



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Małgorzata Marchelek-Myśliwiec, Grażyna Dutkiewicz, Karolina Kędzierska, Joanna Kabat-Koperska, Magda Wiśniewska, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Pacjent przewlekle dializowany z podejrzeniem zespołu Wiskotta-Aldricha — opis przypadku

A young hemodialysed patient with a Wiskott-Aldrich syndrome suspicion — case report

ABSTRACT

Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) is a rare, X-linked recessive disorder. This genetic disease concerns changes in a specific cytoplasmic protein (WASp) mainly expressed in hematopoietic stem cells. The missense mutations in the WASp gene lead to severe immunodeficiency and thrombocytopenia. The case presents a young patient with suspicion of WAS.

The clinical course was complicated and fatal in prognosis as the patient developed recurrent infections, thrombocytopenia, renal insufficiency and dissection of aorta. We highlight the importance for seeking potential underlying causes in case of unexplained thrombocytopenia coexisting with renal insufficiency.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 4, 311–315

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome, renal failure, thrombocytopenia

WSTĘP

Zespół Wiskotta-Aldricha (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*) jest wrodzonym zaburzeniem odporności. Dziedziczenie jest recesywne, sprzężone z chromosomem X. Pierwszy opis 3 przypadków pacjentów z małopłytkowością, wypryskiem na skórze, skłonnością do infekcji oraz krwawą biegunką znajduje się w pracy niemieckiego lekarza — Wiskotta, który opublikował go w 1937 roku [1]. Zespół ten występuje z częstotnością około 4 przypadków na milion żywo urodzonych chłopców, należy do grupy III pierwotnych niedoborów odporności. W polskim rejestrze znajduje jest około 20 przypadków.

PATOGENEZA

Przyczyną choroby jest mutacja genu *WAS*, który koduje białko WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) [2]. Białko to występuje we wszystkich komórkach pochodzenia szpikowego, między innymi na limfocytach T i B, makrofagach oraz trombocytach. Ma związek ze strukturami cytoszkieletu oraz szlakami sygnałowymi i jest odpowiedzialne za ruch, zmianę kształtu oraz funkcjonowanie komórek [3]. W komórkach uzyskanych od chorych obserwuje się upośledzenie glikozylacji białek błony komórkowej, zahamowanie na powierzchni limfocytów ekspresji sialoforyny (CD43) [4]. Gen dla białka WASP jest zlokalizowany na krót-

Adres do korespondencji:

dr n med. Małgorzata Marchelek-Myśliwiec
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70–111 Szczecin
tel.: (91) 466 12 14
e-mail: malgorzata.marchelek@gmail.com

▶▶ Gen dla białka WASP jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu X ◀◀

kim ramieniu chromosomu X, a większość jego mutacji jest „unikatowa”, to znaczy że niemal każda dotknięta tym schorzeniem rodzina ma specyficzną dla siebie mutację [2]. Przebieg choroby zależy również od tego, czy zmutowany gen może produkować pewne ilości tego białka — wówczas objawy nie są tak nasilone. Oprócz defektu komórek B i T zmiany występują w płytkach krwi, które są zmienione — mają mniejszą średnicę i upośledzoną funkcję. To powoduje skłonność do krwawień. Są one widoczne na skórze w postaci wybroczyn i sińców, ponadto stwierdza się krwawienia z dziąseł i do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Z tego powodu niektórzy lekarze w Stanach Zjednoczonych rekomendują noszenie przez dzieci ochronnych kasków do czasu uzyskania wzrostu liczby płytek [5].

OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w 2004 roku został przyjęty 22-letni pacjent z powodu zaburzeń w ilości oddawanego moczu, obrzęków okolicy twarzy oraz narastających parametrów niewydolności nerek z towarzyszącą trombocytopenią. Zgłaszał również skargi na okresowe dolegliwości bólowe stawów kolanowych oraz zawroty głowy. Na podstawie wywiadu uzupełnionego wywiadem od matki pacjenta wiadomo, że małopłytkowość znacznego stopnia stwierdzono już w dzieciństwie, ale nie ustalono wówczas jej pochodzenia. Od 12. roku życia pojawiały się zmiany skórne rozpoznawane jako trądzik młodzieńczy. W wywiadzie rodzinnym podano, że ojciec chorego zmarł w 30. roku życia z powodu zapalenia płuc. Pacjent był wielokrotnie hospitalizowany w dzieciństwie, a często przyczyną tych hospitalizacji było zapalenie górnych dróg oddechowych.

