



doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-4-700-709

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ВИСКОТТА-ОЛДРИЧА

Н.А. БЕЛЫХ, И.А. ГЛОТОВА, Ю.В. ДЕЕВА, И.В. ПИЗНИЮР

Кафедра факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, Рязанский государственный медицинский университет им/ академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Синдром Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich Syndrome, WAS) – редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, которое включает характерную триаду симптомов – иммунодефицит, тромбоцитопению, экзему – и является результатом мутации в гене, кодирующим белок синдрома Вискотта-Олдрича. Заболевание имеет различные проявления, варьирующие от тяжёлого фенотипа (классический WAS) до более лёгких форм (X-сцепленная тромбоцитопения, X-сцепленная нейтропения). Болеют им чаще всего мальчики, в единичных случаях девочки, без этнических и географических особенностей. В статье представлен клинический случай синдрома Вискотта-Олдрича, выявленный у двух детей в одной семье. В ходе работы проведён анализ первичной медицинской документации, обзор литературы. Синдром актуален для врачей различной специализации, так как требует мультисистемного подхода в диагностике, динамического наблюдения. Важную роль в постановке диагноза играет медико-генетическая диагностика, а в лечении – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от совместимого донора. Данная патология может быть выявлена пренатально путём медицинского консультирования семьи.

Ключевые слова: дети, иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, тромбоцитопения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, клинический случай.

Для цитирования: Белых НА, Глотова ИА, Деева ЮВ, Пизнюр ИВ. Семейный случай синдрома Вискотта-Олдрича. *Вестник Авиценны*. 2024;26(4):700-9. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-4-700-709>

CASE REPORT: FAMILIAL WISKOTT-ALDRICH SYNDROME

N.A. BELYKH, I.A. GLOTOVA, YU.V. DEEVA, I.V. PIZNYUR

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) is a rare X-linked recessive disorder characterized by a triad of symptoms: immunodeficiency, thrombocytopenia, and eczema. It arises from a mutation in the gene encoding the WAS protein (WASp). The disease can present with varying degrees of severity, ranging from classic WAS, which features a severe phenotype, to milder forms, such as X-linked thrombocytopenia and X-linked neutropenia. WAS primarily affects boys, although it can occur in isolated cases in girls, and it does not show any significant ethnic or geographic predisposition. This article discusses a clinical case of WAS identified in two siblings from the same family. In this study, we analyzed primary medical documentation and conducted a literature review. The syndrome is relevant for healthcare providers across various specialties, as it requires a comprehensive approach to diagnosis and ongoing monitoring. Medical genetic diagnostics play a crucial role in the diagnosis, while treatment may involve hematopoietic stem cell transplantation from a compatible donor. Additionally, this condition can be detected prenatally through appropriate medical consultation for the family.

Keywords: Children, immunodeficiency, Wiskott-Aldrich syndrome, thrombocytopenia, hematopoietic stem cell transplantation, clinical case.

For citation: Belykh NA, Glotova IA, Deeva YuV, Piznyur IV. Semeynyy sluchay sindroma Viskotta-Oldricha [Case report: Familial Wiskott-Aldrich syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(4):700-9. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-4-700-709>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Вискотта-Олдрича (WAS) – редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, которое включает характерную триаду симптомов: иммунодефицит, тромбоцитопению, экзему. Патология является результатом мутации в гене, кодирующим белок синдрома Вискотта-Олдрича (Wiskott-Aldrich Syndrome protein, WASp). Заболевание имеет различные проявления, варьирующие от тяжёлого фенотипа (классический WAS) до более лёгких форм (X-сцепленная тромбоцитопения, X-сцепленная нейтропения) [1].

INTRODUCTION

WAS is a rare X-linked recessive disorder characterized by a distinctive triad of symptoms: immunodeficiency, thrombocytopenia, and eczema. This disorder is caused by mutations in the WAS gene, which encodes the WASp. The disease can manifest in various forms, ranging from a severe phenotype known as classic WAS to milder variations such as X-linked thrombocytopenia and X-linked neutropenia [1]. Patients with WAS are at an increased

Пациенты с WAS также предрасположены к возникновению аутоиммунных процессов, проявления которых были зарегистрированы у 26-72% носителей мутации. Их диагностирование является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, предрасполагает к озлокачествлению, а также является ранним признаком необходимости трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [2].

