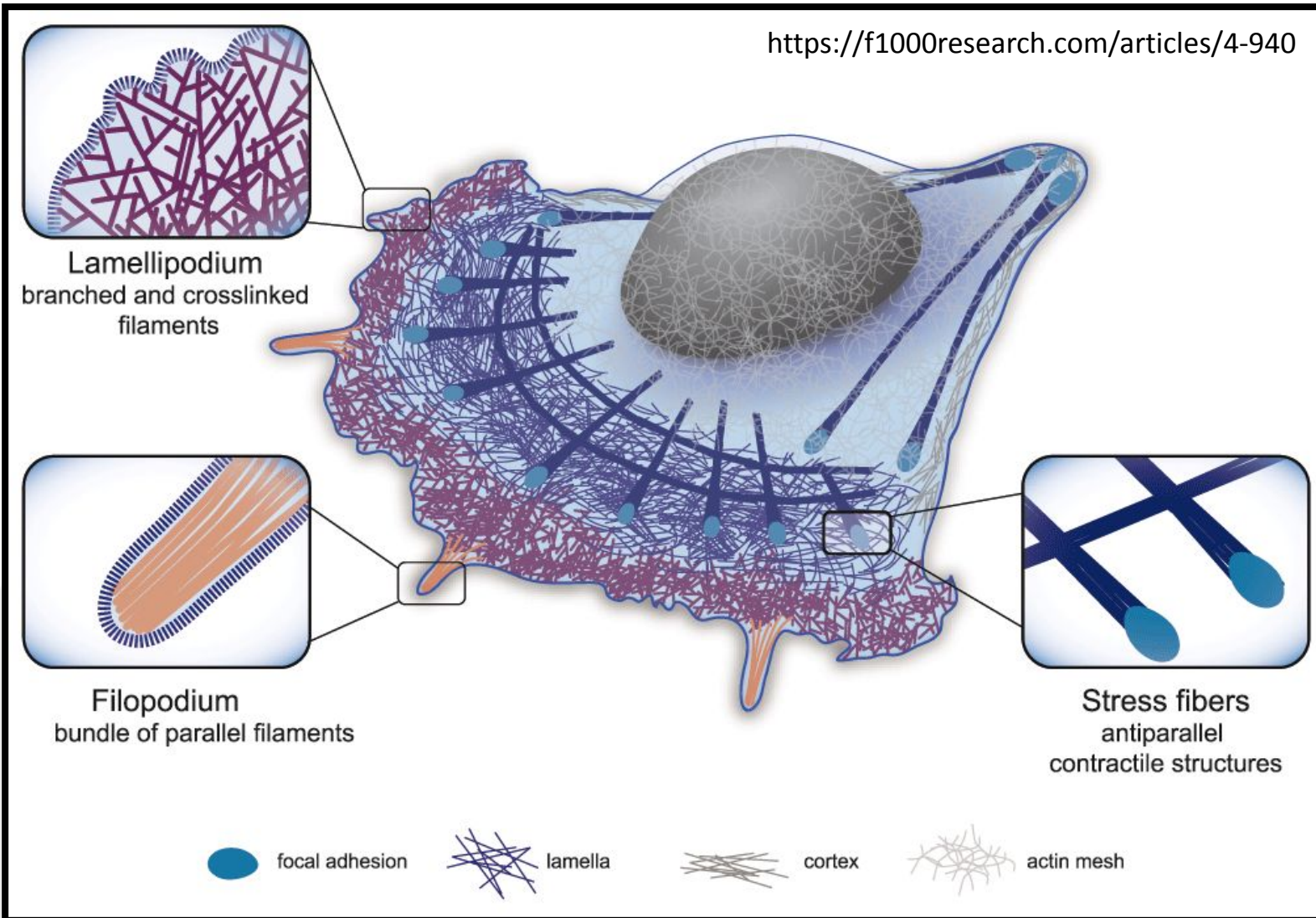


АКТИНОВЫЕ

СТРУКТУРЫ

Ламеллоподии – образуют широкие вуалеобразные выступы мембраны, содержащие сеть разветвленных актиновых филаментов

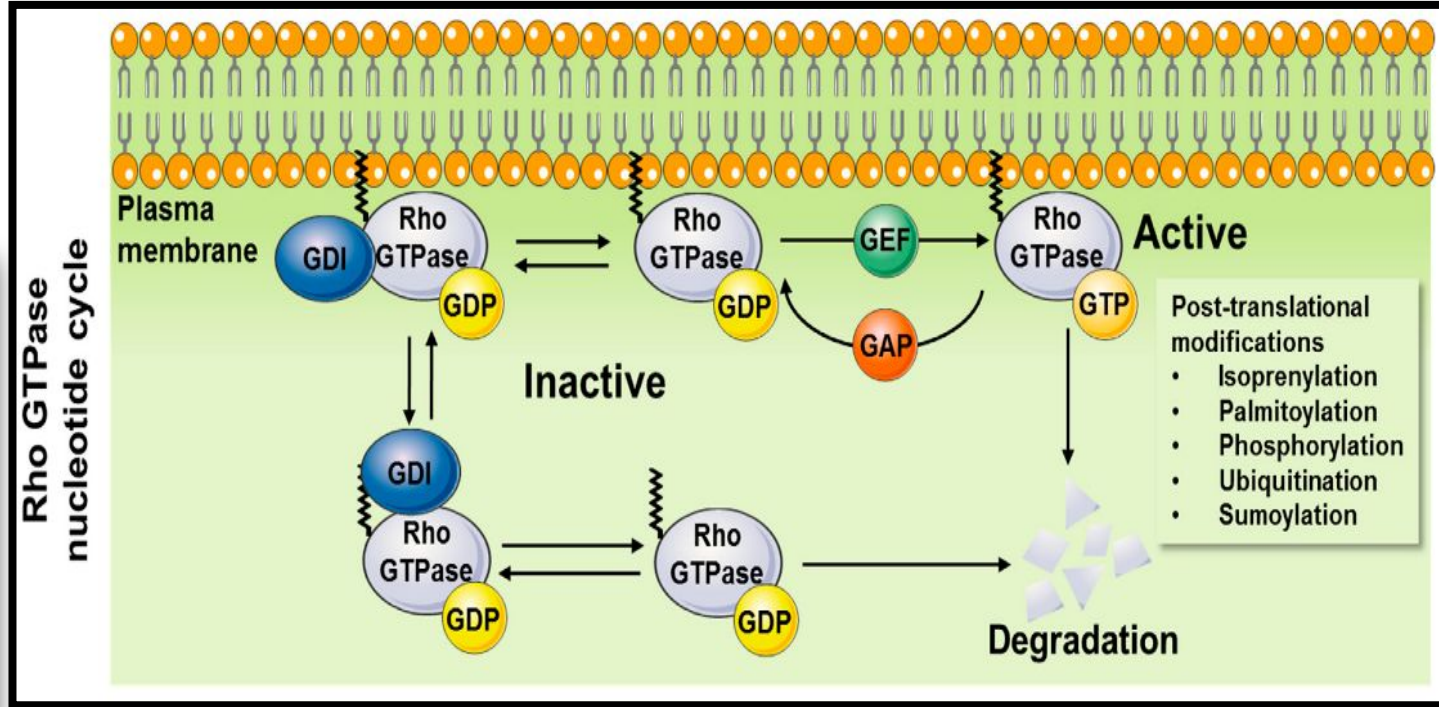
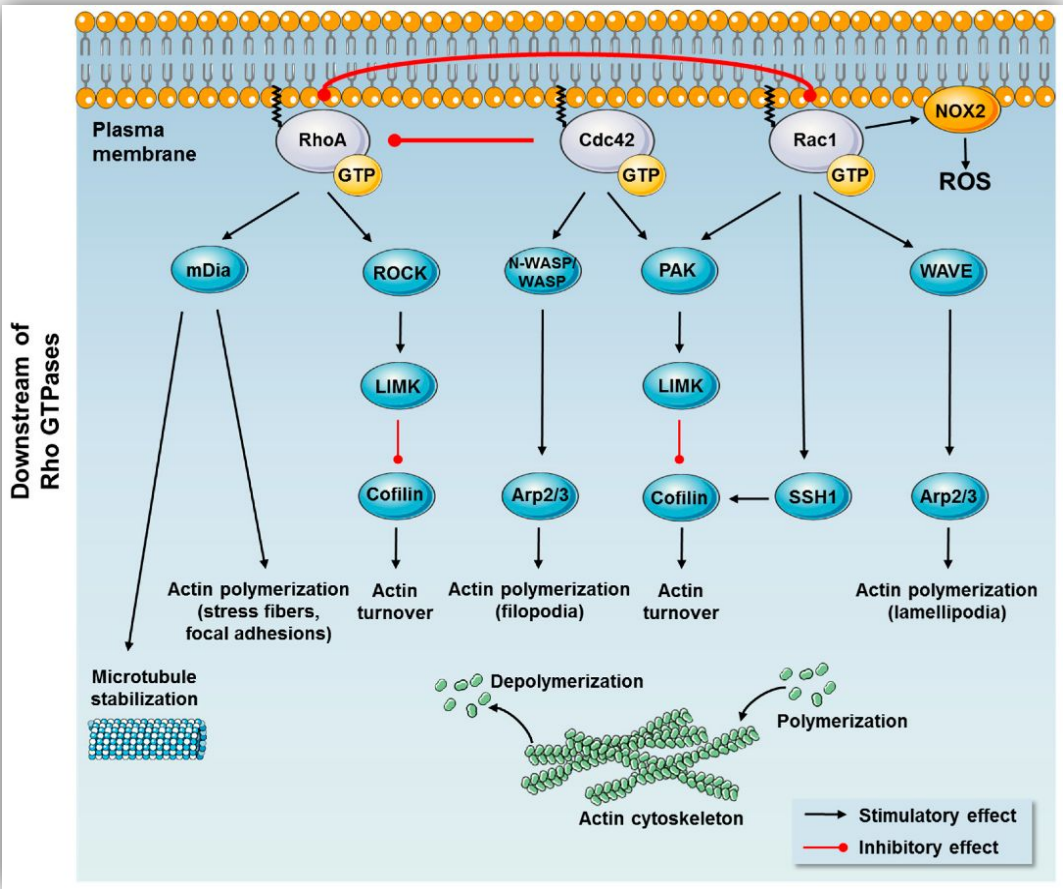
Филоподии и микроворсинки – образуют пальцевидные выступы мембраны, содержащие пучки актиновых филаментов, а также сшивающие актин фасцин и фимбрин (пластин-1).



