

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Φυλοσύνδετη Θρομβοκυτταροπενία****Κ. Καραμπίνα
Α. Καττάμης****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Περιγράφεται περίπτωση αγοριού, ηλικίας 5¹/₂ ετών, με ιστορικό χρόνιας θρομβοπενίας, στο οποίο διαγνώσθηκε φυλοσύνδετη θρομβοκυτταροπενία (XLT). Η XLT αποτελεί ηπιότερη μορφή του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS). Πρόκειται για σπάνιο, φυλοσύνδετο γενετικό νόσημα, που οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη WASP. Κυρίαρχο χαρακτηριστικό εύρημα και των δύο μορφών αποτελεί η θρομβοκυτταροπενία με χαρακτηριστικά αιμοπετάλια μικρού μεγέθους, ενώ το έκζεμα, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και οι ανοσολογικές διαταραχές, είναι πιθανόν να απουσιάζουν στην ηπιότερη μορφή του. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2008, 55(2):162-165)**

Λέξεις ευρετηριασμού: σύνδρομο Wiskott-Aldrich, συγγενής θρομβοκυτταροπενία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS) και η φυλοσύνδετη θρομβοκυτταροπενία (XLT) αποτελούν διαφορετικές κλινικές εκφράσεις της ίδιας κλινικής οντότητας. Πρόκειται για φυλοσύνδετο υπολειπόμενο νόσημα, το οποίο οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου, που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος^{1,3}. Το συγκεκριμένο γονίδιο είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της πρωτεΐνης του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS protein-WASP)^{3,4}. Σταθερό διαγνωστικό εύρημα και των δύο μορφών αποτελεί η θρομβοκυτταροπενία με μικρό μέγεθος αιμοπεταλίων, ενώ το έκζεμα, οι λοιμώξεις και οι ανοσολογικές διαταραχές, χαρακτηρίζουν, κυρίως, την κλασική μορφή του συνδρόμου WAS. Η ανίχνευση μικρής ποσότητας WASP στα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος και ο προσδιορισμός της μετάλλαξης τεκμηριώνουν την διάγνωση της XLT⁵. Το κλινικό σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1937 από τον Wiskott, ενώ το 1954 ο R. Aldrich απέδειξε την φυλοσύνδετη κληρονομικότητα της νόσου¹. Η επίπτωσή του ανέρχεται διεθνώς σε 4/1.000.000 γεννήσεις ετησίως.

Α' Παιδιατρική Κλινική Παν/μιου Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Παρουσιάστηκε στο αμφιθέατρο του
Κολλεγίου Αθηνών στο πλαίσιο της 40^{ης}
Θεραπευτικής Ενημέρωσης 2007

Υποβλήθηκε: 05/02/08

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Αγόρι 5¹/₂ ετών, με ιστορικό χρόνιας θρομβοπενίας, εισήχθη στην κλινική μας λόγω εμπύρετου έως 39⁰ C από δεκαήμερου. Πρόκειται για το δεύτερο παιδί της οικογένειας, φαινοτυπικά υγιών γονέων. Από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς αναφέρονται πολλαπλές νοσηλείες:

- σε ηλικία 40 ημερών λόγω βλεννοαιματηρών κενώσεων με θρομβοπενία
- επεισοδίων εμπύρετου γαστρεντερίτιδας με θρομβοπενία και συνυπάρχουσα ήπια -- λευκοπενία στις ηλικίες των 5, 7, 9 και 10 μηνών, τα οποία και αποδόθηκαν σε ιογενείς λοιμώξεις και
- ελέγχου της θρομβοπενίας στις ηλικίες των 11 και 19 μηνών και 3¹/₂ ετών.

Στο διάγραμμα απεικονίζεται σχηματικά η διακύμανση των τιμών των αιμοπεταλίων.

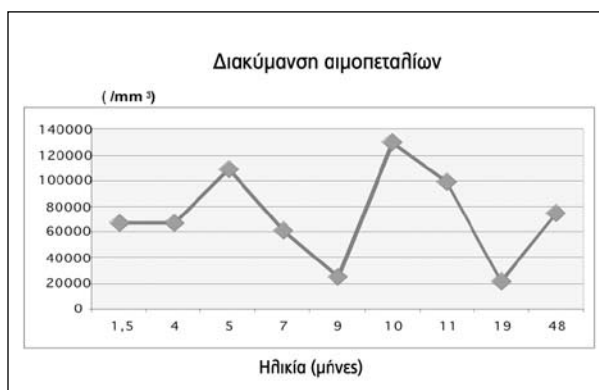
Ο εργαστηριακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε στις προηγούμενες νοσηλείες και περιελάμβανε επανειλημμένα μυελογράμματα και οστεομυελική βιοψία, καθώς και διερεύνηση για συγγενείς λοιμώξεις, συγγενή συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, HIV, δεν κατέδειξε την αιτία της θρομβοπενίας.

