



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.4.012>
УДК 616-056.7-008.6-039.5:575.224.23



Углова Т.А.✉, Бышнева Л.Н., Емельянова И.В., Любушкин А.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Синдром Вискотта – Олдрича: семейные случаи с различной презентацией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Углова Т.А. – концепция и подготовка текста рукописи, научное редактирование статьи; Бышнева Л.Н. – выполнение лабораторных исследований (определение размеров тромбоцитов); Любушкин А.В. – выполнение молекулярно-генетических исследований; Емельянова И.В. – анализ клинических данных пациентов, описание семейных случаев.

Подана: 10.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: uglova@oncology.by, mail@oncology.by

Резюме

Синдром Вискотта – Олдрича (СВО) – многогранное моногенное заболевание с широким спектром проявлений, различной степенью тяжести и многообразием вариантов лечения. В статье представлены два семейных случая синдрома Вискотта – Олдрича с различными клиническими проявлениями. Проблема актуальна для врачей различных специальностей, поскольку требует мультисистемного подхода при динамическом амбулаторном наблюдении.

Ключевые слова: тромбоцитопения, микротромбоциты, ген синдрома Вискотта – Олдрича, белок синдрома Вискотта – Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения

Uglova T.✉, Bishneva L., Yemialyanova I., Lubushkin A.

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Wiskott – Aldrich Syndrome: Family Cases with Different Presentation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Uglova T. – concept and preparation of the manuscript, scientific editing of the article; Bishneva L. – performance of laboratory tests (determination of platelet size); Lubushkin A. – performance of molecular genetic studies; Yemialyanova I. – analysis of clinical data of patients, description of family cases.

Submitted: 10.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: uglova@oncology.by, mail@oncology.by

Abstract

Wiskott – Aldrich syndrome (WAS) is a multifaceted monogenic disorder with a broad disease spectrum and variable disease severity and a variety of treatment options.

The article presents two familial cases of Wiskott – Aldrich syndrome with different clinical presentations. The problem is relevant for doctors of various specializations, as it requires a multisystem approach in dynamic outpatient monitoring.

Keywords: thrombocytopenia, microplatelets, Wiskott – Aldrich syndrome gene, Wiskott – Aldrich syndrome protein, X-linked thrombocytopenia

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Вискотта – Олдрича (WAS) – орфанное X-сцепленное заболевание, характеризующееся триадой признаков: иммунодефицитом, тромбоцитопенией с микротромбоцитами, экземой и предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям и злокачественным новообразованиям, вызывается мутациями в гене WAS, который кодирует белок синдрома Вискотта – Олдрича (WASp) [1]. Глобальная распространенность составляет 1–10 на 1 млн мужского населения [2]. Несмотря на то, что его природа установлена в 90-х годах прошлого века [3], WAS остается многогранным расстройством, ставящим перед врачами и семьями очень сложные задачи.

Ген WAS картирован на коротком плече X-хромосомы в положении Xp11.23-Xp11.22 и состоит из 12 экзонов. В настоящее время описано более 300 его мутаций, приводящих к нарушению конфигурации WASp. Наиболее распространенными мутациями являются миссенс-мутации (изменение одной пары оснований вызывает замену другой аминокислоты в полученном белке, что делает белок нефункциональным), за которыми следуют нонсенс-мутации (замена одной пары оснований, приводящая к появлению стоп-кодона там, где ранее был кодон, определяющий аминокислоту), мутации сайта сплайсинга (генетическая мутация, которая вставляет, удаляет или изменяет ряд нуклеотидов в конкретном сайте, в котором происходит сплайсинг во время созревания матричной РНК) и мутация со сдвигом рамки считывания – тип мутации, связанной со вставкой или удалением нуклеотида, в котором количество удаленных пар оснований не «кратно трем», так как клетка считывает ген группами по три основания. При нарушении этой рамки считывания в результате мутации вся последовательность ДНК будет прочитана неправильно. Из-за широкого спектра генетических мутаций само заболевание имеет фенотипическую изменчивость в диапазоне от тяжелой (классический WAS) до легкой формы (X-связанной тромбоцитопении) и X-связанной нейтропении.

