



IPOPI

**INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES**

WISKOTT-ALDRICH'I SÜNDROOM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Publikatsioon oli võimalik tänu CSL Behring üldisele koolitusgrantile



WISKOTT-ALDRICH'I SÜNDROOM

See brošüür on ette nähtud patsientidele ja nende perekondadele ja ei asenda kliinilise immunoloogi nõuandeid.



TEISED BROSÜÜRID:

.ÜLDINE VARIAABEL IMMUUNPUUDULIKKUS

.KROONILINE GRANULOMATOOSTÕBI

.HÜPER IgM SÜNDROOM

.X-LIITELINE AGAMMAGLOBULINEEMIA

.RASKE KOMBINEERITUD IMMUUNPUUDULIKKUS

Graphic Project & Printing: TIP ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it



WISKOTT-ALDRICH'I SÜNDROOM

Wiskott-Aldrich'i sündroom on primaarse immuunpuudulikkuse haigus, mis haarab nii T kui ka B lümfotsüüte ja lisaks vererakke, mis aitavad kontrollida veritsemisi ja mida nimetatakse trombotsüütideks. Wiskott-Aldrich'i sündroomi klassikalise vormi puhul esineb kalduvus veritsemistele trombotsüütide langenud hulga tõttu, retsidiveeruvad bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid ja nahaekseem. Pärast geeni kindlakstegemist, mis on seotud selle häirega, leiti haiguse kergemad vormid, mille puhul esineb ainult osa ülaltoodud sümptomitest.

DEFINITSIOON

1937 aastal kirjeldas dr Wiskott kolme venda trombotsüütide madala hulga (trombotsütopeenia), verise kõhulahtisusega, ekseemi ja korduvate kõrvapõletikega. 17 aastat hiljem 1954 aastal tegi dr Aldrich kindlaks, et see sündroom pärandub X-liiteliselt retsessiivselt. 1950-1960-ndatel aastatel kirjeldati nimetatud immuunpuudulikkust ja Wiskott-Aldrich'i sündroomi liigitati primaarse immuunpuudulikkuse rühma. Wiskott-Aldrich'i sündroom (WAS) on primaarne immuunpuudulikkus, mis haarab nii T kui ka B lümfotsüüte. Vererakud, mis kontrollivad veritsemist – trombotsüüdid - on ka oluliselt kahjustatud.

Klassikalise vormi puhul on iseloomulikud haigustunnused järgmised:

1. Suurenenud kalduvus veritsemisele, põhjustatud oluliselt langenud trombotsüütide hulgast.
2. Korduvad bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid.
3. Nahaekseem.

Lisaks sellele WAS patsientide pikaajasel jälgimisel leiti, et neil esinevad sagedamini pahaloomulised kasvaja, kaasaarvatud lümfoom ja leukeemia, ja mitmed autoimmuunsed haigused.

Wiskott-Aldrich'i Sündroom

WAS on põhjustatud mutatsioonidest (või vigadest) geenis, mis kodeerib valgu produtseerimist, mida nimetatakse selle häire kirjeldajate auks Wiskott-Aldrich'i sündroomi proteiin (WASP). WASP geen paikneb X kromosoomi lühikesel õlal. Enamus neist mutatsioonidest on „unikaalsed“. See tähendab, et peaaegu igal perekonnal on oma iseloomulik WASP geeni mutatsioon. Kui mutatsioon on ulatuslik ja häirib peaaegu täielikult geeni võimet produtseerida WAS proteiini, siis esineb patsiendil klassikaline väljendunud Wiskott-Aldrich'i sündroom. Seevastu juhtudel, kui on muteerunud WAS proteiini vähene produktsioon, võib esineda häire kergem vorm.