Частота встречаемости данной патологии 4-10 на 1000000 новорождённых. Болеют чаще всего мальчики, девочки – в единичных случаях [2, 3]. Этнических и географических особенностей в распространённости данной патологии не наблюдается [1].

Генетический дефект в гене WAS расположен на коротком плече X-хромосомы в позиции Xp 11.22-23. Идентифицировано более 300 генных мутаций, приводящих к нарушению конфигурации белка. Наиболее распространёнными мутациями являются миссенс-мутации. Генный продукт представляет собой белок из 502 аминокислот, экспрессируемый в цитоплазме незрелых кроветворных клеток, где он функционирует как мост между передачей сигналов и движением актиновых нитей в цитоскелете. Актиновый цитоскелет участвует в различных клеточных функциях, таких как цитокинез, эндоцитоз и экзоцитоз, формирование иммунологического синапса, который является местом взаимодействия между Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки. При WAS наблюдается аномальная реорганизация цитоскелета из-за нарушения экспрессии генов, приводящая к дисфункции Т-клеток, вызывающая нарушение миграции и адгезии, а также недостаточное взаимодействие с другими клетками из-за аномального формирования синапсов. Это влияет на гомеостаз и истощение циркулирующих зрелых В-клеток, предшественников маргинальной зоны селезёнки и В-клеток маргинальной зоны, что в последующем обуславливает снижение количества лимфоцитов [1].

Клинические наблюдения

Родители пациентов дали своё информированное согласие на обработку персональных данных своих детей.

Мальчик Я., 2015 г.р., рождён от третьей беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, ОРВИ в III триместре. Роды третьи, преждевременные, самостоятельные, на 36 неделе. У ребёнка имеются брат 15 лет – здоров, сестра 13 лет – здорова. Масса тела при рождении – 2910 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Согласно данным медицинской документации период новорождённости протекал без особенностей. Ребёнок рос и развивался соответственно возрасту, на естественном вскармливании находился до 11 месяцев, привит по индивидуальной графика. Аллергоанамнез не отягощён.

В возрасте 3 месяцев (20.08.2015) мама обратилась к педиатру с жалобами на обильную петехиальную сыпь у ребёнка по всей поверхности тела. В гемограмме: тромбоцитопения (до $21 \times 10^9/\text{л}$), анемия (Hb – 94 г/л). Ребёнок был госпитализирован в Областную детскую клиническую больницу (ОДКБ) им. Н.В. Дмитриевой г. Рязани с целью обследования. Было проведено лечение ингибитором фибринолиза (аминокапроновая кислота) и активатором образования тромбoplastина (этамзилат). Выписан под амбулаторное наблюдение с диагнозом «Трансиммунная тромбоцитопения, анемия II степени неуточнённого генеза, транзиторная нейтропения I степени» с положительной динамикой результатов гемограммы. Результаты лабораторного обследования до и после лечения предвидены в табл. 1.

В возрасте 10 месяцев (4.03.2016) мальчик вновь поступает в ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой с диагнозом «Вирусно-бактериальная инфекция средней тяжести», осложнённая ацетонемическим

risk of developing autoimmune disorders, which have been observed in 26% to 72% of individuals with mutations. The presence of autoimmune processes serves as an independent predictor of a poor prognosis, increases the likelihood of malignancy, and often signifies the need for hematopoietic stem cell transplantation at an early stage [2].

The incidence of this disease is between 4 and 10 per 1,000,000 newborns. Boys are more frequently affected, while girls are affected in isolated cases. There are no ethnic or geographical variations in the prevalence of this pathology [1].