Белок WASp экспрессируется на всех незритроидных и гемопоэтических клетках. Играет важную роль в передаче сигналов с поверхности клетки на актиновый цитоскелет. Он вовлечен в клеточный сигналинг, клеточное движение, апоптоз, формирование иммунологического синапса, связывает фермент глутатион-S-трансферазу, который необходим для поляризации Т-лимфоцитов в течение контакта с антиген-презентирующими клетками [2, 4–6]. Отсутствие, снижение или нарушение активности WASp приводит к дефектам иммунной системы.

Дефекты Т-клеток у пациентов с WAS характеризуются как качественными, так и количественными отклонениями. Хотя при рождении количество Т-клеток нормальное, к 6–8 годам жизни прогрессирующий апоптоз приводит к Т-лимфопении. Почти у половины пациентов наблюдается аномальный пролиферативный ответ на митогены, что указывает на качественные отклонения Т-клеток. Дефекты В-клеток



проявляются аномальным профилем иммуноглобулинов, который включает низкие уровни IgM в сыворотке крови, высокие уровни IgA и высокие уровни IgE. Уровни IgG в сыворотке крови обычно нормальные, хотя способность к выработке достаточного гуморального ответа на полисахаридные антигены и некоторые пептидные антигены, включая дифтерийный, столбнячный и вакцину против пневмококка, у пациентов снижена. Этот аномальный гуморальный ответ является прямым следствием дефектного взаимодействия Т-клеток и В-клеток, что приводит к неспособности В-клеток памяти переключать изотипы. Дефектная цитотоксичность естественных киллеров (NK-клеток) объясняет повышенный риск вирусных инфекций и злокачественных новообразований. Инвариантные естественные киллеры Т-клетки полностью отсутствуют у пациентов с СВО и Х-сцепленной тромбоцитопенией, что предрасполагает пациентов к повышенному риску аутоиммунитета и рака [6]. Механизмы аутоиммунитета при WAS включают неадекватную функцию Treg-клеток, потерю толерантности В-клеток за счет положительного отбора аутореактивных переходных В-клеток, экспансии аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител, нарушения Fas-опосредованного апоптоза аутореактивных лимфоцитов, и дефектный фагоцитоз апоптотических клеток, приводящий к хроническому воспалению [7]. Функциональные дефекты фагоцитарных клеток, вызванные дефектным хемотаксисом, дегрануляцией и сборкой подосом, предрасполагают к нарушению внутрифагосомного уничтожения микроорганизмов [7]. Аномальные анализы скрининга новорожденных на тяжелый комбинированный иммунодефицит позволяют выявить небольшую часть WAS, что приводит к ранней диагностике до появления клинических симптомов [8].

Тромбоцитопения – один из первых клинических признаков WAS. Она наблюдается почти у 80% пациентов на момент постановки диагноза, и примерно у половины из них наблюдается тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$). Проявления кровотечения могут варьироваться от не угрожающих жизни (петехии, пурпура, гематома, носовое кровотечение) до тяжелых кровотечений (кишечных и внутричерепных) [1, 13]. У новорожденных наблюдается кровавая диарея, кровотечение из пупочного остатка или кровотечение после обрезания, в то время как у детей старшего возраста наиболее частыми симптомами являются кожные и желудочно-кишечные кровотечения. Тромбоцитопения возникает независимо от тяжести мутации, что объясняется нестабильностью мутировавшего WASp в тромбоцитах [9]. Микротромбоциты, считающиеся отличительным признаком WAS, выявляются только у 53% пациентов [1]. Вследствие этого в случаях, когда тромбоцитопения является единственным симптомом, WAS может быть ошибочно диагностирован как иммунная тромбоцитопения (ИТП) [10]. Тромбоцитопения при WAS является многофакторной и обусловлена дефектной продукцией тромбоцитов мегакариоцитами и деструкцией селезенки, включающей как иммунные, так и неиммунные механизмы. Объяснением тромбоцитопении является повышенный клиренс, неэффективный тромбоцитопоэз, снижение выживаемости тромбоцитов из-за внутренних аномалий тромбоцитов и иммуноопосредованных событий.