KLIINILISED TUNNUSED

Wiskott-Aldrich'i sündroomi kliinilised sümptomid on varieeruvad patsientidel. Mõnel patsiendil esinevad kõik 3 iseloomulikku haigustunnust: trombotsüütide madal tase ja veritsemised, immuunpuudulikkus infektsioonidega ja ekseem. Mõnel patsiendil esineb ainult madal trombotsüütide tase (trombotsütopeenia) ja veritsemised. Viimastel aastatel on selgitatud, et haigetel madala trombotsüütide tasemega võib olla teine haigus – X-liiteline trombotsütopeenia (XLT). Pärast WAS geeni kindlakstegemist selgus, et nii Wiskott-Aldrich'i sündroom kui ka X-liiteline trombotsütopeenia on põhjustatud sama geeni mutatsioonist ja on seega sama häire kaks erinevat kliinilist vormi. WAS esimesed kliinilised sümptomid võivad ilmneda kohe pärast sündi või areneda esimese eluaasta vältel. Need varajased kliinilised tunnused on seotud kas ühe või kõigi klassikalise triaadi sümptomitega, kaasa arvatud veritsemine trombotsüütide madala taseme tõttu, sügelev ja soomuseline nahalööve ja ekseem ja/või infektsioonid immuunpuudulikkuse tõttu.

KALDUVUS VERITSEMISELE

Trombotsüütide madal tase (trombotsütopeenia), seejuures väikese suurusega trombotsüüdid, on üks iseloomulikumaid tunnuseid kõigil patsientidel WAS-ga. Kuna WAS on ainuke häire, mille puhul leitakse väikesed trombotsüüdid, siis nende esinemine on oluline diagnostiline haiguse sümptom. Veritsemised nahas trombotsütopeenia tõttu võivad põhjustada nõelapea suurusi sinakas-punaseid täppe, nimetatakse petehhiad, või nad võivad olla suuremad ja meenutavad muljumisi. Haigetel poistel võivad olla ka verised sooleeritised (eriti lapseas), veritsevad igemed ja pikaaegsed ninaverejooksud. Ajuhemorraagiad on raske komplikatsioon ja mõned arstid soovivad, et lapsed väga madala trombotsüütide tasemega (< 15000) kannaksid kiivrit peavigastuste kaitseks seni, kuni ravi tulemusena tõuseb trombotsüütide hulk.

INFEKTSIOONID

T ja B lümfotsüütide funktsiooni olulise languse tõttu on infektsioonid tavalised klassikalise WAS vormi puhul ja võivad haarata mikroorganismide kõiki klasse. Need infektsioonid võivad olla ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonid, nagu keskkõrvapõletik, sinusiit ja kopsupõletik. Raskemad infektsioonid nagu sepsis (vere infektsioon või „veremürgitus“), meningiit ja raske viirusinfektsioon on harvemad. Harva võib patsientidel klassikalise Wiskott-Aldrich'i sündroomiga olla kopsupõletiku tekitajaks Pneumocystis jiruveci (carinii). Nahk võib ka infitseeruda erinevate bakterite poolt kriimustuste tõttu, mida põhjustab ekseemiga haaratud piirkondade intensiivne kratsimine sügelemise tõttu. Naha viirusinfektsioonid – molluscum contagiosum – on ka tavalised WAS-i puhul.

EKSEEM

Ekseem esineb tavaliselt patsientidel klassikalise Wiskott-Aldrich'i sündroomiga. Lastel võib ekseem sarnaneda piimaraigiga, esineda väljendunud mäghmelööbena või generaliseeruda, haarates keha ja/või jäsemed. Vanematel poistel piirdub ekseem enamasti nahavoltidega küünarliigese eesosas, randme ja kaela ümber ja põlveõnnaldes või ekseem haarab väiksema või suurema nahapinna. Kuna ekseem sügeleb tugevasti, siis ekseemiga poisid kratsivad naha sageli verele, isegi magades. Äärmisel juhul võib ekseem põhjustada sellise punetava nahapõletiku, et poisid nagu kiirgavad kuumust ja raske on saavutada neil normaalne kehatemperatuur. Samas võib mõnel patsiendil ekseem puududa või olla kerge vorm.

AUTOIMMUUNSED HAIGUSTUNNUSED

Wiskott-Aldrich'i sündroomiga lastel ja täiskasvanutel esinevad sageli „autoimmuunsuse-taolised“ sümptomid. Termin „autoimmuunsus“ tähendab seisundit, mille puhul immuunsüsteemi düsregulatsiooni tõttu on reaktsioon osaliselt patsiendi enda kudede vastu. Kõige sagedamini esinevaks autoimmuunseks haiguseks on veresoonte põletik (vaskuliit), mille puhul esinevad palavik ja nahalööve jäsemetel – mõnikord ägeneb füüsilise pingutuse tagajärjel. Sage autoimmuunne häire on ka aneemia, mille põhjuseks on antikehad, mis hävitavad patsiendi enda punaliblesid (hemolüütiline aneemia). Trombotsütide väike hulk võib veelgi väheneda autoimmuunsuse tõttu, mille puhul patsiendil moodustuvad antikehad,