Κατά την εισαγωγή του, ο ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση, παρουσίαζε ωχρότητα, διάσπαρτες εκχυμώσεις και πετέχειες και ήχο περικαρδιακής τριβής κατά την ακρόαση της καρδιάς.

Η γενική αίματος έδειξε θρομβοπενία (48000/mm³), με αιμοπετάλια μικρού μεγέθους (MPV 4,8fl, φυσιολογικές τιμές (ΦΤ): 7,4 - 11,4fl). Η ακτινογραφία τηλεκαρδιάς ανέδειξε μεγάλη αύξηση της καρδιακής σκιάς (εικόνα 1α) και ο υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς κατέδειξε παρουσία περικαρδιακού υγρού (13-15cm³) (εικόνα 1β).

Ο έλεγχος για πιθανό αυτοάνοσο νόσημα είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: αντιπυρηνικά αντισώματα: ασθενώς θετικά (1/160), anti-DNA: αρνητικά, αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης ACA IgG: αρνητικά και IgM: 42 U/L (ΦΤ: 0-20), αντι-β2 GPI : αρνητικά και ρευματοειδή παράγοντα: 34 U/L (ΦΤ: 0-30). Ο έλεγχος της χυμικής ανοσίας του ασθενούς απέβη φυσιολογικός. Το μυελόγραμμα έδειξε μεγακαρυοκύτταρα σε φυσιολογικό αριθμό, αρκετά μικρού μεγέθους, χωρίς σημαντικές δυσπλαστικές αλλοιώσεις.

Η εκ γενετής χρόνια μικροθρομβοκυτταροπενία και η παρούσα κλινική εικόνα του ασθενούς με περικαρδίτιδα πιθανόν οφειλόμενης σε ανοσολογική διαταραχή, έθεταν βάσιμες υποψίες για WAS / XLT, οπότε και αναζητήθηκε η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο της WASP. Επισημαίνεται ότι ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) αποτελεί απαραί-

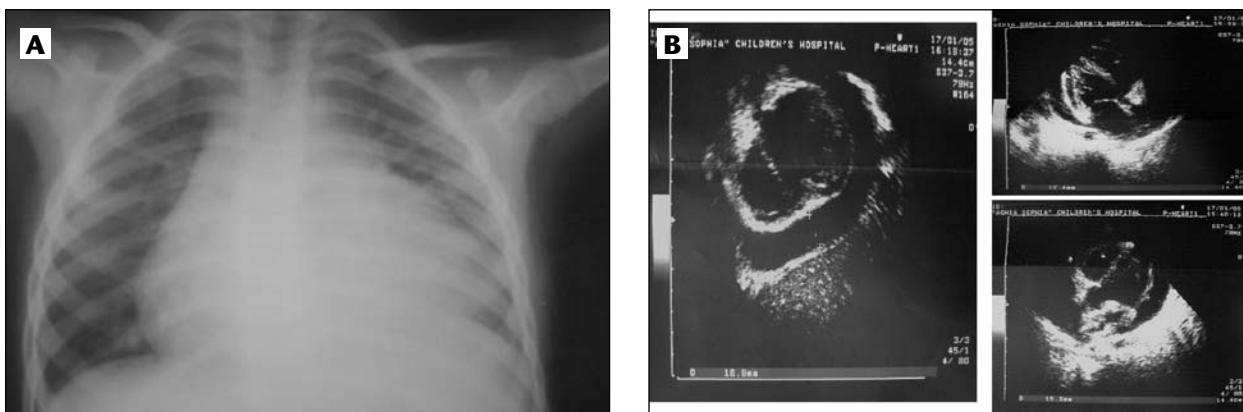


ΣΧΗΜΑ 1.