Стресс-волокна – состоят из актина и миозина, участвуют в адгезии, миграции и морфогенезе клеток.

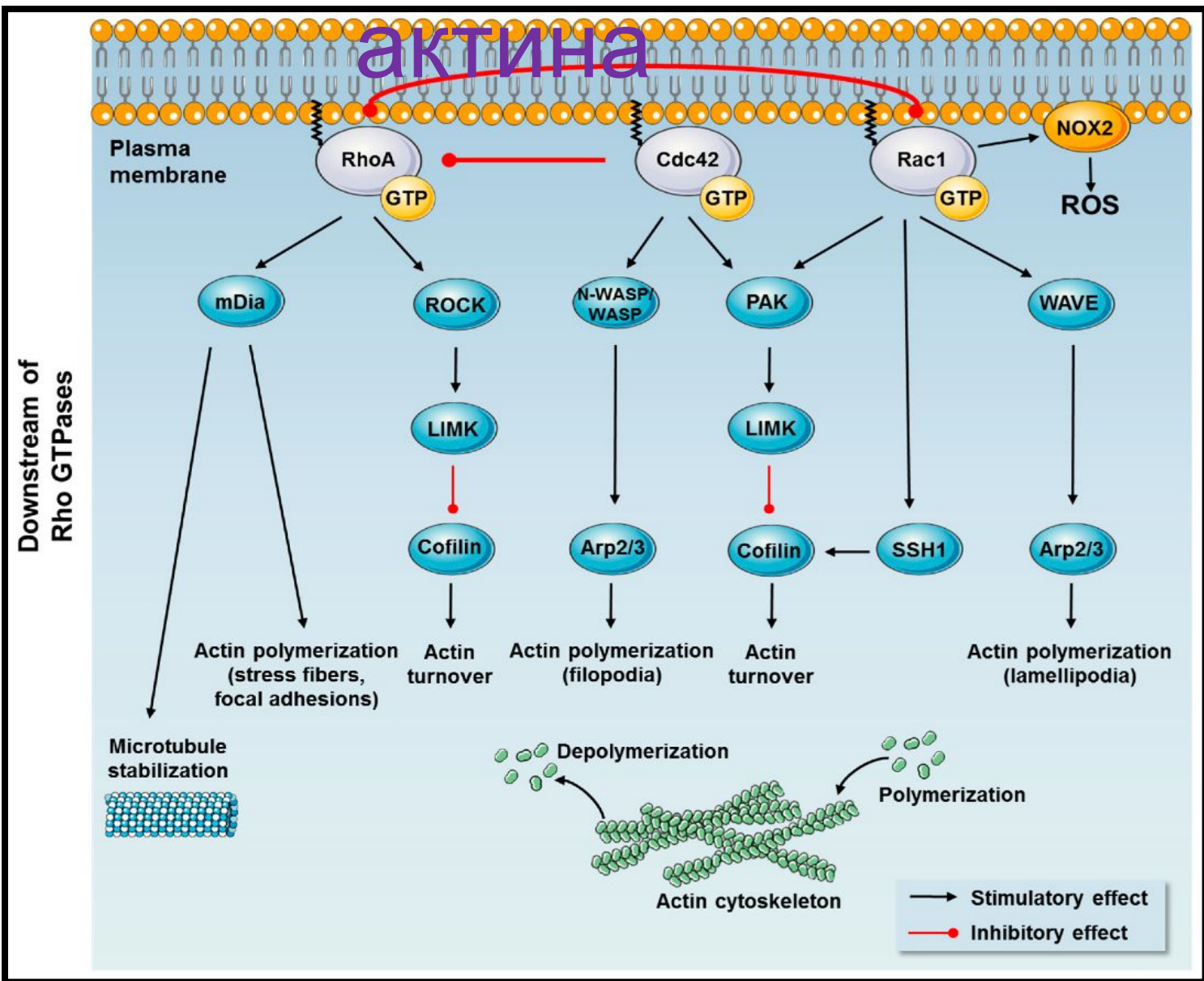
Полимеризация

Rho GTPases суперсемейства Ras – **RhoA, Cdc42, Rac1**
актина

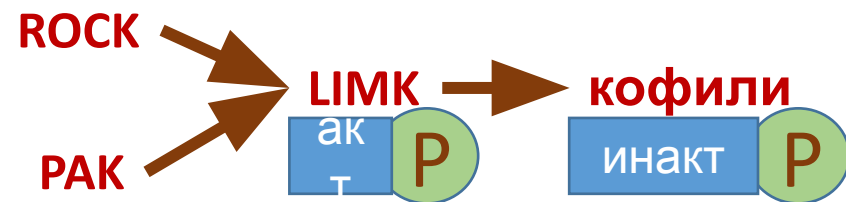


Полимеризация

актина

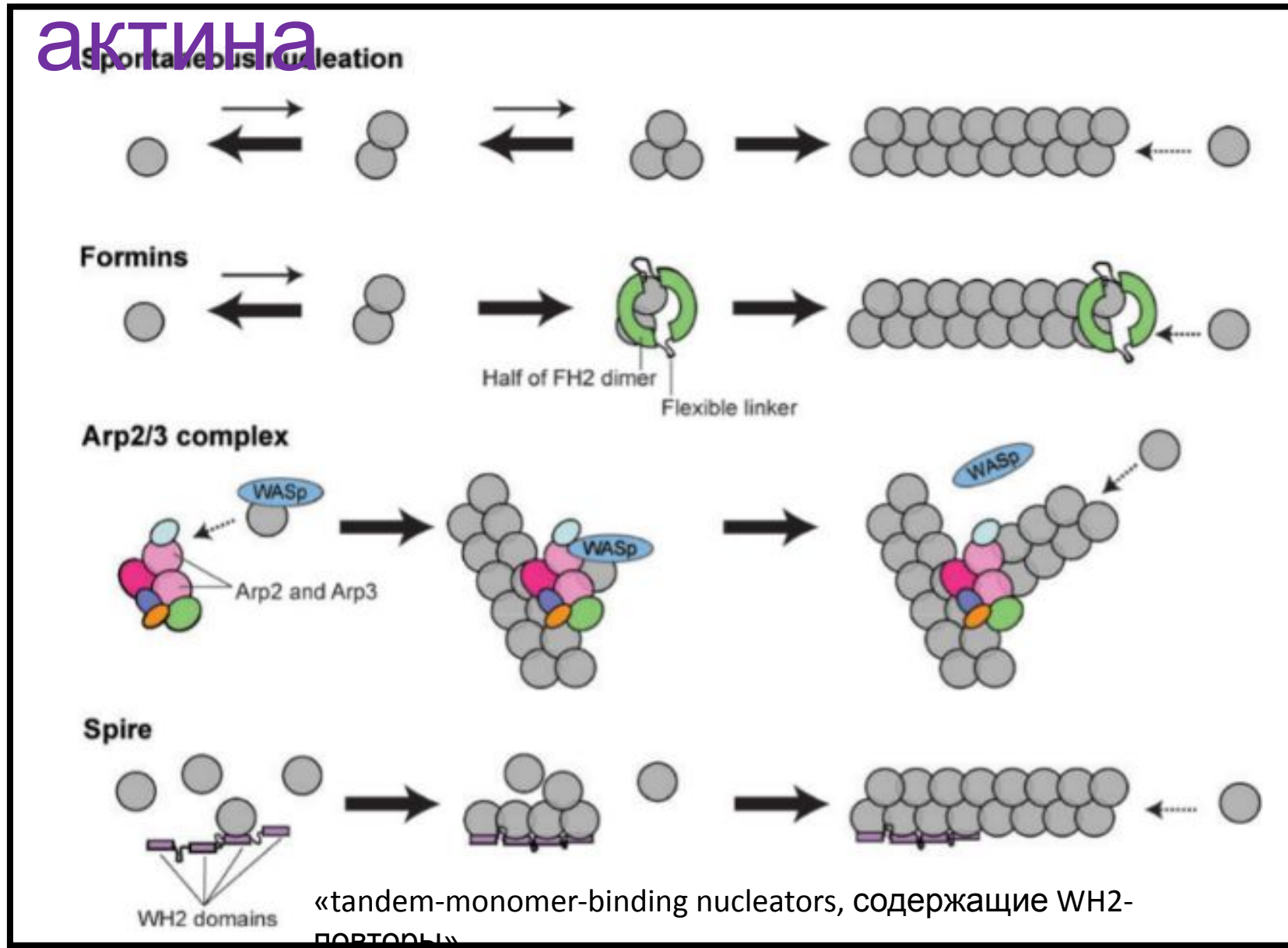


DIAPH1 (=DRFs) [mDia у мышей] семейства форминов



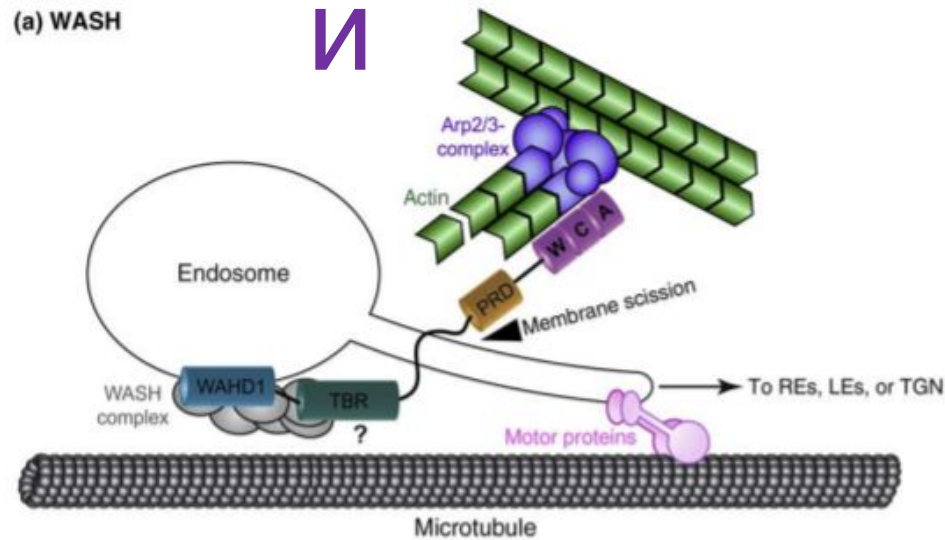
Полимеризация

актина

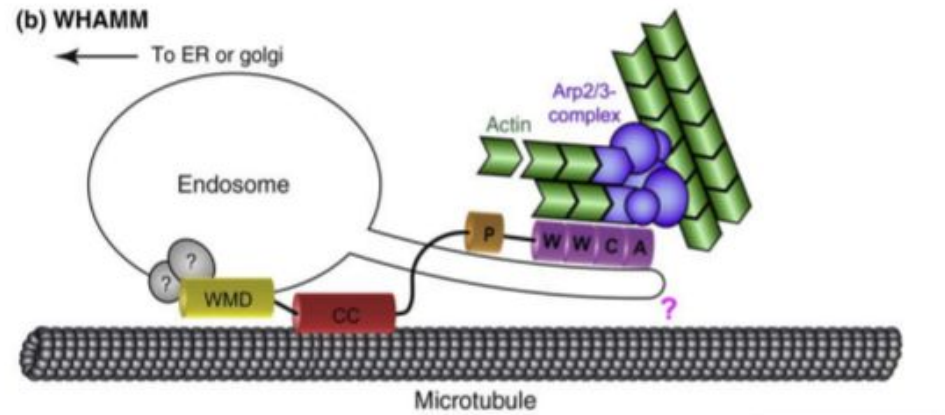


Модификаци

(a) WASH

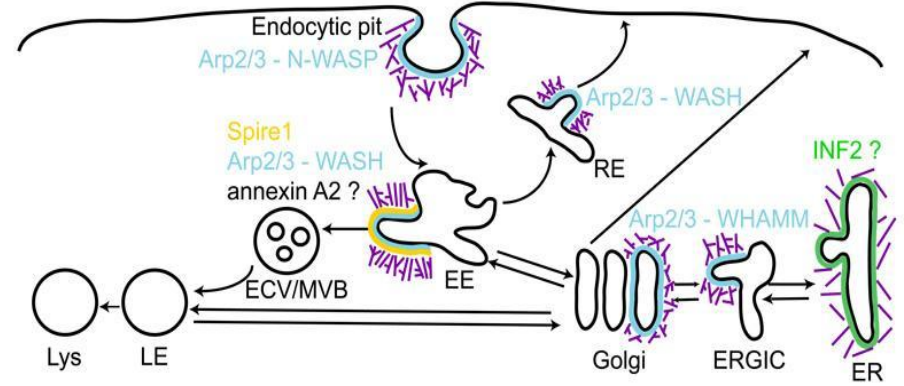


(b) WHAMM