mis ründavad patsiendi väheseid olemasolevaid trombotsüüte (nimeatakse ITP e idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur). Mõnel haigel on rohkem generaliseerunud häire, mille puhul võib olla kõrge palavik infektsiooni puudumisel, samuti liigeste turse, lümfisõlmede valulikkus, neerupõletik ja mao-sooletrakti sümptomid, nagu kõhulahtisus. Mõnikord tekib arterite põletik (vaskuliit) lihastes, südames, ajus või teistes siseorganites ja põhjustab erinevaid sümptome. Need autoimmuunsed episoodid võivad kesta ainult mõne päeva või ilmnedu lainetena mitme aasta tagant ja neid on keeruline ravida.

PAHALOOMULISED KASVAJAD

Wiskott-Aldrich'i sündroomi puhul võivad ilmnedu pahaloomulised kasvaja lastel, noorukitel ja täiskasvanutel. Enamus neist pahaloomulistest kasvajatest haarab B lümfotsüüte, põhjustades lümfoomi või leukeemia.

DIAGNOOSIMINE

Wiskott-Aldrich'i sündroomi sümptomeid on erinevaid, kuid selle sündroomiga peab arvestama, kui poisil on ebatavalised veritsemised ja muljumised, kongenitaalne või varase algusega trombotsütopeenia ja väikese suurusega trombotsüüdid. Iseloomulikud trombotsüütide muutused – vähene hulk ja väike suurus – esineb peaaegu alati juba vast-sündinu nabaväädi veres. Kõige lihtsam ja kasulik test Wiskott-Aldrich'i sündroomi diagnoosimiseks on määrata trombotsüütide hulk veres ja mõõta hoolikalt trombotsüütide suurus. WAS trombotsüüdid on tunduvalt



Wiskott-Aldrich'i Sündroom

väiksemad kui normaalsed trombotsüüdid. Vanematel lastel, üle 2-aastastel võivad ilmned ka teised immunoloogilised häired, mis kinnitavad diagnoosi. Wiskott-Aldrich'i sündroomiga poistele on iseloomulik teatud tüüpi antikehade puudumine või madal tase. Enamasti on neil antikehade madal tase veregrupi antigeenide vastu (isohemaglutiniinid s o antikehad A või B tüüpi punaliblede vastu) ja nad ei ole võimelised moodustama antikehi teatud vaktsiinide vastu, mis sisaldavad polüsahhariide või kompleksseid suhkruid, nagu Streptococcus pneumonia vaktsiin (pneumovax). Nahatestid T lümfotsüütide funktsiooni määramiseks võivad anda negatiivse tulemuse ja ka laboratoorsed testid näitavad T lümfotsüütide funktsiooni puudulikkust. Diagnoosi kinnitab WAS proteiini langus või puudumine vererakkudes või mutatsiooni esinemine WASP geenis. Neid teste tehakse spetsiaalsetes laborites ja nõuavad teostamiseks patsiendi verd või muud kude.

PÄRILIKKUS

Wiskott-Aldrich'i sündroom pärandub X-liiteliselt retsessiivselt. See haigus esineb ainult poistel. Kuna haigus kandub üle X-liiteliselt retsessiivselt, siis võib esineda ka vendadel või emapoolsetel onudel (patsiendi ema vendadel) sarnaseid haigusnähte. On ka võimalik, et perekonna anamnees on täiesti negatiivne haiguse suhtes, kuna perekond on väike või ilmneb uus mutatsioon. On leitud, et ligikaudu 1/3 diagnoositud WAS patsientidest esineb uus mutatsioon. Kui täpne mutatsioon perekonnas on teada, siis on võimalik läbi viia DNA diagnostikat enne sündi amniotsenteesil saadud rakkudel või koorionihattude proovis.

RAVI

Kõik lapsed kroonilise haigusega vajavad vanemate ja perekonna toetust. Nõuded Wiskott-Aldrich'i sündroomiga poiste vanematele ja otsused, mida nad peavad tegema, võivad olla masendavad. Edusammud toitumises ja mikroobivastases ravis, immuunglobuliinide asendusravi kasutamine ja luuüdi transplantatsioon on tunduvalt parandanud WAS patsientide elulemust. Suurenenud verekaotuse tõttu on tavaline rauavaegusaneemia ja sageli on vajalik raua asendamine.