The genetic defect in the WAS gene is located on the short arm of the X chromosome at positions Xp 11.22-23. More than 300 mutations have been identified that disrupt the configuration of the protein. The most common of these mutations are missense mutations. The gene produces a protein of 502 amino acids, expressed in the cytoplasm of non-erythroid hematopoietic cells. This protein functions as a bridge between signal transduction and the movement of actin filaments in the cytoskeleton. The actin cytoskeleton is crucial in various cellular functions, including cytokinesis, endocytosis, exocytosis, and immunological synapse formation. The immunological synapse is the site where T cells interact with antigen-presenting cells such as dendritic cells. In WAS, abnormal cytoskeletal reorganization occurs due to altered gene expression. This change leads to T-cell dysfunction, impaired migration and adhesion, and poor interactions with other cells due to abnormal synapse formation. These disruptions affect the homeostasis and depletion of circulating mature B cells, splenic marginal zone progenitors, and marginal zone B cells, ultimately decreasing lymphocyte numbers [1].

Case report

The patient's parents provided informed consent for processing their children's personal data.

The patient A is a 9-year-old boy who was born prematurely at 36 weeks gestation. He was delivered vaginally during the third pregnancy of a gravida III, para III. During this pregnancy, the mother experienced hyperemesis gravidarum in the first trimester and an acute respiratory viral infection in the third trimester. The child has a 15-year-old healthy brother and a 13-year-old healthy sister. At birth, the child weighed 2910 grams and measured 49 centimeters in length, with an Apgar score of 8/9. Medical records indicate that the neonatal period was uneventful. The child developed normally, was breastfed until 11 months, and received vaccinations on an individualized schedule. The patient had no history of allergies.

At the age of 3 months (August 20, 2015), the mother consulted a pediatrician because she was concerned about an extensive petechial rash covering the child's entire body. A CBC showed thrombocytopenia (with a platelet count of $21 \times 10^9/\text{l}$) and anemia (with a hemoglobin level of 94 g/l). The child was examined at the N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital, Ryazan, Russia. The patient was diagnosed with neonatal immune thrombocytopenia, grade II anemia, and unspecified grade I transient neutropenia. The treatment included the fibrinolytic inhibitor epsilon-aminocaproic acid and the thromboplastin formation activator etamsylate. The patient was discharged for outpatient follow-up, with improvements in laboratory findings. The laboratory examination results before and after treatment are provided in Table 1.

At the age of 10 months, on March 4, 2016, the boy was readmitted to the N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospi-

состоянием. Сопутствующий диагноз «Аутоиммунная тромбоцитопения, анемия I степени». В клиническом анализе крови отмечались анемия лёгкой степени и значительная тромбоцитопения. Результаты клинического анализа крови приведены в табл. 1.

В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. Антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ): IgM – отрицательно, IgG – положительно. Антитела к вирусу Эбштейн-Барр, ВИЧ 1,2, антиген p24 – отрицательно.

В стационаре пациенту была проведена костномозговая пункция. Заключение от 14.03.16: пунктат содержит умеренное количество клеточных элементов. В клеточном составе преобладает созревающий пул клеток белого ряда. Эритроидный росток сохранен. Мегакариоцитов большое количество, отшнуровка тромбоцитов отсутствует, зрелые тромбоциты единичные. Проведено лечение интерфероном альфа-2b, антибиотиками группы цефалоспоринов III поколения, ингибитором фибринолиза, на фоне которого состояние ребёнка улучшилось, наблюдалась положительная динамика в клиническом анализе крови. Динамика результатов лабораторных обследований отражена в табл. 1.

Спустя месяц у ребёнка вновь выявлена петехиальная сыпь. В общем анализе крови: тромбоциты – $37 \times 10^9/\text{л}$, анизоцитоз. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. С-реактивный белок, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, прямая проба Кумбса, антитела к ДНК – отрицательно. ЦМВ методом ПЦР – ДНК вируса обнаружена в крови, моче, слюне. Маркёры антифосфолипидно-

tal in Ryazan, Russia. He was diagnosed with a moderate viral and bacterial co-infection, which was complicated by acetonemic syndrome. Additionally, he was diagnosed with autoimmune thrombocytopenia and grade I anemia. A clinical blood test revealed mild anemia and significant thrombocytopenia. The results of the blood test are presented in Table 1.

No abnormalities were found in the blood chemistry test and urinalysis. Antibody tests showed the following results: cytomegalovirus (CMV) antibodies – IgM were negative, while IgG was positive. Antibodies to Epstein-Barr virus, HIV-1 and HIV-2 antibodies, and p24 antigen returned negative results.