На сегодняшний день обнаружено более 300 различных мутаций WAS, при этом девять мутационных «горячих точек» составляют около трети от общего числа наблюдаемых мутаций [11]. На рис. 1 представлены мутации гена WAS у пациентов Республики Беларусь.

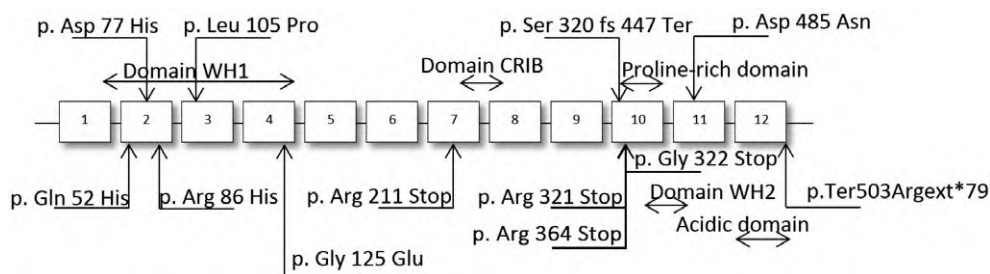


Рис. 1. Мутации гена WAS у пациентов с синдромом Вискотта – Олдрича в Беларуси

Fig. 1. WAS gene mutations in patients with Wiskott – Aldrich syndrome in Belarus

Время начала клинических проявлений заболевания и тяжесть состояния пациента могут различаться у разных людей и даже в пределах одной семьи [1, 14, 15]. Некоторым пациентам в раннем детском возрасте требуется незамедлительная ТГСК, т. к. опасные для жизни оппортунистические инфекции и кровотечения у них могут привести к летальному исходу, в то время как другие пациенты могут иметь нормальную продолжительность жизни, в основном с бессимптомной тромбоцитопенией в качестве единственного симптома [15]. Была разработана шкала тяжести заболевания от 1 до 5 в зависимости от выраженности симптомов [12, 13], но она не очень подходит для принятия терапевтических решений, поскольку описывает только тяжесть заболевания в данный момент времени, в то время как может наблюдаться прогрессирование от более легкой до более тяжелой степени [16].

Поскольку клинические признаки со временем развиваются, диагноз XLT может быть окончательно поставлен только после 2 лет. Однако детали генной мутации и уровни белка могут помочь предсказать течение заболевания у маленького ребенка, у которого полный клинический фенотип еще не развился. У пациентов с мутациями, которые приводят к отсутствию экспрессии WASp, прогнозируется тяжелое клиническое течение [14], или классический WAS. Сохранение частичной экспрессии WASp (обычно с миссенс-мутациями или мутациями в сайтах сплайсинга) ассоциируется с легкой формой WAS – XLT, но не является абсолютно прогностическим фактором для конкретного человека [14]. Ряд распространенных миссенс-мутаций в горячих точках достаточно точно предсказывает развитие XLT, но даже в этой подгруппе у некоторых пациентов аутоиммунные реакции выявляются на поздней стадии [15]. Как правило, у пациентов с классическим WAS наблюдается низкое количество Т-клеток CD8+ и дисгаммаглобулинемия, при этом уровни IgG, IgA и IgM могут быть как низкими, так и высокими в результате нарушения гуморальной функции. Уровень IgE также обычно повышен. Все эти параметры менее нарушены у пациентов с XLT, у них не наблюдается существенного повышения риска инфицирования или восприимчивости к оппортунистическим инфекциям.