τητο εργαστηριακό εύρημα στη διαφοροδιάγνωση της συγγενούς θρομβοπενίας⁶. Για το λόγο αυτό, στάλθηκε δείγμα αίματος του παιδιού σε εξειδικευμένο κέντρο του εξωτερικού, που επιβεβαίωσε την μειωμένη παραγωγή της πρωτεΐνης WASP με μέθοδο ηλεκτροφόρησης SDS-PAGE και τεκμηρίωσε την ύπαρξη σημειακής μετάλλαξης στο γονίδιο WASP με μοριακές τεχνικές. Η μετάλλαξη αυτή εντοπίστηκε στη θέση 257, όπου υπάρχει αντικατάσταση νουκλεοτιδίου αδερίνης αντί γουανίνης, και η οποία κωδικοποιεί αλλαγή αμινοξέος από βαλίνη σε μεθειονίνη στη θέση 75 της πρωτεΐνης. Τα ευρήματα αυτά έθεσαν τη διάγνωση της φυλοσύνδετης θρομβοκυτταροπενίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το WAS - XLT είναι ένα σπάνιο φυλοσύνδετο νόσημα με χαρακτηριστικό φαινότυπο, ο οποίος περιλαμβάνει μικροθρομβοκυτταροπενία, έκζεμα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ανοσολογικών διαταραχών. Οι εκδηλώσεις αυτές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην εμφάνισή τους και εξαρτώνται από το γονότυπο και το βαθμό έκφρασης της WASP. Το υπεύθυνο γονίδιο του συνδρόμου (WAS - XLT) προσδιορίστηκε στο βραχύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος, στην θέση X11.22-X11.23 το 1994. Το γονίδιο φέρει 12 εξόνια και είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση μιας ενδοκυττάριας πρωτεΐνης, που καλείται και σιαλοφορίνη (CD 43) και η οποία αποτελείται από 502 αμινοξέα. Η WASP εκφράζεται επιλεκτικά στα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Πρόκειται για μια σύνθετη πρωτεΐνη με πολλαπλές λειτουργικές περιοχές, μέσω των οποίων εμπλέκεται στην παραγωγή και την απομάκρυνση των αιμοπεταλίων, στη μετάδοση



ΕΙΚΟΝΑ 1. Στην ακτινογραφία πνευμονογράμμου (εικόνα 1α) αναγνωρίζεται η αύξηση της καρδιακής σιλουέτας και στο υπερηχοκαρδιογράφημα (εικόνα 1β) η παρουσία περικαρδιακού υγρού.

σημάτων του κυτοπλάσματος, στον πολυμερισμό της ακτίνης του κυτταροσκελετού, στην αλληλεπίδραση των κυττάρων, στη δημιουργία ανοσολογικών συνάψεων, στη φαγοκυττάρωση και στην παραγωγή και την απελευθέρωση των ουδετεροφίλων¹⁻⁵. Έχουν προσδιορισθεί περισσότερες από 158 διαφορετικές μεταλλάξεις που εκτείνονται σε όλο το μήκος του γονιδίου και οι οποίες είτε αναστέλλουν είτε διαταράζουν την έκφραση της WASP. Μεταλλάξεις που επιτρέπουν μειωμένη παραγωγή πρωτεΐνης εκδηλώνονται με ηπιότερη μορφή της νόσου, ενώ αυτές που οδηγούν σε μη έκφραση της πρωτεΐνης σχετίζονται με βαρύτερη κλινική εικόνα⁷⁻⁸.

Οι κλινικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν τη διαταραχή WAS - XLT παρουσιάζονται συχνά από τη γέννηση και περιλαμβάνουν πετέχειες, εκχυμώσεις και αιμορραγικές κενώσεις. Το έκζεμα είναι συχνή εκδήλωση του κλασικού συνδρόμου. Οι λοιμώξεις (πχ. πνευμονία, δερματικές λοιμώξεις) αποτελούν συχνές επιπλοκές κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής, ενώ η εμφάνιση και η βαρύτητα των ανοσολογικών διαταραχών ποικίλει και εξαρτάται από τη μετάλλαξη και την έκφραση της WASP.

Σταθερό εύρημα της διάγνωσης και των 2 μορφών του συνδρόμου αποτελεί η θρομβοκυτταροπενία ποικίλης βαρύτητας, με χαρακτηριστικά μικρό μέγεθος αιμοπεταλίων (3,8 - 5fl). Επισημαίνεται ότι ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) αποτελεί σημαντικό εργαστηριακό εύρημα, ιδιαίτερα χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση της συγγενούς θρομβοπενίας⁶. Στην παρούσα περίπτωση ήταν και ένα από τα βασικά στοιχεία της κλινικής του προβολής, που καθοδήγησε την διαγνωστική προσέγγιση. Είναι ενδιαφέρον ότι η διάγνωση έγινε σε προχωρημένη ηλικία για ένα νόσημα με εκδηλώσεις από τη νεογνική περίοδο

και αφού είχε νοσηλευθεί πολλαπλώς. Γεγονός που επισημαίνει και την ανάγκη παρακολούθησης χρόνιων αιματολογικών προβλημάτων σε εξειδικευμένα κέντρα.