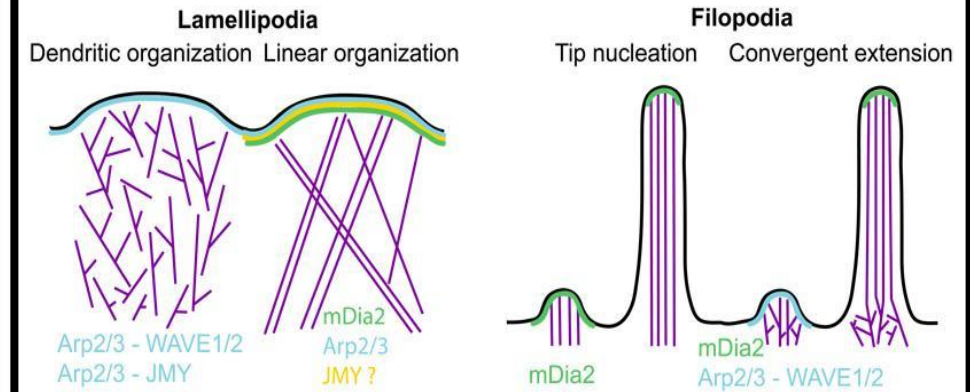


TRENDS in Cell Biology

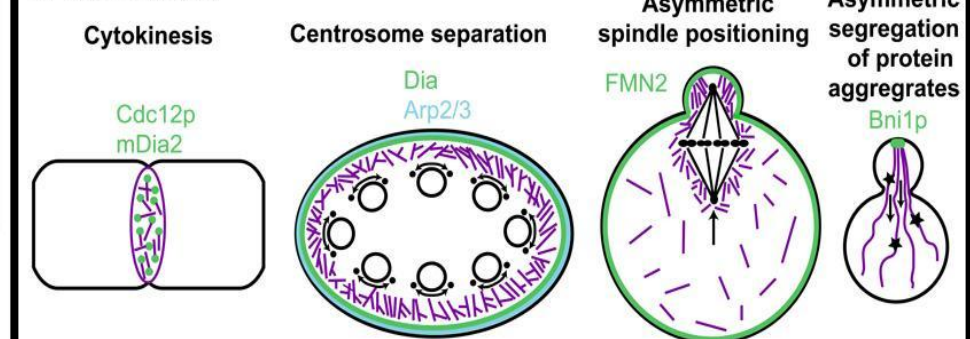
A. Membrane trafficking



B. Leading edge protrusion during cell migration



C. Cell Division

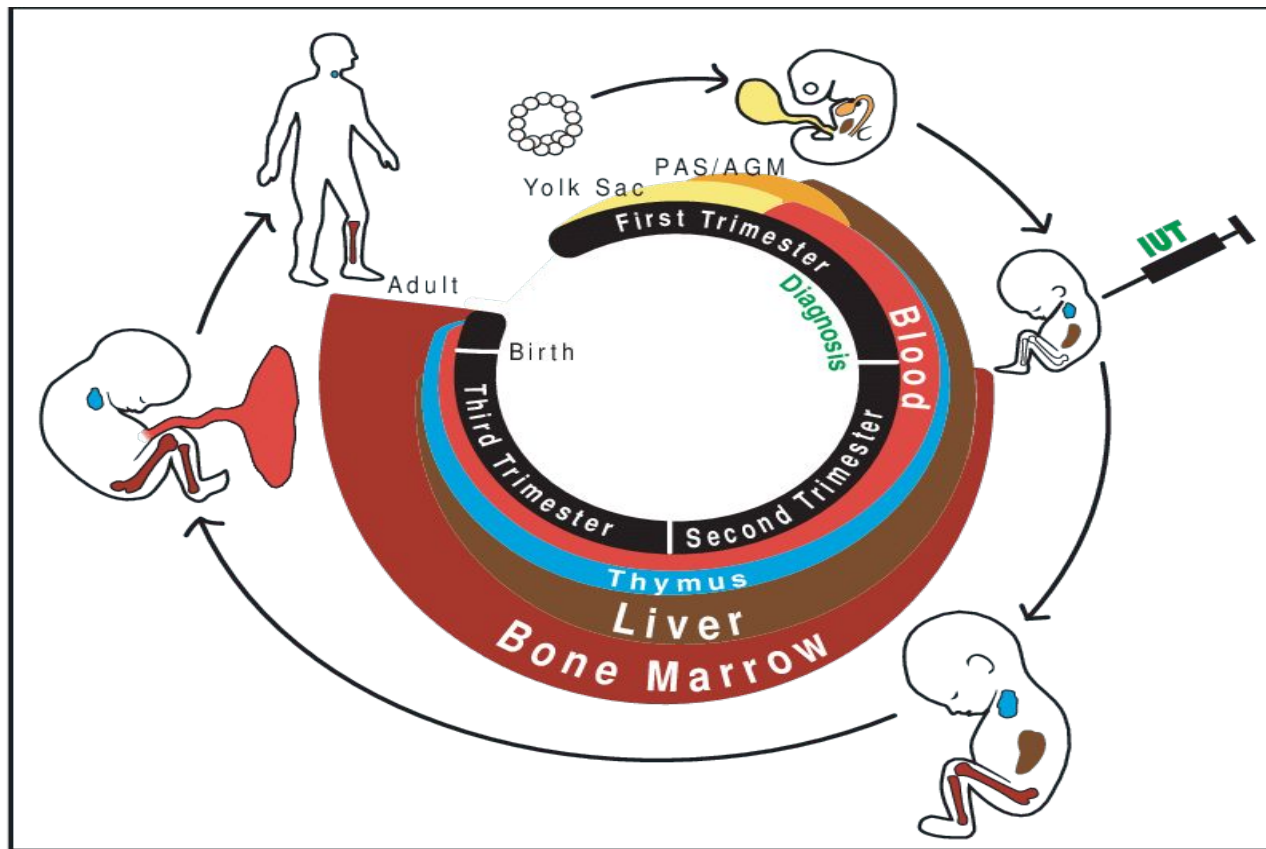


Проявление дефекта

WASp

- 1) На уровне клеток-предшественников гемопоэза
- 2) На уровне Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, T-reg)
- 3) На уровне В-лимфоцитов
- 4) На уровне NK-клеток
- 5) На уровне инвариантных NKT-клеток
- 6) На уровне миелоидного ростка
- 7) На уровне мегакариоцитов и тромбоцитов