Для пациентов с классическим фенотипом WAS в детстве при наличии подходящего донора стволовых клеток ТГСК является наилучшим доступным вариантом. Для пациентов с более легкими фенотипами WAS может быть довольно сложно выбрать оптимальную стратегию лечения, учитывая риск и пользу, поскольку тяжесть заболевания может усугубляться в течение жизни пациента и даже клинически



незначительные симптомы могут оказывать значительное негативное влияние на качество жизни [14, 15].

Здесь мы представляем 2 семейных случая WAS различной степени тяжести.

Клинический случай 1

Мама пациентов дала информированное согласие на обработку персональных данных своих детей. Мальчик Я., 04.2017 г. р., от второй беременности. Роды первые срочные, масса тела при рождении – 3060 г, длина тела – 53 см. Со вторых суток выявлено снижение тромбоцитов (Тр.) до $45 \times 10^9/\text{л}$. Вакцинирован Эуваксом, БЦЖ-М. На 5-е сутки жизни переведен в отделение для новорожденных с диагнозом: неонатальная желтуха, тромбоцитопения, МАРС: аномальная срединная хорда левого желудочка, ВУИ: ринофарингит, фебрилитет, развитие афтозного стоматита. Проведен курс внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с курсовой дозой 1 г/кг, отмечалось повышение уровня Тр. до $255 \times 10^9/\text{л}$. В течение 5 последующих дней Тр. снизились до $43 \times 10^9/\text{л}$. Назначен преднизолон 1,5 мг/кг/сутки в течение 7 дней с последующим снижением дозы (общая продолжительность лечения преднизолоном 24 дня). Количество Тр. на фоне максимальной дозы преднизолона повысилось до $196 \times 10^9/\text{л}$, при отмене уровень Тр. снизился до $15 \times 10^9/\text{л}$. В возрасте 1 месяца переведен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (далее – Центр). При поступлении состояние ребенка тяжелое. Геморрагический синдром 3-й степени, на щеках проявления атопического дерматита, афтозный стоматит. В общем анализе крови (ОАК) анемия (гемоглобин (Hb) 102 г/л), тромбоцитопения (Тр. $62 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз (лейкоциты $15,8 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула: эозинофилы 2%, миелоциты 2%, юные 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 12%, сегментоядерные нейтрофилы – 56%, лимфоциты – 18%, моноциты – 7%. 97% тромбоцитов пациента имели диаметр менее 2 мкм. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. Иммунологическое исследование: CD3+ 42,8%; CD3+HLA-DR+ 3,7%; CD4+ 34,7%, CD8+ 7,8%, CD4+/CD8+ 4,4%; CD3-CD8+ 5,3%, CD19+ 18,7%, CD3-CD16+CD56+ 32,3%. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация WAS: в седьмом экзоне гена WAS была выявлена гомозиготная нонсенс-мутация. ENST00000376701.4: с. 631 C->T, p. Arg 211Ter COSM1491012 COSMIC_MUTATION). Экспрессия WASp в лимфоцитах (CD45+wasp+) снижена до 2,6% (норма – 92,2%).

Выставлен диагноз: первичный иммунодефицит: синдром Вискотта – Олдрича (классический вариант).

Получал ВВИГ с заместительной целью, антибактериальную, противогрибковую профилактику, заместительную терапию тромбоцитарным концентратом крови. В 3-месячном возрасте перенес энтероколит. В 4-месячном возрасте проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Через месяц после алло-ТГСК ПЦР-химеризм периферической крови (ПК) составил 95,1%, ПЦР-химеризм костного мозга – 87,3%, половой химеризм – 81,2%. К 60-му дню после алло-ТГСК ПЦР-химеризм ПК 100%. В настоящее время ребенок здоров.