Podczas pobytu w klinice stwierdzono między innymi, że liczba płytek krwi była znacznie obniżona i mieściła się w granicach 6–15 G/l (norma: 150–400 G/l). W wykonanym rozmazie były to płytki olbrzymie. W biopsji szpiku stwierdzono obraz szpiku bogatokomórkowego z erytropoezą normoblastyczną i prawidłową granulopoezą. Stężenie immunoglobulin w surowicy wynosiło: IgG poniżej 1945 (norma: 700–1600 mg/dl), IgA 305 (norma: 85–490 mg/dl), IgM mniej niż 15 (norma: 50–370 mg/dl), a czas krwawienia wynosił więcej niż 30 minut. W badaniach mikrobiologicznych w wymazie z gardła

potwierdzono obecność *Neisseria spp.* i *Staphylococcus aureus*. Pacjent otrzymał leki zgodnie z antybiogramem. Czynność nerek była wtedy prawidłowa. Po ustąpieniu cech infekcji wdrożono terapię glikokortykosteroidami (GKS), ale podczas dalszej obserwacji liczba płytek nadal pozostawała niska.

Pacjent ponownie trafił do szpitala ze skargami na bóle w lewej okolicy łędźwiowej oraz gorączką do 39 °C. W wykonanych wówczas badaniach dodatkowych wykluczono zakrzepicę naczyń nerkowych i kontynuowano terapię GKS, nie uzyskując wzrostu liczby płytek. Wykonano badania na obecność przeciwciał ANA i ANCA we krwi — wyniki były ujemne. Pacjenta skierowano do kliniki hematologii z podejrzeniem zespołu Wiskotta-Aldricha. Podczas tej hospitalizacji wykonano trepanobiopsję. W uzyskanych rozmazach opisano szpik średnio bogatokomórkowy oraz pojedyncze formy niedojrzałych megakariocytów. U chorego wystąpił wówczas epizod nagłego bólu w nadbrzuszu z krwistą biegunką. Przetoczono wówczas koncentrat krwinek płytkowych (KKP) oraz podano pulsy solumedrolu. Pacjent opuścił klinikę z rozpoznaniem małopłytkowości autoimmunologicznej.

W 2006 roku chory ponownie był przyjęty do kliniki nefrologii z powodu silnego bólu w klatce piersiowej oraz objawów przełomu nadciśnieniowego. Ciśnienie tętnicze wynosiło wówczas 240/160 mm Hg. W trakcie prowadzonej diagnostyki w badaniu USG wykazano obecność rozległego, rozwarstwiającego tętniaka aorty brzusznej sięgającego miejsca odejścia tętnic nerkowych. Rozwarstwienie rozpoczynało się w obrębie łuku i przebiegało dalej ku dystalnej części aorty. Zakontrastowanie obu kanałów było symetryczne, co przemawiało za szerokimi wrotami napływu do kanału rzekomego. Od kanału rzekomego odchodziła lewa tętnica podobojczykowa i prawa tętnica nerkowa. Kanał prawdziwy zaopatrywał pień ramiennie-główny, lewą tętnicę szyjną wspólną, pień trzewny, tętnicę kręzkową górną i lewą tętnicę nerkową. Chory był wielokrotnie konsultowany przez kardiochirurgów i specjalistów chirurgii naczyniowej, jednak nie zdecydowano się na zabieg chirurgiczny.

W toku prowadzonej obserwacji doszło do gwałtownej progresji niewydolności nerek. Stężenie kreatyniny wzrosło do 5 mg/dl, w badaniu ogólnym moczu pojawił się aktywny osad, tj. erytrocyty wyługowane i białkomocz rzędu 0,3 g/d. Pacjenta zakwalifikowano do

▶▶ Oprócz defektu komórek B i T zmiany występują w płytkach krwi ◀◀

programu przewlekłej dializoterapii. Z uwagi na wysokie wartości ciśnienia tętniczego w początkowym okresie chorego dializowano codziennie. Ponieważ nie uzyskano wzrostu liczby płytek, zakończono leczenie steroidami.

