



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

SINDROMUL WISKOTT - ALDRICH

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publicarea acestei broşuri a fost posibilă datorită unui generos grant educațional din partea CSL Behring



SINDROMUL WISKOTT - ALDRICH

Această broșură se adresează pacienților și familiilor acestora,
și nu înlocuiește recomandările medicului imunolog



ALTE BROȘURI LA DISPOZIȚIA DUMNEAVOASTRĂ:

- .IMUNODEFICIENȚA COMUNĂ VARIABILĂ
- .BOALA GRANULOMATOASĂ CRONICĂ
- .SINDROMUL DE HIPER IgM
- .AGAMAGLOBULINEMIA X- LINKATĂ
- .IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ

Prima editie (2008) Grafic Project si printare Graphic Project & Printing: TIP, ALA snc (Italia) www.tipolito-ala.it
Doua editie (2014) Graphic Project modernizare: luisbordalo.com (Portugalia)



SINDROMUL WISKOTT - ALDRICH

Sindromul Wiskott-Aldrich este o imunodeficiență primară care implică ambele limfocite T și B . În plus, celulele sanguine care ajută în controlul sângerării, numite trombocite sau plachete, sunt și ele afectate. Forma clasică a sindromului Wiskott-Aldrich are un tablou caracteristic care include o tendință crescută la sângerare ca urmare a numărului redus de trombocite, infecții recurente bacteriene, virale sau fungice și eczeme ale pielii. Prin identificarea genei responsabile pentru această boală, se pot recunoaște și formele ușoare de boală exprimate numai prin anumite simptome prezentate mai sus.

DEFINIȚIE

În 1937 Dr. Wiskott a descris trei frați cu număr scăzut de trombocite (trombocitopenie), diaree cu striuri de sânge , eczemă și infecții otice recurente. Șaptesprezece ani mai târziu, în 1954, Dr. Aldrich a demonstrat că acest sindrom se transmite recesiv X-linkat. În anii 1950 și 1960 a fost stabilit tabloul clinic al acestei imunodeficiențe iar sindromul Wiskott-Aldrich a fost adăugat pe lista cu imunodeficiențe primare. Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o imunodeficiență primară în care sunt afectate ambele limfocite T și B. Celulele responsabile de controlul sângerării, numite trombocite, sunt de asemenea sever afectate.

În forma sa clasică WAS are un tablou caracteristic ce include:

1. Tendință crescută la sângerare cauzată de reducerea semnificativă a numărului de trombocite.
2. Infecții recurente cu bacterii, virusuri și fungi.
3. Eczeme ale pielii

Sindromul Wiskott - Aldrich

În plus, urmărirea pe termen lung a relevat o incidență crescută a tumorilor maligne, incluzând limfoame și leucemii și o incidență crescută a unei mari varietăți de boli autoimune la mulți dintre pacienții cu WAS .

WAS este determinat de mutații la nivelul genei care produce o proteină numită Proteina Sindromului Wiskott-Aldrich (WASP). Gena WASP este localizată pe brațul scurt al cromozomului X . Majoritatea acestor mutații sunt “unice”. Aceasta înseamnă că aproape fiecare familie are mutația sa caracteristică a genei WASP. Dacă mutația este severă și interferează aproape complet cu abilitatea genei de a produce proteina WASP, pacientul are forma clasică, cea mai severă de WAS. În contrast, dacă proteina WAS se produce totuși într-o anumită cantitate, pacienții vor avea o formă mai blândă de boală.

PREZENTARE CLINICĂ

Prezentarea clinică a WAS variază de la pacient la pacient. Anumiți pacienți prezintă toate cele trei manifestări clasice, incluzând scăderea numărului de trombocite cu sângerare, imunodeficiență cu infecții și eczemă. Alți pacienți prezintă doar scăderea numărului de trombocite (trombocitopenie) și sângerare. În trecut pacienții care aveau doar scăderea numărului de trombocite erau diagnosticați ca având o boală diferită numită trombocitopenie X-linkată (XLT). După identificarea genei WAS s-a realizat că ambele boli, adică WAS și trombocitopenia X-linkată sunt produse prin mutații ale aceleiași gene și de aceea există forme clinice diferite ale aceleiași boli. Primele manifestări clinice ale WAS pot să apară curând după naștere sau să se dezvolte în primul an de viață. Aceste prime semne clinice sunt reprezentate de oricare manifestare din triada

clinică clasică incluzând sângerările din cauza numărului mic de trombocite, rash cutanat pruriginos și descuamativ sau eczemă și / sau infecții datorate imunodeficienței.