В 2025 году в семье рождается второй мальчик. Масса тела при рождении – 3220 г, длина тела – 54 см. Диагноз при рождении: внутриутробная инфекция: врожденная пневмония. ВПС: ДМПП. Ретинальные кровоизлияния. Энцефалопатия новорожденного токсико-гипоксического генеза. На 2-е сутки жизни выявлена тромбоцитопения

(Тр. $34 \times 10^9/\text{л}$). С заместительной целью проведена трансфузия тромбоцитарным концентратом крови. Не вакцинировался. Учитывая отягощенный семейный анамнез, в возрасте 7 дней выполнено молекулярно-генетическое исследование: методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру 7-го экзона гена WAS выявлена однонуклеотидная замена, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона, в гомизиготном состоянии: ENST00000376701.5: c.631C>T, p.Arg 211Ter (rs1602178165). Выставлен диагноз «синдром Вискотта – Олдрича».

На 22-й день жизни переведен в Центр для дальнейшего лечения и подготовки к ТГСК. При переводе в ОАК Тр. – $50 \times 10^9/\text{л}$, PCT – 0,04%, PDW – 9,6 фл, лейкоциты – $13,75 \times 10^9/\text{л}$, Нв – 135 г/л. За время наблюдения в Центре в течение 7 месяцев перенес афтозный стоматит, ротавирусную инфекцию, парагрипп, респираторно-синциальную инфекцию, вирусно-бактериальную пневмонию. В связи с выраженным геморрагическим синдромом при уровне тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ получал ВВИГ в дозе 2 г/кг, глюкокортикостероиды, трансфузию тромбоцитарным концентратом крови. Иммунологическое обследование: CD3+ 22,7%; CD3+HLA-DR+ 2%; CD4+ 15,3%, CD8+ 6,6%, CD4+/CD8+ 2,5%; CD3-CD8+ 3%; CD19+ 52,2%; CD3-CD16+CD56+ –22,8%.

В возрасте 8 месяцев проведена алло-ТГСК.

Клинический случай 2

В 2025 году в Центр направлен пациент 17 лет. При плановом обследовании выявлено снижение тромбоцитов до $65 \times 10^9/\text{л}$. Из анамнеза: ребенок родился от 2-й беременности, 2-х родов. Рос и развивался соответственно возрасту. На первом году жизни легкие проявления экссудативного диатеза, которые купировались после коррекции питания. Болел редко. Не госпитализировался. По выписке

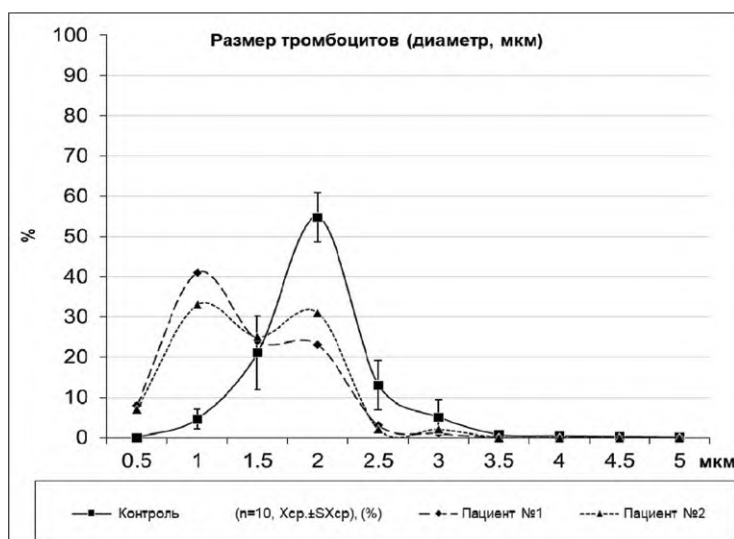


Рис. 2. Размер тромбоцитов у пациента и его брата

Fig. 2. Platelet size in the patient and his brother



из амбулаторной карты уровень тромбоцитов колебался от $78 \times 10^9/\text{л}$ до $280 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром на протяжении всего наблюдения по месту жительства отсутствовал. К гематологу не обращались. Из анамнеза: старший брат в возрасте трех лет лечился в Центре с диагнозом «иммунная тромбоцитопения». Получил пероральный курс преднизолона 2 мг/кг/сутки в течение 2 недель с постепенной отменой. Длительность всего курса 3 месяца. В дальнейшем в течение 22 лет уровень тромбоцитов колебался от 80 до 320 тыс. Впервые у него снижение уровня тромбоцитов до $86 \times 10^9/\text{л}$ отмечено в периоде новорожденности, лечения не получал. Наблюдался гематологом 2 раза в год, 4–5 раз в год переносил острые респираторные инфекции, 1 раз болел пневмонией, 1 раз – отитом.