Po ustabilizowaniu jego stanu pacjenta przekazano do stacji dializ w miejscu zamieszkania w celu prowadzenia dalszej terapii. Wdrożono program stałego leczenia nerkozastępczego 3 razy w tygodniu, co trwało przez 3 lata. W tym czasie pacjent skończył dwa kierunki studiów i podjął pracę na wyższej uczelni. W 2011 roku rozpoczęto przygotowania do ewentualnej transplantacji nerki. Niestety, zaplanowanych badań, w tym badań genetycznych ostatecznie potwierdzających zespół Wiskotta-Aldricha, nie udało się wykonać. W domu chorego doszło do nagłego zatrzymania krążenia; podjęta akcja reanimacyjna była nieskuteczna i pacjent zmarł.

DYSKUSJA

W piśmiennictwie istnieje wiele opisów przypadków chorych z WAS, w których podkreślają się, że jest to schorzenie interdyscyplinarne. Na podstawie opracowanej przez Imai i wsp. [6] punktacji chorzy mogą otrzymać 1–5 pkt. (tab. 1). Uwzględnia się obecność trombocytopenii, zmian skórnych typu eczema, infekcje oraz choroby autoimmunologiczne lub chłoniaki.

U pacjentów obserwuje się zmniejszone stężenie IgM oraz podwyższone stężenie IgE, natomiast wartości immunoglobulin IgA i IgG pozostają w granicach prawidłowych. Okres półtrwania immunoglobulin jest znacznie skrócony [7]. Oprócz tego charakterystyczną cechą choroby jest niezdolność do wytwarzania przeciwciał przeciw antygenom polisacharydowym [8]. Pacjenci od dzieciństwa są leczeni z powodu zakażeń (ropne zapalenie ucha środkowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, za-

palenie płuc, zakażenia grzybicze i oportunistyczne). Infekcje bakteryjne i wirusowe mogą także dotyczyć skóry. Charakterystyczne dla tego zespołu zmiany skórne mogą się pojawiać już w okresie niemowlęcym, dotyczą całej skóry lub tylko części dystalnych kończyn. U starszych dzieci typowo są zlokalizowane na ramionach, w okolicy nadgarstków i szyi oraz w dołach podkolanowych. W przypadkach, gdy rozległym zmianom skórnym towarzyszy świąd, często dochodzi do mechanicznego uszkodzenia skóry i rozwoju zakażeń, przeważnie bakteryjnych. W skrajnych przypadkach uszkodzenie dużych obszarów prowadzi do utraty ciepła i trudności w utrzymaniu stałej temperatury ciała [9].

Oprócz zaburzeń odporności w zespole WAS często obserwowane są zmiany z kręgu chorób autoimmunologicznych. Spośród najczęściej występujących wymienia się: zapalenia naczyń, niedokrwistość hemolityczną (obecne są przeciwciała przeciw erytrocytom), małopłytkowość na tle autoimmunologicznym, zapalenie jelit, kłębuszkowe zapalenie nerek. Przebieg tych schorzeń jest różny; mogą wystąpić w postaci epizodu albo towarzyszyć choremu przez większość życia. Do niewydolności nerek najczęściej dochodzi na tle rozwijającej się nefropatii IgA z towarzyszącym zespołem nerczycowym [10]. Za przyczynę rozwoju nefropatii IgA uważa się nawracające infekcje, stale podwyższone stężenie tej immunoglobuliny oraz krążące kompleksy immunologiczne zawierające IgA [7]. Opisywano przypadki chorych, którzy byli poddani przeszczepieniu nerki. W 2 przypadkach przeszczepienie było udane, jeden z chorych wymagał intensywnego leczenia steroidami z uwagi na ostre odrzucanie [11]. W piśmiennictwie istnieje natomiast opis przypadku chorego z zespołem WAS, który został poddany transplantacji nerki od dawcy spokrewnionego. Niestety, opisywany chory

▶▶W toku prowadzonej obserwacji doszło do gwałtownej progresji niewydolności nerek◀◀

▶▶Oprócz zaburzeń odporności w zespole WAS często obserwowane są zmiany z kręgu chorób autoimmunologicznych◀◀

Tabela 1. Skala punktowa zespołu WAS i trombocytopenii związanej z chromosomem X [8] (na podstawie [6])