Ασθενείς με XLT δεν παρουσιάζουν συνήθως λοιμώξεις, έκζεμα και ανοσολογικές διαταραχές, με αποτέλεσμα συχνά να τίθεται λανθασμένα η διάγνωση της χρόνιας ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας ITP, στην οποία, όμως, τα αιμοπετάλια έχουν μέγεθος φυσιολογικό ή αυξημένο^{3,8}. Στην δικιά μας περίπτωση η εμφάνιση περικαρδίτιδας θεωρήθηκε αυτοανόσου αιτιολογίας και υποχώρησε με αντιφλεγμονώδη αγωγή. Παρόμοια προβολή δεν έχει παρουσιασθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Λόγω του ευρέος φάσματος των κλινικών ευρημάτων του συνδρόμου WAS - XLT η διάγνωση τίθεται με τον έλεγχο της έκφρασης της WASP ή με μοριακή ανάλυση του υπεύθυνου γονιδίου. Η έγκαιρη διάγνωση είναι σημαντική για την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει έγκαιρη θεραπεία των λοιμώξεων και συχνά υποστηρικτική αγωγή με χημειοπροφύλαξη, συστηματική χορήγηση ανοσοσφαιρινών και αντιμετώπιση του εκζέματος. Σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με μετάγγιση αιμοπεταλίων, ενώ σπληνεκτομή συνιστάται αποκλειστικά για σοβαρές χρόνιες καταστάσεις, καθώς αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σηψαιμίας.

Η πρόγνωση των ασθενών με WAS είναι πτωχή με μέσο όρο επιβίωσης τα 8 - 15 έτη^{1,8}. Αντίθετα, οι πάσχοντες από XLT παρουσιάζουν πολύ καλή μακροχρόνια επιβίωση. Για αυτό και η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Μεταμοσχεύσεις από HLA - συμβατό (συγγενή ή μη) δότη, παρουσιάζουν

υψηλά ποσοστά επιτυχίας (έως και > 75%), ιδιαίτερα εάν πραγματοποιούνται στα 5 πρώτα χρόνια της ζωής⁹. Τέλος, η γονιδιακή θεραπεία, βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο με αισιόδοξες, όμως, προοπτικές¹⁰.

Το περιστατικό αυτό καταδεικνύει την αναγκαιότητα της σωστής εκτίμησης στοιχείων που προσφέρουν οι περισσότεροι αιματολογικοί αναλυτές, όπως ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV), καθώς και τη συμβολή των σύγχρονων διαγνωστικών ειδικών μοριακών μεθόδων στην εργαστηριακή διερεύνηση των συγγενών κυτταροπενιών.

X-linked thrombocytopenia

C. Karabina, A. Kattamis

(Ann Clin Paediatr 2008, 55(2):162-165)

We describe the case of a 5 ½ years old boy with chronic thrombocytopenia, in whom the diagnosis of X-linked thrombocytopenia (XLT) was made. XLT represents a mild form of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). This is a rare X-linked genetic syndrome, which is due to mutations at the gene which encodes a protein called WASP. The major feature of both clinical entities is thrombocytopenia with small size platelets. Eczema, frequent infections and immunological dysfunction may be missing in this mild form of WAS.

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome, congenital thrombocytopenia.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. J Allerg Clin Immunol. 2006; 117:725-38.
2. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and Acquired Thrombocytopenia. Hematology (Am.Soc.of Hematol Educ Program.) 2004; 390-406
3. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: When a low platelet count does not mean I.T.P. Blood 2004; 103:390-98.
4. Lutskiy MI, Rosen FS, O'Donnell ER. Genotype-Proteotype Linkage in the Wiskott-Aldrich syndrome. J Immunol 2005; 175:1329-36.
5. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliari S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome Protein (WASP): Hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. Blood 2004; 104:4010-19.
6. Noris P, Pecci A, Di Bari F, Di Stazio MT, Di Pumpo M, Ceresa IF, et al. Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients. Hematologica 2004; 89:1219-25.
7. Thompson LJ, Lalloz RA, Layton DM. Unique and Recurrent WAS Gene Mutations in Wiskott-Aldrich syndrome and X-Linked Thrombocytopenia. BCMD 1999; 25:218-26.
8. Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwarra M, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103:456-464
9. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2008; 111:439-45.
10. Boztug K, Dewey RA, Klein C. Development of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. Curr Opin Mol Ther. 2006; 8:390-5.