1) На уровне клеток-предшественников
гемопоэза



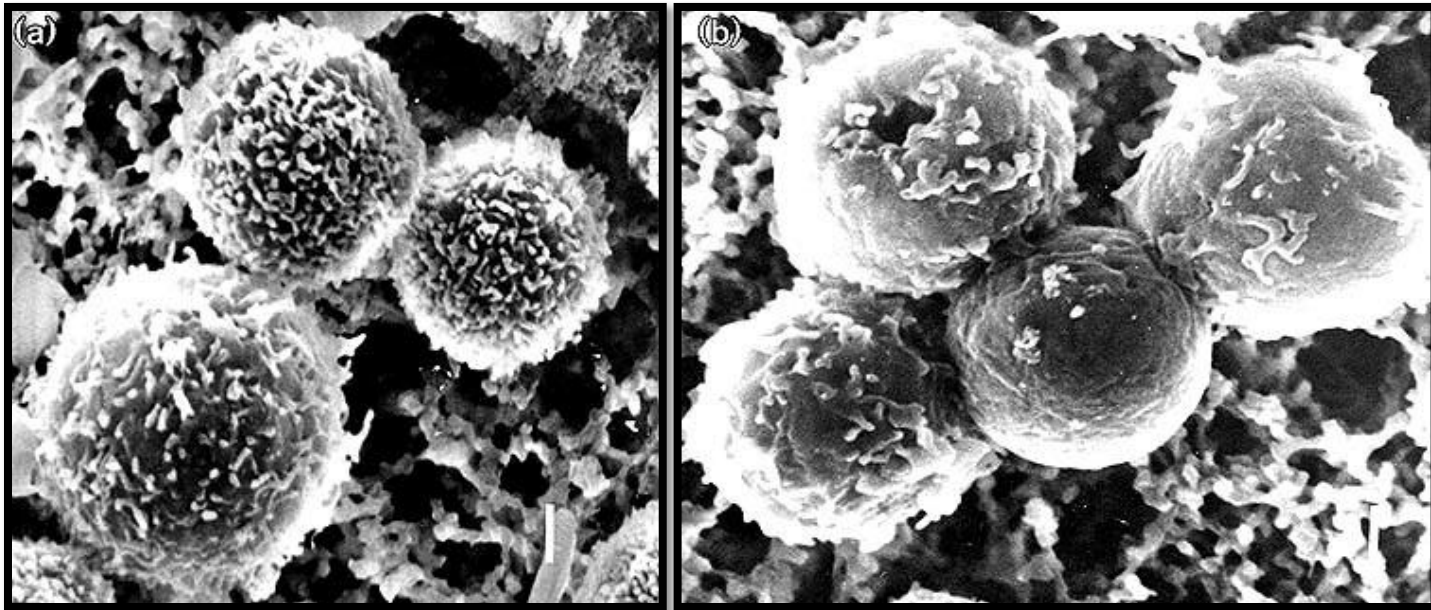
AGM (aorto-gonad-mesonephros):
СКК



уменьшение миграции (но не
отсутствие)

2) На уровне Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, T-reg)

WASp участвует в регуляции транскрипции цитокинов посредством транслокации NFAT (nuclear factor of activated T-cells) в ядро и активации факторов транскрипции.



Уменьшается количество микроворсинок на Т-лимфоцитах

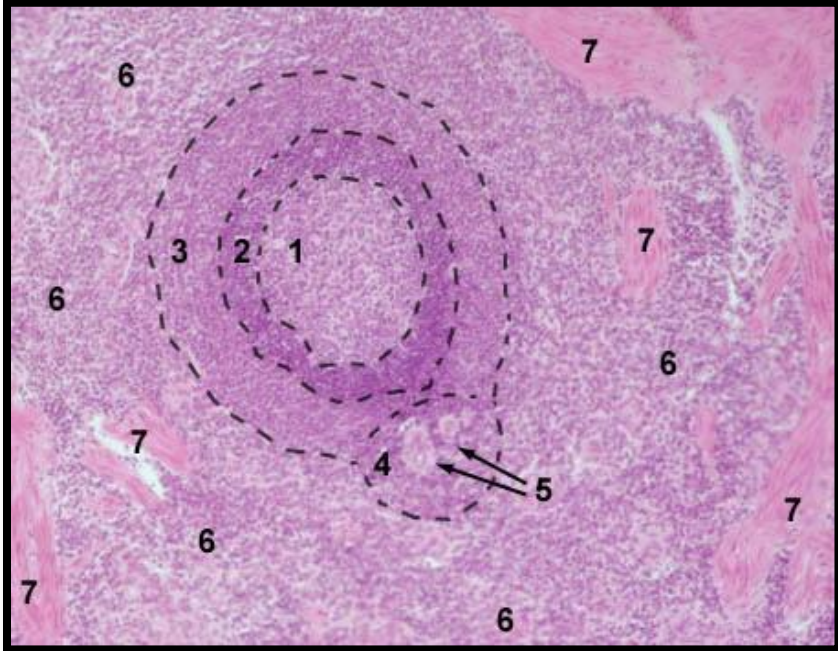
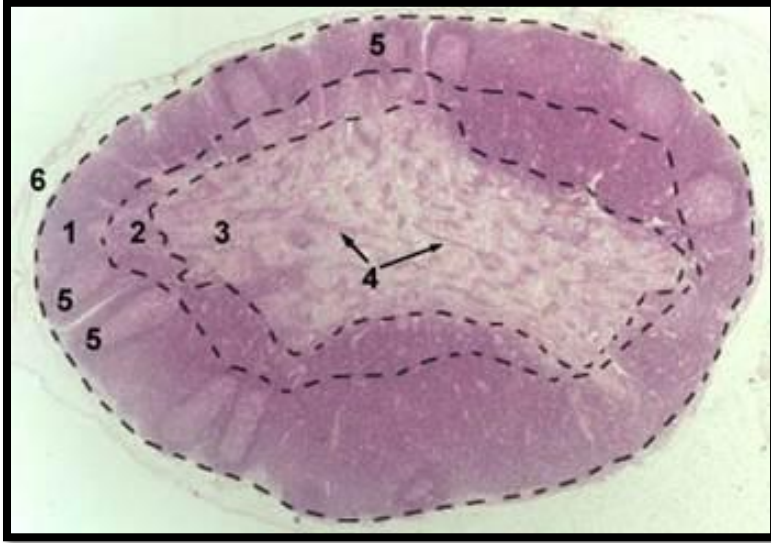
Нарушение миграции