While in the hospital, the patient underwent a bone marrow puncture conducted on March 14, 2016. Bone marrow examination revealed moderate hypercellularity with myeloid preponderance. The erythroid lineage was not affected, with the presence of a large number of megakaryocytes. There was no evidence of platelet aggregation, and single mature platelets were present. The treatment regimen included interferon alfa-2b, third-generation cephalosporins, and fibrinolytic inhibitors. The child's condition showed significant improvement and positive changes in the laboratory findings throughout this treatment. The changes in laboratory test results are detailed in Table 1.

A month later, the child developed a petechial rash again. A CBC results showed platelets at $37 \times 10^9/\text{l}$, along with anisocytosis

Таблица 1 Результаты клинического анализа крови пациента Я. в динамике

Table 1 Dynamic changes in hematology test results of patient A

| Параметр Parameter | 20.08.2015 | 3.09.2015 | 4.03.2016 | 16.03.2016 | 30.10.2020 | Референсные значения Reference range |
|--|------------|--|-----------|------------|------------|--|
| Гемоглобин, г/л Hgb, g/l | 94 | 110 | 103 | 117 | 123 | 110-140 |
| Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$ RBC, $\times 10^{12}/\text{l}$ | 2.99 | 3.14 | 3.1 | 4.0 | 4.92 | 3.7-4.9 |
| Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{l}$ | 6.1 | 7.5 | 6.3 | 5.0 | 8.42 | 4.5-10 |
| Гематокрит, % HCT, % | 27.2 | 28.6 | 28.4 | 29.6 | 31.5 | 33-45 |
| Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{l}$ | 21 | 62, анизоцитоз 62, anisocytosis | 36 | 186 | 264 | 150-400 |
| Относительное количество лимфоцитов, % LYM, % | 71 | 79 | 53 | 47 | 43 | До 1 года – 40-70 До 6 лет – 30-60 ≤ 1 year: 40-70 ≤ 6 years: 30-60 |
| Относительное количество нейтрофилов, % NEUT, % | 17 | 11 | 43 | 46 | 47 | До 1 года – 20-50 До 5 лет – 30-60 ≤ 1 year: 20-50 ≤ 5 years: 30-60 |
| Относительное количество моноцитов, % MON, % | 6 | 4 | 2 | 4 | 8 | 2-10 |
| Относительное количество эозинофилов, % EOS, % | 6 | 6 | 2 | 3 | 2 | 0.5-8 |
| СОЭ, по Вестергрену, мм/ч ESR, mm/h | 5 | 6 | 5 | 4 | 8 | 4-12 |

Таблица 2 Результаты анализа иммунограммы пациента Я. в динамике

| Параметр Parameter | 23.09.2016 | 25.10.2016 | 30.10.2020 | Референсные значения Reference range |
|---|------------|------------|------------|---|
| IgG, г/л IgG, g/l | 24.7 | 5.5 | 4.3 | 6.4-19.47 |
| IgA, г/л IgA, g/l | 1.5 | 0.9 | 0.0 | 0.4-2.8 |
| IgM, г/л IgM, g/l | 2.5 | 0.8 | 0.0 | 0.4-1.7 |
| CD3, % | 49.8 | 85.3 | 58.0 | 62.0-69.0 |
| CD4, % | 20.6 | 57.3 | 25.0 | 30.0-40.0 |
| CD16, % | 34.0 | 34.0 | 29.0 | 8.0-15.0 |
| CD19, % | 17.2 | 4.0 | 13.0 | 19.0-31.0 |
| НСТ спонтанный, % Spontaneous NBT-reduction, % | 45.0 | 45.5 | 4.0 | 0.0-10.0 |
| НСТ стимулированный, % Stimulated NBT-reduction, % | 89.0 | 89.0 | 23.0 | 40.0-80.0 |
| Индекс стимуляции, % Stimulation index, % | 2.0 | 7.6 | 5.8 | 1.7-5.0 |

Table 2 Dynamic changes in the immunogram results of patient A

го синдрома от 13.04.16: IgM к кардиолипину, IgG к кардиолипину, IgM к гликопротеину, IgG к протромбину, IgM к протромбину – отрицательно; IgG к гликопротеину – положительно. Сывороточные иммуноглобулины в пределах возрастной нормы.