TENDINȚA LA SÂNGERARE

Numărul scăzut de trombocite (trombocitopenie) cu un diametru mic reprezintă caracteristica esențială a tuturor pacienților cu WAS. Deoarece WAS este singura boală în care se întâlnesc trombocite mici, evidențierea lor este un test util pentru diagnosticul acestei boli. Sângerările la nivelul pielii, cauzate de trombocitopenie, pot produce pete mici roșii sau violacee numite peteșii sau mai mari, constituind echimozele. Băieții afectați pot prezenta scaune cu striuri de sânge (în special în perioada de sugar), sângerări gingivale și nazale prelungite. Hemoragia intracraniană este o complicație primejdioasă și unii medici recomandă pentru sugarii cu un număr foarte mic de trombocite (< 15.000) purtarea unei căști în vederea protejării capului de traumatisme, până când numărul de trombocite crește datorită tratamentului administrat.

INFECȚIILE

Datorită unui deficit profund al funcției limfocitelor T și B, infecțiile sunt frecvente în forma clasică de WAS și pot implica toate tipurile de microorganisme. Aceste infecții sunt localizate la nivelul tractului respirator superior și inferior precum otita medie, sinuzita și pneumonia. Infecțiile mai severe precum septicemia (infecția sângelui), meningita și infecțiile virale severe sunt mai puțin întâlnite. Foarte rar pacienții cu WAS clasic pot dezvolta pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* (carinii). Și pielea se

Sindromul Wiskott - Aldrich

poate infecta cu variate bacterii ca rezultat al gratajului intens de la nivelul zonelor cu eczemă. De asemenea o infecție virală a pielii numită molluscum contagiosum se poate întâlni frecvent în WAS.

ECZEMA

Eczema este frecvent întâlnită la pacienții cu WAS clasic. La sugari, eczema se poate prezenta ca dermatită severă de scutec sau poate fi generalizată, la nivelul corpului și / sau extremităților. La băieții mai mari eczema poate fi localizată la nivelul plicilor din regiunea anterioară a cotului, incheieturii mâinii, gâtului și în regiunea posterioară a genunchilor sau poate cuprinde toată pielea. Deoarece eczema este extrem de pruriginoasă , băieții afectați se scarpină până sângerează, chiar și în timpul somnului. În cazuri extreme eczema poate determina o inflamație a pielii atât de intensă încât băieții „radiază” căldură în mediul înconjurător și au dificultăți în menținerea unei temperaturi normale a corpului. La unii pacienți eczema poate fi ușoară sau chiar lipsește.

MANIFESTĂRILE AUTOIMUNE

O problemă frecvent observată la sugarii ca și la adulții cu WAS este incidența ridicată a simptomelor “autoimune – like”. Cuvântul “autoimun” descrie condițiile care sunt rezultatul dereglării sistemului imun ce reacționează împotriva unei părți a propriului corp. Printre cele mai frecvente manifestări autoimune observate la pacienții cu WAS este un tip de inflamație a vaselor sanguine (vasculită) asociat cu febră și rash cutanat al

extremităților - uneori agravat de exercițiul fizic. O altă boală autoimună este anemia produsă de anticorpii care distrug propriile globule roșii ale pacientului (anemie hemolitică). Scăderea numărului de trombocite poate fi accentuată prin autoimunitate ca urmare a producerii de anticorpi care distrug trombocitele rămase (numită PTI sau purpură trombocitopenică idopatică). Anumiți pacienți prezintă o boală generalizată caracterizată prin febră înaltă în absența infecției, asociată cu tumefacții articulare, ganglionare, inflamație renală și simptome digestive precum diareea. Inflamația anumitor vase de sânge (vasculite) din mușchi, inimă, creier sau alte organe interne pot să apară ocazional și determină o paletă largă de simptome. Aceste manifestări autoimune pot dura numai câteva zile sau pot apărea periodic de-a lungul a multor ani și pot fi dificil de tratat.

MALIGNITĂȚILE

Malignitățile (cancerul) pot să apară în copilărie, în adolescență sau la adulții cu WAS. Majoritatea acestor malignități implică limfocitele B, rezultând limfoame sau leucemie.

DIAGNOSTIC

Datorită spectrului mare de manifestări, diagnosticul Sindromului Wiskott – Aldrich (WAS) trebuie luat în considerare la orice băiat care prezintă sângerări și echimoze neobișnuite, trombocitopenie congenitală sau cu debut precoce și trombocite mici. Trombocitele cu anomalii caracteristice, număr scăzut și talia mică, sunt aproape întodeauna prezente în