Нарушение формирования оптимального иммунологического синапса

Снижается количество Т-лимфоцитов

Снижение экспрессии FASL

3) На уровне В-лимфоцитов



В-клеточные злокачественные образования

Ослабление ответа антител (особенно на полисахаридные антигены)

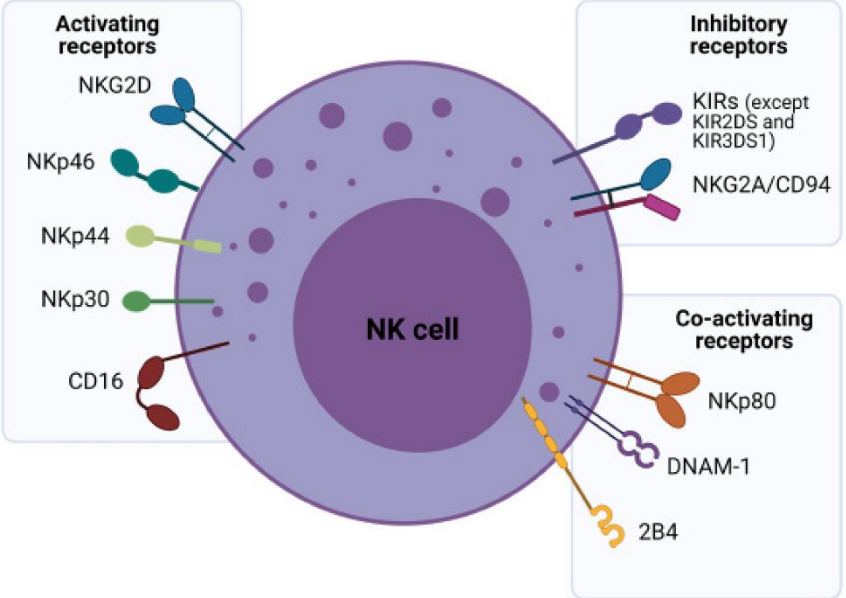
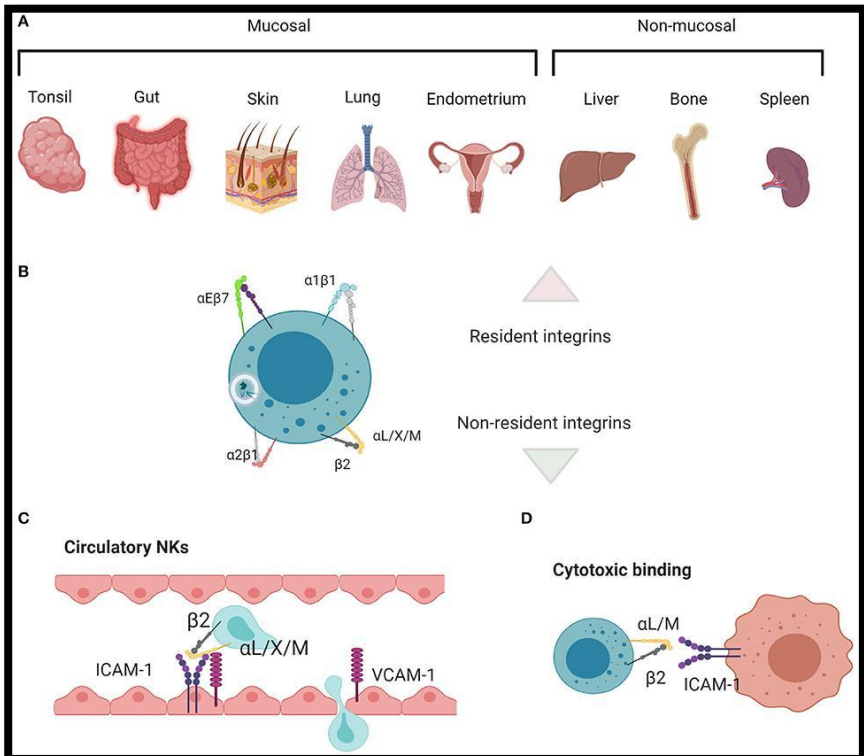
Снижается миграция В-лимфоцитов в ответ на CXCL13 и Сфингозин-1-Р

Снижается количество В-лимфоцитов

Уменьшаются герминативные центры лимфатических узелков

Снижается количество В-лимфоцитов в маргинальных зонах селезенки

4) На уровне НК-клеток



<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.647358>

<https://doi.org/10.3390/cells10051058>

Нарушается миграция НК-клеток через ICAM1 и VCAM-1, которая зависит от

WASp

Снижение цитотоксичности НК-

клеток

Ингибирование функции NFAT влияет на реактивность НК-клеток (усиливается активация, дегрануляция, высвобождение

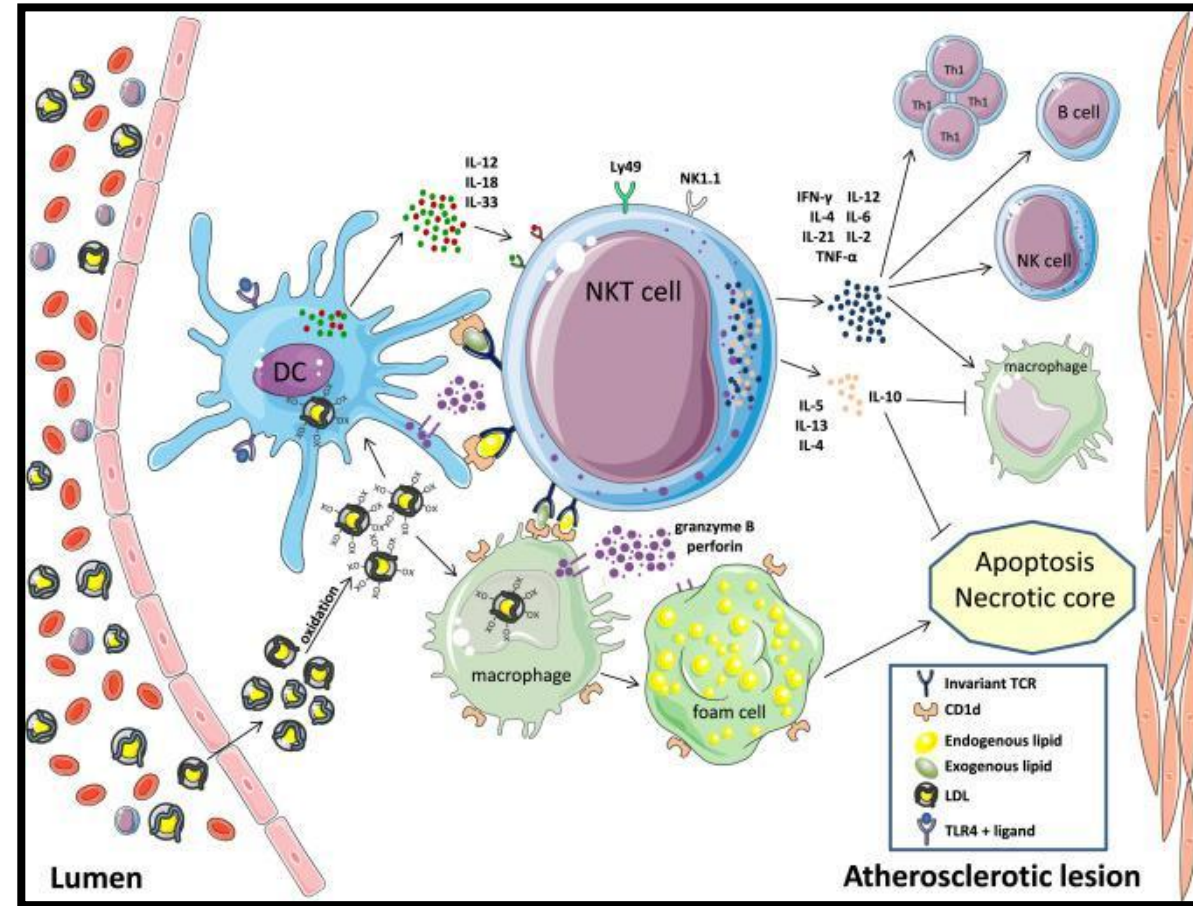
ЦИТОКИНОВ)

5) На уровне инвариантных NKT-клеток

Инвариантные NKT-клетки - это Т-клетки, которые имеют как рецепторы NK-клеток, так и рецепторы Т-клеток, которые распознают липидные антигены через неклассическую молекулу АПК МНС класса I CD1d.