Liczba punktów	Trombocytopenia	Eczema	Infekcje	Choroby autoimmunologiczne/chłoniaki
1	+	–	–	–
2	+	Przemijająca/o niewielkim nasileniu	Sporadyczne	–
3	+	Oporna na leczenie	Nawracające	–
4	+	Ciężka	Ciężkie	–
5	+	±	±	Obecne

zmarł z powodu chłoniaka o dużym stopniu złośliwości oraz licznych infekcji wirusowych i bakteryjnych. Autorzy tego artykułu zwrócili uwagę na bardzo duże ryzyko związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych u tych pacjentów i konieczność dokładnego rozważenia, czy ryzyko transplantacji nie przewyższy korzyści. Leki, których powinno się unikać, to azatiopryna (z uwagi na rozwój małopłytkowości) i globulina antytymocytarna [12]. Zaburzenia autoimmunologiczne oraz nawracające infekcje uważa się za czynniki, które mogą doprowadzić do powstania tętniaków aorty — jak u opisywanego chorego. W pracy Pellieri wsp. [13] przedstawiono 5 przypadków na 38 dzieci z WAS, u których dokonano rozpoznania tętniaków aorty. Tylko jedno dziecko miało objawy w postaci silnego bólu zamostkowego. U pozostałej czwórki rozpoznania dokonano przypadkowo. U chorych z rozpoznaniem WAS opisywane zmiany najczęściej dotyczą średnich i małych naczyń (tętnice wieńcowe, nerkowe i wątrobowe) oraz dużych, takich jak aorta. Wnioski autorów koncentrowały się na konieczności uwzględnienia występowania tętniaków w diagnostyce u tych chorych [13].

Pacjenci z WAS nie są wolni od chorób nowotworowych; w piśmiennictwie opisuje się przede wszystkim te związane z limfocytami B, a więc chłoniaki i ostre białaczki. Pojawienie się tych schorzeń jest złym czynnikiem rokowniczym [9].

Podsumowując, rozpoznanie WAS należy rozważyć u każdego chłopca z objawami krwawienia i małopłytkością. Obraz płytek jest charakterystyczny, gdyż są one małe. Wraz z wiekiem pojawiają się inne objawy, które mogą pomóc w rozpoznaniu choroby. Stężenie przeciwciał jest niskie, a niektóre z nich są nieobecne. Dzieci nie wytwarzają odporności na podane szczepionki, szczególnie te przeciw *Streptococcus pneumoniae*. Wyniki testów skórnych w kierunku funkcji limfocytów T również są ujemne. Diagnostykę można potwierdzić, wykonując badanie genetyczne, które wykaze mutację genu *WASP* [14].

Leczenie WAS jest długie i żmudne. Z powodu zmian skórnych pacjenci powinni szczególnie dbać o nawilżanie skóry — poleca się kąpiele w różnego rodzaju środkach nawilżających oraz częste stosowanie specjalnych kre-

mów. Kąpiele nie powinny być długie i częste z uwagi na możliwość przesuszenia skóry i pogorszenia zmian. Okresowo można stosować maści steroidowe — z wyjątkiem tych najsilniej działających. Należy przy tym unikać ich stosowania na twarz. Z uwagi na upośledzenie odporności i częste infekcje niektórzy pacjenci powinni stale otrzymywać wlewy immunoglobulin, zwłaszcza osoby poddane splenektomii. Z powodu małopłytkowości może dochodzić do częstych krwawień i związanej z tym utraty żelaza. Wówczas konieczna jest jego suplementacja, a w przypadku krwawienia, na przykład do OUN — przetoczenie masy płytkowej. Pojawienie się chorób autoimmunologicznych wymaga stosowania leków immunosupresyjnych, które powodują dalsze pogłębienie dysfunkcji układu immunologicznego — można wówczas zastosować dożylny wlew immunoglobulin. Podawanie domięśniowe jest niewskazane z uwagi na możliwość krwawienia. Dzieci nie mogą być szczepione szczepionkami zawierającymi żywe formy. Typowe choroby wirusowe, takie jak ospa, powinny być leczone lekami antywirusowymi oraz immunoglobulinami [9]. Jediną metodą leczenia przyczynowego jest transplantacja szpiku lub przeszczepienie komórek macierzystych. Dlatego w momencie postawienia diagnozy należy poszukiwać dawcy zgodnego w układzie HLA. Wyniki przeszczepienia szpiku od dawcy spokrewnionego identycznego z biorcą w układzie HLA są bardzo dobre — odsetek wyleczeń sięga 80–90%. Najlepszym okresem do wykonania transplantacji jest wiek biorcy wynoszący 5–6 lat. Efekty przeszczepień wykonanych w późniejszym okresie nie są już tak dobre. Pacjent musi być przygotowany do zabiegu lekami immunosupresyjnymi i naświetlaniem całego ciała. Mimo defektu systemu odpornościowego u chorych obecne są limfocyty T, które mogą wywołać odrzucanie przeszczepionej tkanki. Jeżeli nie ma możliwości znalezienia odpowiedniego dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego, innym rozwiązaniem może być terapia za pomocą komórek macierzystych. Efekt, jaki można uzyskać, to korekcja liczby płytek [15]. Przeszczepienie rozważa się u najcięższych chorych. Jeśli WAS przebiega tylko z małopłytkością, która jest dobrze kontrolowana i nie powoduje poważnych objawów, stosuje się raczej leczenie zachowawcze.