Определен размер тромбоцитов у пациента и его брата (рис. 2).

При молекулярно-генетическом исследовании у пациента обнаружена мутация гена WAS: выявлена однонуклеотидная замена в 10-м экзоне, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона в гемизиготном состоянии ENST00000376701: c.1090C>T, p.Arg364Ter (rs2062429013). Экспрессия WASp не определялась по техническим причинам.

Пациенту поставлен диагноз «X-сцепленная тромбоцитопения».

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные случаи показывают необходимость обязательного определения размеров тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией, выявленной на первом году жизни, как и у пациентов с персистирующим числом тромбоцитов даже без геморрагического синдрома, с целью определения необходимости детекции мутаций в гене WAS. Информирование родителей о необходимости пренатального поиска, если в семье уже выявлена мутация в гене, позволит оптимизировать врачебную тактику в стационарных и амбулаторных условиях на ранних этапах.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sullivan K.E., Mullen C.A., Blaes R.M., Winkelstein J.A. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994;125:876–885.
2. Buchbinder D., Nugent D.J., Filipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014;7:55–66. doi: 10.2147/TACG.S584444
3. Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell.* 1994;78:635–644.
4. Burroughs L.M., Petrovic A., Brazauskas R., et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood.* 2020;135:2094–2105. doi: 10.1182/blood.2019002939
5. Blundell M.P., Worth A., Bouma G., Thrasher A.J. The Wiskott-Aldrich syndrome: the actin cytoskeleton and immune cell function. *Dis Markers.* 2010;29:157–175. doi: 10.3233/DMA-2010-07358
6. Jin Y., Mazza C., Christie J.R., et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood.* 2004;104:4010–4019. doi: 10.1182/BLOOD-2003-05-15926
7. Ochs H.D., Thrasher A.J. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:725–738. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.00510
8. Borte S., Fasth A., von Döbeln U., Winiarski J., Hammarström L. Newborn screening for severe T and B cell lymphopenia identifies a fraction of patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol.* 2014;155:74–78. doi: 10.1016/j.clim.2014.09.00321
9. Bosticardo M., Marangoni F., Aiuti A., Villa A., Roncarolo M.G. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2009;113:6288–6295. doi: 10.1182/blood-2008-12-11525315
10. Bader-Meunier B., Proulle V., Trichet C., et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:548–552. doi: 10.1097/00043426-200307000-0001019
11. Moratto D., Giliani S., Notarangelo L.D., Mazza C., Mazzolari E., Notarangelo L.D. The Wiskott-Aldrich syndrome: from genotype-phenotype correlation to treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007;3:813–824. doi: 10.1586/1744666X.3.5.813
12. Zhu Q., Zhang M., Blaes R.M., Derry J.M., Junker A., Francke U., Chen S.H., Ochs H.D. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood.* 1995;86:3797–3804.
13. Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2009;15:84–90.
14. Imai K., Morio T., Zhu Y., Jin Y., Itoh S., Kaji-wara M., Yata J., Mizutani S., Ochs H.D., Nonoyama S. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood.* 2004;103:456–464.
15. Albert M.H., Bittner T.C., Nonoyama S., Notarangelo L.D., Burns S., Imai K., Espanol T., Fasth A., Pellier I., Strauss G., Morio T., et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WAS mutations: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. *Blood.* 2010;115:3231–3238.
16. Albert M.H., Notarangelo L.D., Ochs H.D. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011;18:42–48.