Уменьшается количество NKT-клеток

Уменьшается секреция цитокинов



6) На уровне миелоидного ростка:
нейтрофилы, моноциты, макрофаги,

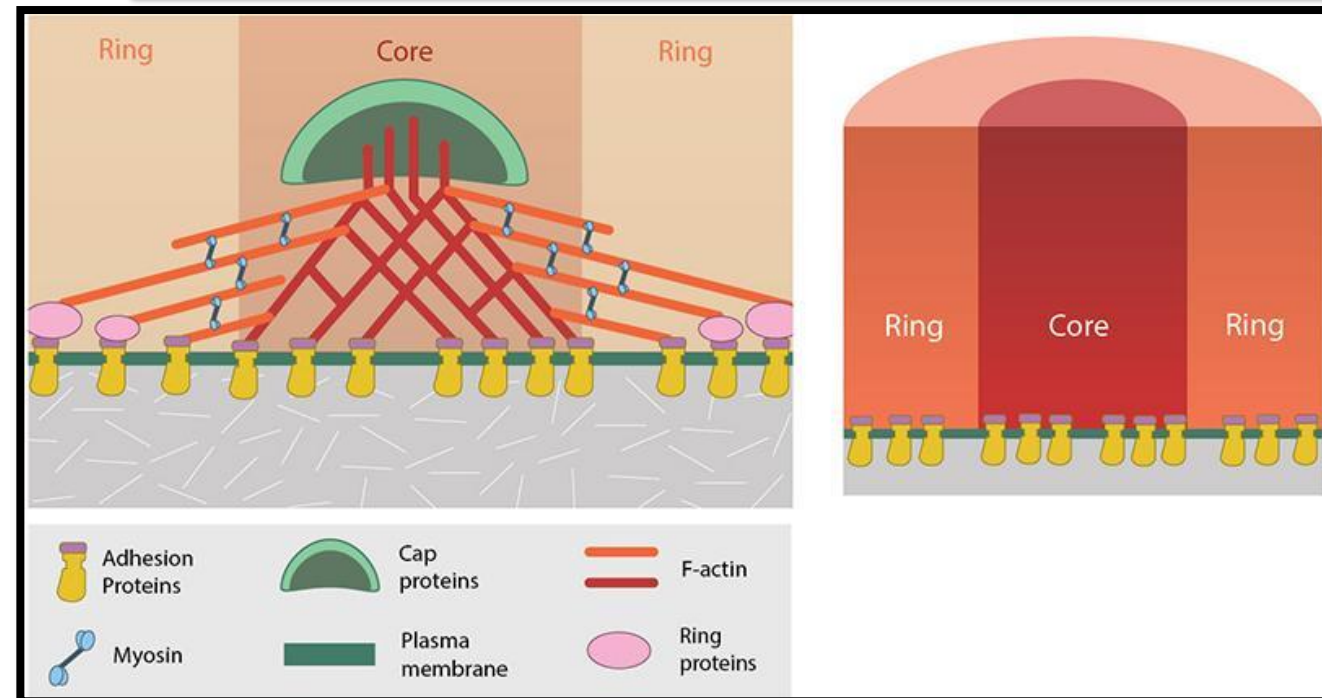
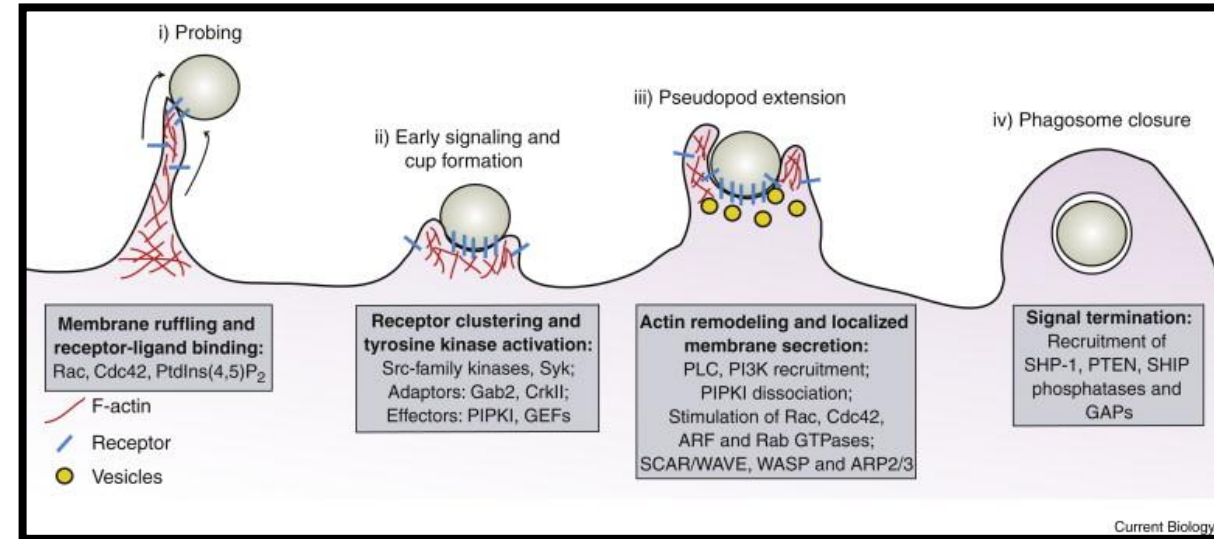
дендритные клетки

Нарушение полимеризации актина снижает миграцию, презентацию антигенов, фагоцитоз и адекватную реакцию на стимулы

Нарушается формирование подосом, участвующих в подвижности клеток через адгезию к белкам внеклеточного матрикса и локализованном высвобождении протеаз

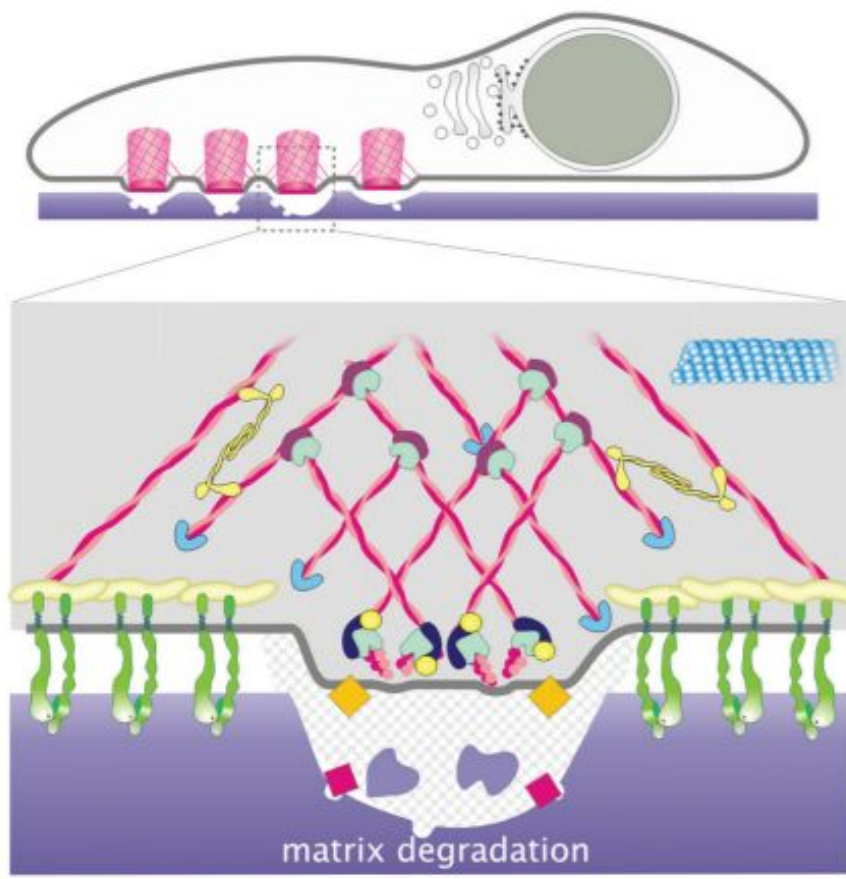
Макрофаги пациентов с WAS имеют дефект в IgG-опосредованном фагоцитозе и не могут эффективно собрать фагоцитарную чашу.