Заключение гематолога: Тромбоцитопения затяжная. Носительство маркёров антифосфолипидного синдрома. Приобретённая ЦМВ инфекция, латентная фаза.

В возрасте 1 года (2016 г.) у пациента отмечались значительные изменения в результатах иммунограммы (табл. 2). В этой связи, пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование на базе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва г. Москвы (НМИЦ ДГОИ) методом прямого секвенирования по Сенгеру. В результате обнаружена миссенс-мутация в экзоне 11 в гемизиготном состоянии: с.1430G>A, (AGA>AAA), приводящая к замене аминокислоты в положении 477: p.Arg477Lys (p.R477K). Найденная мутация была ранее описана в литературе у пациента с врождённой X-сцепленной тромбоцитопенией (одна из форм синдрома Вискотта-Олдрича) [4].

В 2018 году на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва был произведён анализ на TREC и KREC, который выявил значительные отклонения от нормы. Результаты обследования представлены в табл. 3.

На периодических осмотрах пациента педиатром до трёхлетнего возраста продолжала выявляться петехиальная сыпь и резко выраженная тромбоцитопения в клиническом анализе крови,

sis. Lupus anticoagulant (LA) was not detected, and the following tests returned negative results: CRP, RF, ASO, direct Coombs test, and anti-dsDNA. However, the CMV PCR test detected viral DNA in the blood, urine, and saliva. On April 13, 2016, the assessment of antiphospholipid syndrome markers yielded the following results: cardiolipin antibodies IgG/IgM, glycoprotein antibodies IgM, and prothrombin antibodies IgG/IgM tested negative, while glycoprotein antibodies IgG tested positive. Serum immunoglobulin levels were within the normal range for the child's age.

The hematologist determined that the patient had prolonged thrombocytopenia and tested positive for antiphospholipid syndrome markers, suggesting an acquired CMV infection in its latent phase.

At the age of 1 year (2016), the patient showed significant changes in the immunogram (Table 2). As a result, he underwent molecular genetic testing at The Dmitry Rogachev National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology in Moscow, Russia. This testing employed the direct sequencing (Sanger sequencing) method and identified a hemizygous missense mutation in the exon 11: c.1430 G>A (AGA>AAA). This mutation leads to an amino acid substitution at position 477 (R477K, p. Arg477Lys). This specific mutation has been previously documented in the literature in a patient with congenital X-linked thrombocytopenia, which is one form of WAS [4].

In 2018, a TREC/KREC PCR assay was conducted at The Dmitry Rogachev National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology in Moscow, Russia. The

Таблица 3 Результаты TREC и KREC пациента Я.

| Параметр Parameter | Результат Result | Референсные значения Reference range |
|---|---------------------|--|
| TREC Copies/10 ⁵ cells Copies/μl blood | 120 18.9 | 1200-11000 копий на 10 ⁵ лейкоцитов Sample range (copies/10 ⁵ cells): 1200-11000 76-1162 копий на 1 мкл Sample range (copies/μl blood): 76-1162 |
| KREC Copies/10 ⁵ cells Copies/μl blood | 270 41.8 | 1300-14000 копий на 10 ⁵ лейкоцитов Sample range (copies/10 ⁵ cells): 1300-14000 111-1119 копий на 1 мкл Sample range (copies/μl blood): 111-1119 |

Table 3 TREC/KREC PCR-assay results of patient A

а также определялись экзематозные участки по телу. При дополнительных исследованиях были выявлены IgG к *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydomphila pneumonia*, *Toxoplasma gondii*.

В дальнейшем, учитывая состояние пациента и результаты анализов, мальчику был назначен иммуноглобулин (0,6 г/кг 1 раз/3 недели внутривенно) и стимулятор тромбопоэза (энплейт 9 мкг/кг/сут 1 раз/нед (140 мкг) подкожно).