Sindromul Wiskott - Aldrich

sângele de cordon ombilical la nou- născut. Cel mai simplu și util test pentru diagnosticul WAS este numărătoarea trombocitelor și determinarea cu atenție a dimensiunii acestora. Trombocitele din WAS sunt în mod semnificativ mai mici decât trombocitele normale. La copiii mai mari de 2 ani, se pot identifica o varietate de anomalii imunologice utile în susținerea diagnosticului. Anumite tipuri de anticorpi din ser sunt în mod caracteristic scăzuți sau absenți la băieții cu WAS. Ei au în mod frecvent nivele scăzute de anticorpi față de antigenele grupelor de sânge (izohemaglutinine; anticorpi împotriva tipurilor A sau B de globule roșii) și nu reușesc să producă anticorpi împotriva anumitor vaccinuri care conțin polizaharide sau zaharuri complexe cum sunt vaccinurile împotriva Streptococcus pneumonie (Pneumovax). Testele cutanate care evidențiază funcția limfocitelor T pot fi negative iar testele de laborator pentru funcția limfocitelor T pot fi anormale. Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea scăderii sau absenței proteinei WAS în celulele sanguine sau prin prezența unei mutații la nivelul genei WASP. Aceste teste se efectuează în câteva laboratoare specializate și necesită sânge sau alte fragmente tisulare.

MODUL DE TRANSMITERE

WAS se transmite recesiv X-linkat. Numai băieții sunt afectați de această boală. Deoarece este o boală ereditară transmisă recesiv X-linkat, pot exista frați sau unchi materni (fratele mamei pacientului) cu boală similară. Este posibil ca istoricul întregii familii să fie negativ din cauza dimensiunii mici a familiei sau apariției unei noi mutații. Este cunoscut faptul că la aproape o treime dintre pacienții diagnosticați cu WAS boala este consecința unei noi mutații produsă în timpul concepției. Dacă într-o familie dată se cunoaște precis mutația genei WASP, este posibilă

efectuarea diagnosticului prenatal pe celulele obținute prin amniocenteză sau biopsie de vilozități corionice.

TRATAMENT

Toți copiii cu boală cronică severă necesită suportul părinților și familiei. Necesitățile părinților cu băieți suferind de WAS și deciziile pe care ei trebuie să le ia pot fi copleșitoare. Progresele înregistrate în nutriție și terapia anti- microbiană, utilizarea profilactică a substituției cu imunoglobuline și transplantul medular au ameliorat semnificativ prognosticul de viață al pacienților cu WAS. Datorită pierderii crescute de sânge, anemia prin deficit de fier este frecvent întâlnită și deseori reclamă suplimentarea fierului.

Prezența simptomelor de infecție impune efectuarea de teste specifice în vederea identificării etiologiei bacteriene, virale sau fungice, necesară pentru alegerea celui mai eficient tratament antimicrobian. Deoarece pacienții cu WAS au un răspuns anticorpnic anormal la vaccinuri și la diferite microorganisme, profilaxia infecțiilor prin substituție cu imunoglobuline este indicată pacienților care suferă de infecții bacteriene frecvente. Trebuie reținut faptul că, dacă pacientul are un număr redus de trombocite, mulți specialiști vor recomanda administrarea intravenoasă de imunoglobuline deoarece injecțiile administrate subcutan pot produce sângerări cutanate superficiale și profunde. Substituția cu imunoglobuline este în mod particular importantă la pacientul splenectomizat.

Eczema poate fi severă și persistentă, necesitând îngrijire constantă. Îmbăiatul excesiv trebuie evitat deoarece poate produce uscarea pielii și agravarea eczemei. Uleiurile de baie trebuie folosite în timpul îmbăierii

Sindromul Wiskott - Aldrich

iar apoi se recomandă aplicarea de mai multe ori pe zi de creme emoliente, pe zonele uscate ale pielii sau pe cele cu eczemă. Cremele cu corticoizi aplicate pe zonele cu inflamație cronică sunt adesea folositoare, dar utilizarea lor excesivă trebuie evitată. Nu trebuie aplicate pe față cremele cu corticosteroizi puternici ca de exemplu steroizii florinati. Dacă consumul anumitor alimente agravează eczema și dacă se cunoaște că pacientul prezintă alergii alimentare trebuie ca alimentele răspunzătoare să fie excluse din alimentație.

Transfuzia de trombocite este indicată dacă numărul de trombocite este foarte mic sau pacientul sângerează. De exemplu, dacă o sângerare serioasă nu poate fi oprită prin măsuri conservatoare, se recomandă efectuarea de transfuzie trombocitară. Hemoragiile intracraniene necesită administrarea urgentă de trombocite. Îndepărtarea chirurgicală a splinei (un organ limfoid abdominal care "filtrează sângele") a fost utilizată la pacienții cu WAS și a reușit să corecteze numărul scăzut de trombocite sau trombocitopenia în peste 90% din cazuri. Splenectomia nu vindecă alte manifestări ale WAS și trebuie utilizată numai la pacienții cu trombocitopenie severă, necontrolabilă prin alte metode. Administrarea de doze mari de imunoglobulină după splenectomie poate crește considerabil numărul trombocitelor la băieții cu WAS. Splenectomia crește succesibilitatea pacienților cu WAS pentru anumite infecții, în special septicemie și meningită, cauzate de bacterii incapsulate cum sunt Streptococcus pneumoniae ori H. influenzae. Dacă s-a apelat la splenectomie, este imperativ necesară profilaxia antibiotică și posibil, substituția cu imunoglobulină, potențial pentru tot restul vieții, în vederea prevenirii infecțiilor severe.