<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.053>

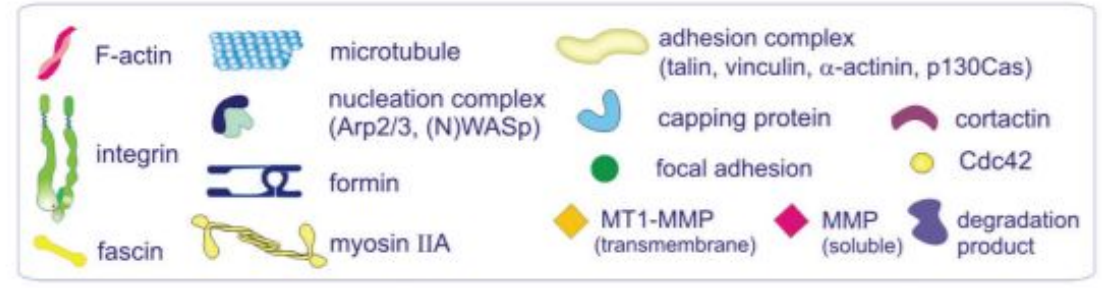
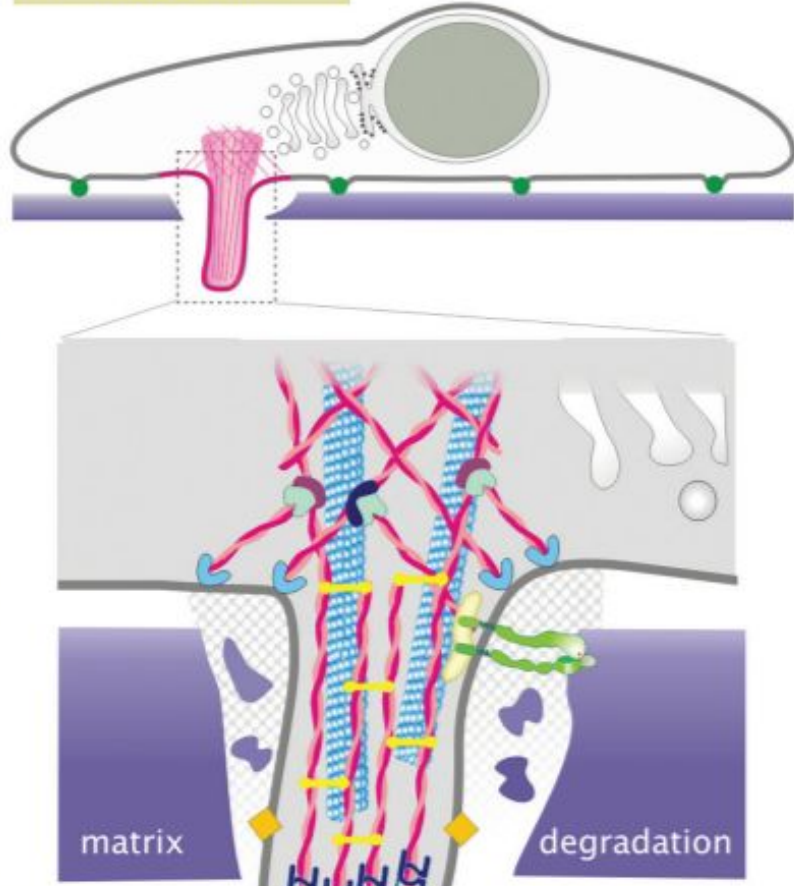


<https://www.mechanobio.info/cytoskeleton-dynamics/what-are-podosomes/>

a) podosomes



b) invadopodia



7) На уровне мегакариоцитов и тромбоцитов

Нарушение цитоархитектоники мегакариоцитов

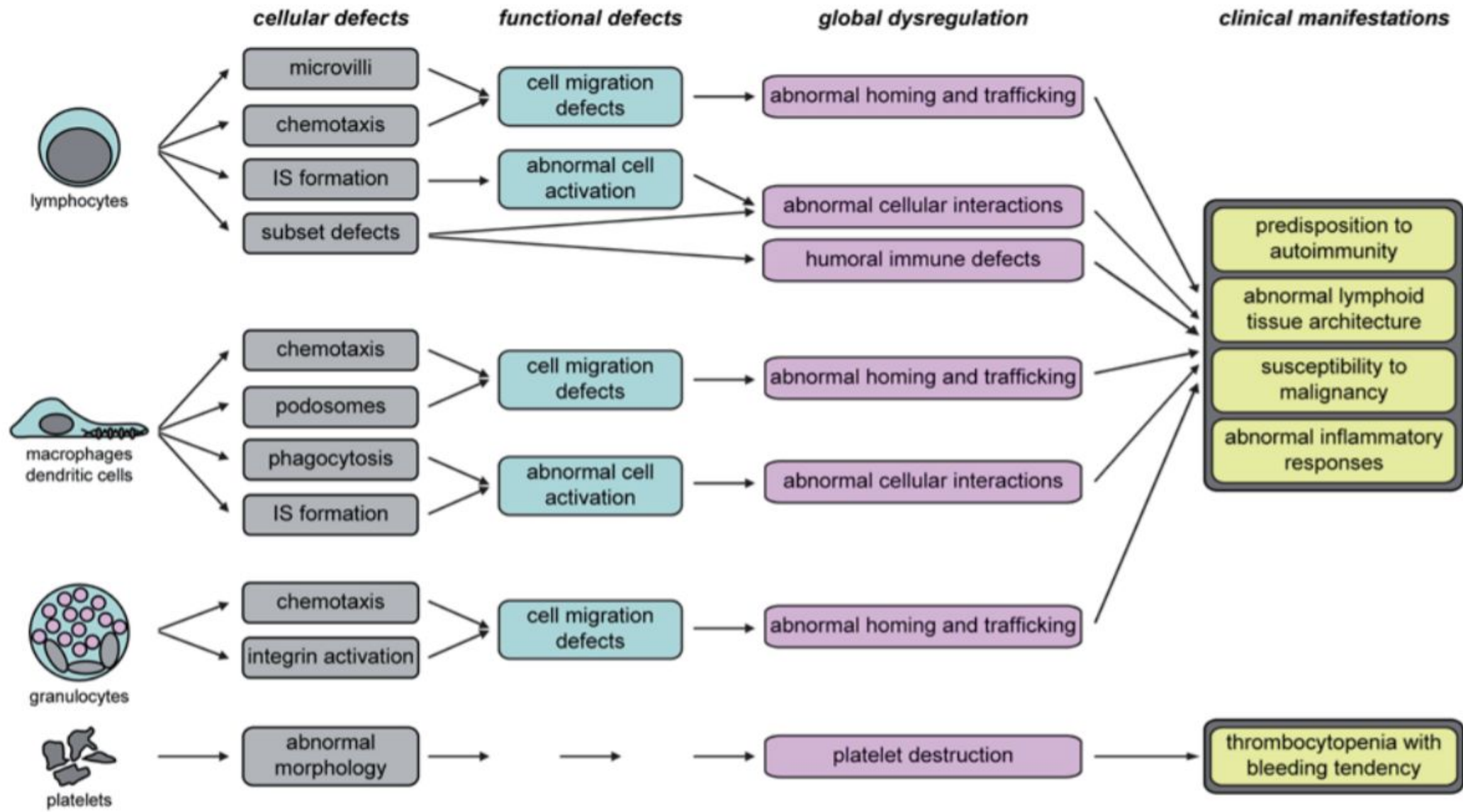
Преждевременное образование мегакариоцитами протромбоцитов

Меньшая продолжительность жизни тромбоцитов

Деструкция тромбоцитов в селезенке

Возможно развитие аутоиммунной тромбоцитопении с антитромбоцитарными антителами

Тромбоциты способны активировать комплекс Arp2/3 и создавать F-актин независимо от WASp ???



Клинические проявления

Мутации в гене

WAS

снижение экспрессии

WASp

X-сцепленная
тромбоцитопения (XLT)

увеличение экспрессии

WASp

(gain-of-function mutation)

X-сцепленная
врожденная
нейтропения (XLN)

отсутствие экспрессии

WASp

Классический синдром
Вискотта-Олдрича

(WAS)

Клинические

проявления

- ❖ Геморрагия: мелена, рвота кофейной гущей, пурпура или петехии, геморрагический инсульт, кровотечения из слизистой оболочки носа (эпистаксис) и ротовой полости, посттравматические кровотечения.
- ❖ Экзема; импетиго, целлюлит, кожные абсцессы.
- ❖ Тромбоцитопения. Лимфоцитопения.
- ❖ Респираторные инфекции (пневмония). Хронический средний отит. Инфекционная диарея. Стафилодермии на фоне расчеса экземы. Системные инфекции.
- ❖ Аутоиммунные заболевания: аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, ревматоидный артрит, васкулиты, иммуноопосредованное поражение почек и печени.
- ❖ Опухолевые заболевания: В-клеточные лимфомы, острый лимфолейкоз, миелодисплазия.