Kui esinevad infektsiooni tunnused, siis on vajalik põhjalik uurimine bakteriaalsete, viirus- ja seennakkuste suhtes, et määrata kõige efektiivsem antimikroobne ravi. Kuna patsientidel Wiskott-Aldrich'i sündroomiga on puudulik antikehade moodustumine vaktsiinide ja mikroorganismide suhtes, siis on näidustatud profülaktiline immuunglobuliinide asendusravi patsientidele, kellel esinevad korduvad bakteriaalsed infektsioonid. Tuleb täheldada, et kui patsiendil on trombotsüütide madal tase, siis enamus arste määrab intravenoosse immuunglobuliini ravi, kuna immuunglobuliini subkutaanne manustamine võib põhjustada veritsemisi nahas ja nahaaluses koes. Immuunglobuliinide asendusravi on eriti oluline, kui patsiendil on tehtud splenektoomia.

Ekseem võib olla raske ja püsiv, nõudes pidevat ravi. Liiga sagedast vannis või saunas käimist tuleb vältida, kuna sagedased veeprotseduurid põhjustavad naha kuivust ja halvendavad ekseemi kulgu. Vannis käies tuleb kasutada vanniõlisid ja pärast vanni niisutavat kreemi, samuti panna niisutavat kreemi mitu korda päevas kuiva või ekseemiga naha piirkonda. Steroidkreemid on hea toimega, kui neid panna kroonilise põletiku piirkonda õhukese kihina, aga vältida tuleb liigset kasutamist.



Wiskott-Aldrich'i Sündroom

Tugevatoimelisi steroidkreeme, näiteks fluorineeritud steroide, ei või kasutada näole. Kui mõned toidud mõjuvad halvasti ekseemile ja kui on teada kindel toiduallergia, siis tuleb püüda mitte kasutada neid toite.

Mõnikord võib kasutada trombotsüütide ülekannet madala trombotsüütide hulga ja veritsemiste raviks. Kui raskeid verejookse ei saa peatada konservatiivsel teel, siis on näidustatud trombotsüütide ülekanne. Ajuhemorraagia puhul on enamasti vajalik kohene trombotsüütide ülekanne. Põrna (lümfoidne organ kõhukoopas, mis „filtreerib verd“) kirurgilisel eemaldamisel Wiskott-Aldrich'i sündroomiga patsientidel on sel teel edukalt korrigeeritud trombotsüütide hulka ja trombotsütopeeniat üle 90% juhtudest. Splenektoomia ei ravi teisi WAS sümptome ja seda tuleb kasutada trombotsütoopenia raviks patsientidel eriti madala trombotsüütide hulgaga. Pärast põrna eemaldamist võib asendusravi immuunglobuliini suurte doosidega tõsta oluliselt trombotsüütide hulka poistel WAS-ga. Põrna eemaldamine suurendab WAS patsientidel vastuvõtlikkust teatud infektsioonidele, eriti kapsliga bakterite nagu *S pneumoniae* või *H influenzae* põhjustatud sepsisele ja meningiidile. Kui on tehtud splenektoomia, siis on nõutav, et laps saaks profülaktiliselt antibiootikume ja võimalusel immuunglobuliinide asendusravi kogu elu vältel vältimaks raskeid infektsioone.

Autoimmuunhaiguste sümptomid võivad vajada ravi preparaatidega, mis supresseerivad patsiendi immuunsüsteemi. Immuunglobuliinide asendusravi suurte doosidega ja süsteemsed steroidid võivad lahendada selle probleemi, aga on oluline, et steroidi doos langetatakse kõige madalale tasemele, mis kontrollib veel sümptome, niipea kui vähegi võimalik.

Nagu kõik lapsed primaarse immuunpuudulikkuse vormidega, mis haaravad T lümfotsüüte ja/või B lümfotsüüte, nii ka poisid Wiskott-Aldrich'i sündroomiga ei või saada elusvaktsiine, kuna viiruse vaktsiinitüvi võib põhjustada haiguse. Mõnikord tekivad tuulerõugete komplikatsioonid ja neid saab vältida viirusevastaste ravimite, immuunglobuliinide suurte dooside või Herpes zoster'i immuunseerumi varase manustamisega.