STRESZCZENIE

Zespół Wiskotta-Aldricha (WAS) jest rzadką chorobą dziedziczną recesywnie, sprzężoną z chromosomem X. Zaburzenie dotyczy genu dla białka o tej samej nazwie (WASP), którego ekspresja ujawnia się w komórkach krwiotwórczych. Efektem są zaburzenia odporności z towarzyszącą trombocytopenią. Zaprezentowano opis przypadku pacjenta, u którego podejrzewano WAS. U opisywanego chorego już w dzieciństwie występo-

wały nawracające infekcje bakteryjne, postępująca małopłytkowość i niewydolność nerek. Na ostateczny niekorzystny przebieg choroby i zgon chorego wpłynęło powikłanie w postaci tętniaka rozwarstwiającego aorty. Autorzy zwracają uwagę na konieczność poszukiwania przyczyn niewyjaśnionej małopłytkowości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 4, 311–315

Słowa kluczowe: zespół Wiskotta-Aldricha, niewydolność nerek, małopłytkowość

Piśmiennictwo

1. Wiskott A. Familiärer angeborener Morbus Werlhofii? *Msch. Kinderheilk* 1937; 68: 212–216.
2. Villa A., Notarangelo L., Macchi P. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat. Genet.* 1995; 9: 414–417.
3. Bouma G., Burns S.O., Thrasher A.J. Wiskott-Aldrich syndrome: immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology* 2009; 214: 778–790.
4. Park J.K., Rosenstein Y.I., Remold-O'Donnell E. Enhancement of T-cell activation by the CD43 molecule whose expression is defective in Wiskott-Aldrich syndrome. *Nature* 1991; 350: 706–709.
5. Standen G.R. Wiskott-Aldrich syndrome: a multidisciplinary disease. *J. Clin. Pathol.* 1991; 44: 979–982.
6. Imai K., Morio T., Zhu Y. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456–464.
7. Blaese R.M., Strber W., Levy A.L. Hyper catabolism of IgG, IgA, IgM and albumin in the Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 2331–2338.
8. Ochs H.D., Slichter L.A., Harker i wsp. The Wiskott-Aldrich syndrome studies of lymphocytes, granulocytes and platelets. *Blood* 1980; 55: 243–252.
9. Hitzing H.W., Truniger B. Wiskott-Aldrich syndrome — a truly interdisciplinary problem. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 2093–2095.
10. Lasseur C., Allen A.C., Deminiere C. Henoch-Schonlein purpura with immunoglobulin. A nephropathy in a Wiskott-Aldrich syndrome carrier. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 285–287.
11. Webb M.C., Andrews P.A., Koffman C.G. Renal transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome. *Transplantation* 1993; 56: 1585.
12. Fischer A., Haddad E., Jabado N., Casanova J.L. Stem cell transplantation for immunodeficiency. *Springer Semin. Immunopathol.* 1998; 19: 479–492.
13. Pellier I., Girod S.D., Loisel D. Occurrence of aortic aneurysm in 5 cases of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 498–504.
14. Sandrock K., Zieger B. Current strategies in diagnosis of inherited storage pool defects. *Transfus. Med. Hemother.* 2010; 37: 248–258.
15. Fischer A., Binet I., Oertli D., Bock A., Thiel G. Outcome of renal transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 10: 2077–2079.
16. DeSanto N.G., Sessa A., Capodicasa G. IgA glomerulonephritis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Child Nephrol. Urol.* 1988/89; 9: 118–120.