Clinical Features



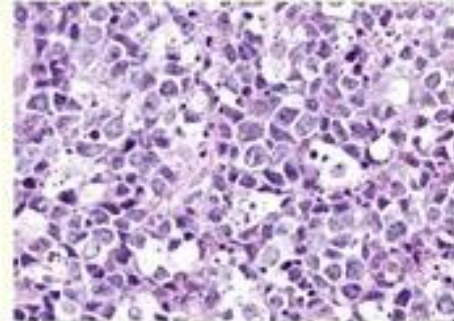
Petechiae due to thrombocytopenia



Eczema



Pneumonia and other infections



B-cell lymphoma and other cancers

WASP Structure



Терапи

- Антибиототики, противовирусные, противогрибковые - инфекции
- Химиотерапия – неопластические заболевания
- Переливание тромбоцитов – тромбоцитопения
- Кортикостероиды, моноклональные антитела (ритуксимаб) - АИБ
- Местные стероидные препараты – экзема
- Терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) – при снижении уровня Ig
- Агонисты рецепторов тромбопоэтина (эльтромбопаг)
- Спленэктомия
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
- Генная терапия

До
ТГСК



После
ТГСК

Клинический

случай

Мальчик, 9 мес. 15 дней

Анамнез жизни:

- ✓ Ребенок от первой беременности, роды 35 н.г. путем ЭКС
- ✓ Масса при рождении 3150 г (2700-4200), длина тела 53 см (45-55), по шкале Апгар 7/8
- ✓ Находится на искусственном вскармливании с прикормом

Анамнез заболевания:

- ✓ С рождения умеренная тромбоцитопения 46 тыс/мкл, получил курс ВВИГ 3 г/кг с положительным эффектом
- ✓ Миелограмма: пунктат клеточный, бластога нет, шнурующиеся мегакариоциты не найдены
- ✓ Антитромбоцитарных антител не обнаружено
- ✓ Проба Кумбса отрицательная
- ✓ Проведено молекулярно-генетическое исследование: подтвержден I иммунодефицит (синдром Вискотта-Олдрича)

Осмотр:

- Положение активное, телосложение правильное, конституция нормостеническая
- Температура 36,8 С
- Активен, реакция на осмотр адекватная
- Кожные покровы: обычной окраски, умеренной влажности, петехии на лице и конечностях
- Видимые слизистые: зев не гиперемирован, миндалины не увеличены, без наложений
- Л/У: не увеличены
- АД: 88/60 ммHg, ЧСС: 126/мин, пульс: 126/мин
- ССС: тоны сердца ясные, ритмичные, звучные, патологические шумы не выслушиваются
- Дыхательная система: дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет

Осмотр:

- Язык влажный, чистый
- Живот мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см. Симптом поколачивания: отр.
Стул нормальный
- Половые органы сформированы правильно, отделяемого нет
- Мочеиспускание свободное, безболезненное
- НС и органы чувств: очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет

Лейкоциты	6,80	10 ⁹ /л	6,00 — 17,50
Эритроциты	4,10	10 ¹² /л	3,10 — 4,50
Гемоглобин	118,0	г/л	110,0 — 140,0
Гематокрит	32,7	%	30,0 — 40,0
Средний объем эритроцита	80,0	фл	80,0 — 99,0
Среднее содержание гемоглобина	28,7	пг	27,0 — 31,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (расчетный показатель)	36,1	г/дл	28,0 — 36,5
Ширина распределения эритроцитов по объему	9,7*	%	11,5 — 14,5
Тромбоциты по Фонно	62*	10 ⁹ /л	130 — 400

Лейкоцитарная формула

Палочкоядерные	8*	%	1 — 6
Сегментоядерные	41*	%	47 — 72
Эозинофилы	9*	%	0 — 5
Лимфоциты	29	%	19 — 45
Моноциты	13*	%	3 — 11
СОЭ	20*	мм/час	0 — 15

ОАМ от 21.12.18

Цвет	Бесцветная	-
Прозрачность	Прозрачная	-
Глюкоза	0	ммоль/л
Белок	0,10	г/л
Реакция	8,0*	5,0 — 7,0
Удельный вес	1,005*	1,015 — 1,026
Нитриты	Отрицательно	отрицательно
Кетоны	0	ммоль/л
Уробилиноген	0	ммоль/л
Билирубин	0	мг/дл
Микроскопия мочи		
Лейкоциты	не обнаружены	в п/ар
Эритроциты неизменные	не обнаружены	в п/ар
Эритроциты измененные	не обнаружены	в п/ар
Бактерии	Единичные	

Б/х от 21.12.18

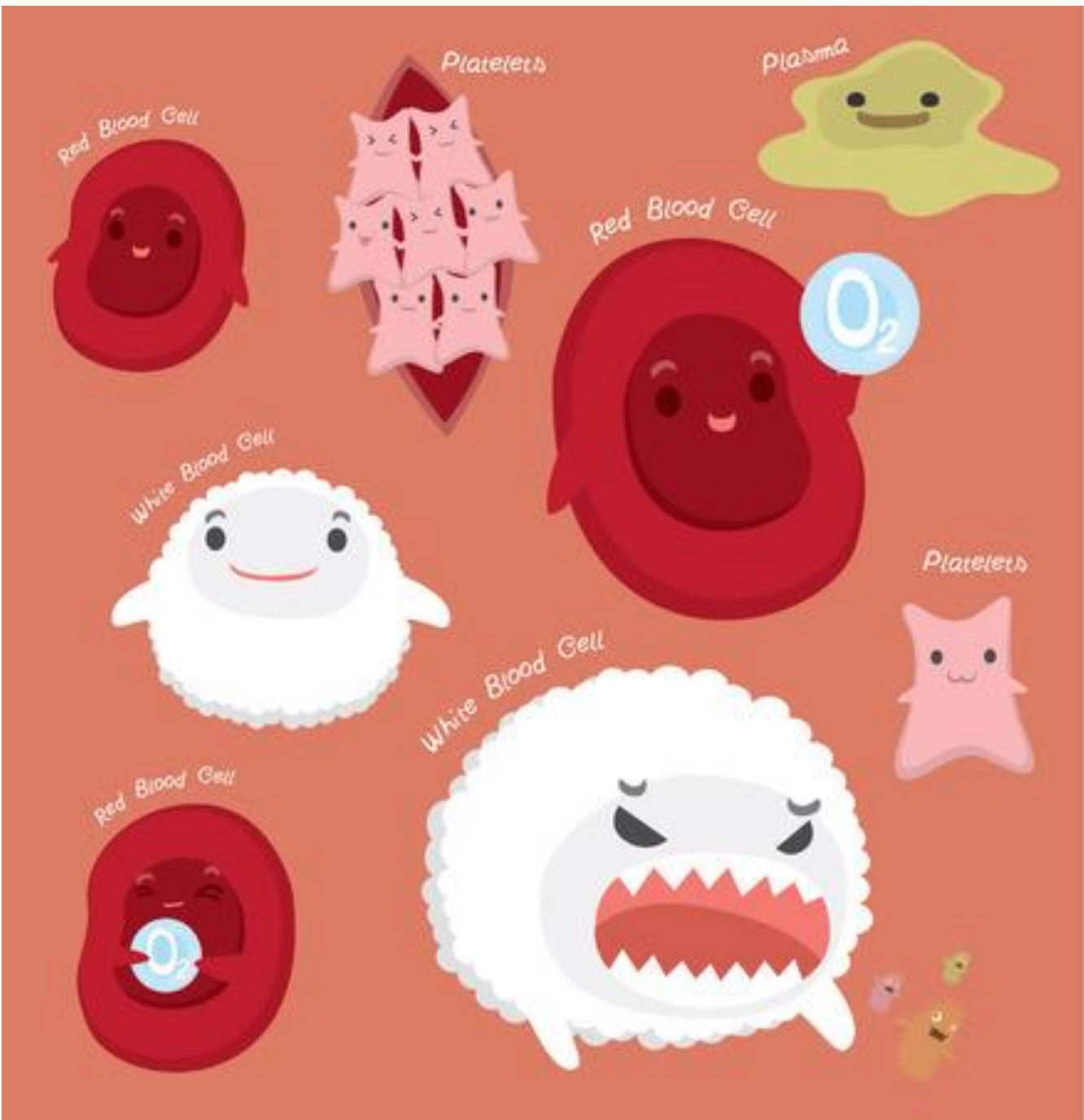
Общий белок	63,80	г/л	57,00 — 80,00
Альбумин	43,70	г/л	32,00 — 45,00
Мочевина	6,60*	ммоль/л	1,80 — 6,40
Креатинин	34,00*	ммоль/л	35,00 — 62,00
Билирубин общий	4,40	ммоль/л	0,00 — 21,00
Билирубин прямой	0,80	ммоль/л	0,00 — 3,40
Билирубин не прямой	3,60	ммоль/л	0,00 — 16,50
Щелочная фосфатаза	442,00*	Ед/л	82,00 — 383,00
Аланинаминотрансфераза	25,50	Ед/л	13,00 — 45,00
Аспартатаминотрансфераза	50,50	Ед/л	15,00 — 60,00
Лактатдегидрогеназа	278,00	Ед/л	180,00 — 430,00
C-реактивный белок	0,0002	г/л	0,0000 — 0,0050

Лечение:

- Сигардис 5 г в/в капельно
- Этамзилат 250 мг 1/4 *3 р/сут внутрь

Рекомендации:

- ✓ Наблюдение педиатра, иммунолога, гематолога
- ✓ Контроль ОАК 1 раз в 2 недели
- ✓ Контроль б/х анализа крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, креатинин, мочевины) 1 раз в 3 месяца
- ✓ При инфекции – в/в антибиотики широкого спектра (цефалоспорины 3-4 пок, макролиды, фторхинолоны) не менее 2 недель
- ✓ ВВИГ 0,4-0,6 г/кг 1 раз в 3-4 недели
- ✓ Азитромицин 60 мг/сут 3 р/нед внутрь



Спасибо за
внимание