Ainukesena saadakse Wiskott-Aldrich'i sündroomi „püsiv ravi“ luuüdi transplantatsiooni või nabaväädi tüvirakkude transplantatsiooni abil, mistõttu tuleb kohe pärast Wiskott-Aldrich'i diagnoosi kinnitamist leida HLA sobiv doonor. Kuna patsientidel Wiskott-Aldrich'i sündroomiga on hoolimata immuunpuudulikkusest säilinud vähesel määral T lümfotsüütide funktsioon, siis enne transplantatsiooni tuleb manustada immuunsupressiivseid ravimeid ja/või kasutada kogu keha kiiritamist konditsioneeriva ettevalmistusena. Kui haigel poisil on terved õed või vennad, siis tuleks kogu perekond HLA tüpiseerida, et selgitada, kas on HLA identselt õde või venda (hea koesobivus), kes võiks olla luuüdi transplantaadi doonor. Luuüdi transplantatsiooni tulemused HLA identselt doonorilt Wiskott-Aldrich'i sündroomiga patsiendile on edukad 80-90% juhtudest. See ravimeetod on hea valik poistel väljendunud kliiniliste sümptomitega Wiskott-Aldrich'i sündroomi puhul. Keeruline on aga otsustada, kas teha HLA identselt õelt või vennalt luuüdi transplantatsioon patsiendile kerge kliinilise vormiga, nagu näiteks isoleeritud trombotsütopeenia. Otsus tuleb teha koos kogemustega immunoloogiga. Viimase 20 aasta vältel on oluliselt paranenud ka transplantatsiooni tulemused sobivalts mittesugulasdoonorilt. Transplantatsioon hästi sobitatud mittesugulasdoonorilt on praegu



Wiskott-Aldrich'i Sündroom

niisama edukas kui transplantaatsioon sobivald õelt või vennalt juhul, kui transplantaatsioon tehakse patsiendile vanuses alla 5-6 aastat ja enne, kui tekivad olulised komplikatsioonid, nagu rasked viirusinfektsioonid või pahaloomuline kasvaja. Transplantaatsiooni edukus hästi sobitatud mittesugulasdoonorilt väheneb patsiendi vanusega, mistõttu on raske otsustada, kas teha transplantaatsioon teismelistel või täiskasvanutel Wiskott-Aldrich'i sündroomiga. Täiesti või osaliselt sobivaid nabaväädi tüvirakke on edukalt kasutatud immuunsuse parandamiseks ja trombotsüütide häirete korrigeerimiseks mõnedel patsientidel Wiskott-Aldrich'i sündroomiga ja selle ravimeetodiga peab arvestama juhtudel, kui pole sobivat õde või venda või hästi sobitatud mittesugulasdoonorit. Erinevalt headest tulemustest HLA sobitatud transplantaatsioonil, on poolidentse luuüdi transplantaatsioon (vanema või doonori kasutamine) tunduvalt vähem edukas kui HLA sobiv transplantaatsioon.



KULG

30 aastat tagasi oli klassikaline Wiskott-Aldrich'i sündroom üks raskematest primaarse immuunpuudulikkuse vormidest elulemusega 2-3 aastat. Olgugi et see sündroom on endiselt raske haigus, mille puhul võivad tekkida eluohtlikud komplikatsioonid, jõuavad paljud haiged poisid puberteediikka ja saavad täiskasvanuteks, elades suhteliselt hästi ja loovad oma perekonna. Kõige vanemad haiged, kellele on tehtud luuüdi transplantatsioon, on praegu 20-30-aastased ja terved, pole tekkinud ei pahaloomulisi kasvajaid ega autoimmuunhaigusi.

Rahvusvaheline organisatsioon tegutseb,
selleks et parandada primaarse immuunpuudulikkusega
patsientide elukvaliteeti

info@ipopi.org



www.ipopi.org

IPOPI on heategevuslik mittetulundusühing,
registreeritud Ühendkuningriigis, registreerimisnumber 1058005



Patsiendi & perekonna käsiraamat primaarse immuunpuudulikkusega haigustest,
millest pärineb lubatud materjal, töötas välja Immune Deficiency Foundation
ja toetas Baxter Healthcare Corporation