Manifestările autoimune ale bolii pot necesita tratament cu medicație care realizează supresia sistemului imun al pacientului. Doze mari de

imunoglobulină și corticosteroizi sistemici pot corecta aceste probleme dar este important ca dozele steroizilor să fie reduse, cât de rapid cu putință, la cel mai mic nivel la care simptomele sunt controlate.

Asemenea tuturor copiilor cu imunodeficiențe primare care afectează limfocitele T și / sau limfocitele B, băieții cu WAS, nu trebuie să primească vaccinuri cu virusuri vii atâta timp cât există posibilitatea ca acestea să producă boală. Complicațiile varicelei pot fi prevenite printr-un tratament precoce, imediat după expunere, cu droguri antivirale, doze mari de imunoglobulină sau ser hiper-imun pentru Herpes Zoster.

Singurul tratament curativ permanent pentru WAS este transplantul medular sau transplanatul de celule stem din sângele de cordon iar căutarea unui donator identic HLA, trebuie luată în considerare cât mai repede după ce diagnosticul de WAS a fost stabilit. Deoarece pacienții cu WAS mai au o funcție reziduală a limfocitelor T, în ciuda imunodeficienței lor, este necesară utilizarea de medicamente imunosupresoare și / sau iradiere totală a corpului în vederea condiționării (pregătirii) pacientului înainte de transplant. Dacă băiatul afectat are frați sănătoși din aceeași părinți, întreaga familie trebuie să fie testată pentru a se identifica un eventual donator înrudit și HLA identic. Rezultatele transplantului medular de la donator înrudit și HLA identic în WAS sunt excelente, cu o rată de succes (vindecare) de 80-90%. Transplantul medular este tratamentul de elecție pentru băieții cu semne clinice semnificative pentru WAS. Decizia de a realiza un transplant medular de la un donator înrudit și HLA compatibil la pacienții cu forme clinice mai ușoare, cum este trombocitopenia izolată, este mult mai dificilă și trebuie discutată cu un imunolog cu experiență. Rezultatele transplantului medular de la donator neînrudit și identic HLA (MUD) s-au îmbunătățit substanțial în ultimele două decenii.

Sindromul Wiskott - Aldrich

Transplantul medular de la donator neînrudit și complet compatibil HLA oferă astăzi rezultate similare celui înrudit și compatibil, dacă este realizat înainte de vârsta de 5-6 ani și înainte de a avea complicații importante cum sunt infecțiile virale sau cancerul. Rata de succes a transplantului medular de la donator neînrudit și compatibil scade cu vârsta, făcând dificilă decizia transplantului la adolescenții sau adulții cu WAS. Celulele stem din cordonul ombilical, complet sau parțial identice au fost utilizate cu succes pentru reconstituirea sistemului imun și corectarea anomaliilor trombocitare la câțiva pacienți cu WAS și poate fi luată în considerare în cazul în care nu este disponibil un donator compatibil și înrudit sau neînrudit. Spre deosebire de rezultatele excelente ale transplantului compatibil HLA, transplantul medular haploidentic (de la unul dintre părinți ca donator) oferă rezultate mai slabe.



PROGNOSTIC

Cu trei decenii în urmă Sindromul Wiskott-Aldrich clasic era una dintre cele mai severe imunodeficiențe primare, cu o speranță de viață de doar 2-3 ani. Deși rămâne în continuare o boală serioasă în care pot să apară complicații amenințătoare de viață, majoritatea băieților afectați ajung la pubertate și vârsta de adult, având o viață productivă și își întemeiază propriile familii. Cei mai în vârstă pacienți transplantați medular au peste 20 – 30 de ani și par să fie vindecați , fără a dezvolta cancer sau boli autoimune.

Organizația globală care luptă pentru ameliorarea calitatii vietii pacientilor cu imunodeficiențe primare.

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI este o organizație caritabilă din UK, număr de înregistrare 1058005



www.arpid.ro

octapharma

Versiunea in limba romana a fost realizata cu sprijinul Octapharma.



Copyright © 2007 de către Fundația pentru Imunodeficiențe, USA
Ghidul pacientului & familiei sale cu imunodeficiențe primare, din care acest material este autorizat, a fost conceput de către Fundația pentru Imunodeficiențe și susținut de către Baxter Healthcare Corporation