В январе 2019 года у ребёнка при плановом обследовании были выявлены следующие результаты в клиническом анализе крови: метамиелоциты – 4%, палочкоядерные – 8%, обнаружена 1 клетка лимфоцит с нежным ядром и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Через месяц количество таких клеток возросло уже до 7%, появились атипичные мононуклеары – 13%.

Было принято решение о проведении костномозговой пункции в двух точках. Заключение цитологического анализа из первой точки: костный мозг полиморфный по составу, малоклеточный, бластные клетки – 5%. Заключение из второй точки: костный мозг полиморфный по составу, бластные клетки – 9%. При подсчёте препарата было обнаружено несколько скоплений клеток, мноморфных по составу. Клетки лишены цитоплазмы, с грубым ядром, без ядрышек.

На основании результатов пункции было проведено обследование с целью исключения гемобластоза и определения дальнейшей тактики ведения пациента. По итогу представленных результатов, данных за гемобластоз получено не было.

Учитывая, что единственным эффективным видом лечения для данного заболевания является проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5], в октябре 2019 года, ввиду тяжести основного заболевания, пациенту была проведена ТГСК (с предварительным кондиционированием с добавлением рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафора) от гаплоидентичного родственного донора (отца) с процессингом трансплантата деплецией TCR a/b и CD19. Приживление трансплантата лейкоцитарного ростка на +17 сутки (лейкоциты – $1,08 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – $0,84 \times 10^9$ /л), тромбоцитарного ростка в день химеризма – на +28 сутки.

Осложнением раннего посттрансплантационного периода стала реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), рефрактерная к лечению препаратами первой линии. Нарастание собственного химеризма: CD3+ – 50,7% собственных клеток, CD34+ – 38,3% собственных клеток, общий – 36,7% собственных клеток. Таким образом, у пациента отмечена тенденция к отторжению трансплантата.

Это стало показанием к проведению повторной алло-ТГСК от неродственного 10/10 HLA-идентичного донора с процессингом трансплантата деплецией TCR a/b и CD19 в сентябре 2020 года.

Химеризм периферической крови через месяц после ТГСК (30.10.2020): CD3+ – 1% собственных клеток, общий – не менее 99% клеток имеют донорское происхождение. Уровень IgG – 5,64 г/л. Достоверных данных за течение РТПХ нет, очагов инфекции нет. В соматически удовлетворительном статусе мальчик выписывается под наблюдение специалистов по месту жительства. Сопутствующий диагноз: органическое эмоционально-лабильное расстройство, нозогенная тревожная реакция. Регистрировались положительные результаты в клиническом анализе крови, однако в динамике оценки иммунограммы отмечалось стойкое снижение уровня иммуноглобулинов. Результаты лабораторных обследований представлены в табл. 1 и 2.

В дальнейшем и по настоящее время ребёнок наблюдается по месту жительства, с периодическими плановыми госпитализа-

цями. assay revealed significant deviations from the normal range. The results of the examination are presented in Table 3.

During regular check-ups by a pediatrician until age three, the patient presented a petechial rash and significant thrombocytopenia, along with eczematous areas on the body. Additional tests revealed IgG antibodies to *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydomphila pneumonia*, and *Toxoplasma gondii*.

Due to the patient's condition and test results, intravenous immunoglobulin was administered at 0.6 g/kg once daily for three consecutive weeks. Along with this treatment, a thrombopoiesis stimulator, Romiplostim, was given as a weekly subcutaneous injection at 9 µg/kg, with a maximum cumulative dose of 140 µg/kg.

In January 2019, during a routine examination, the differential blood count test revealed the following results: metamyelocytes at 4%, band cells at 8%, and one lymphocyte characterized by a delicate nucleus and a high nuclear-to-cytoplasmic ratio. A month later, the percentage of these lymphocytes increased to 7%, and atypical mononuclear cells were found to constitute 13% of the total count.

A decision was made to perform a bone marrow puncture at two different sites. The cytological analysis of the first sample indicated that the bone marrow was hypocellular with a polymorphic composition, showing 5% blast cells. The second sample analysis revealed similar findings, with 9% blast cells. During the examination of the samples, several clusters of monomorphic cells were identified; these cells exhibited scant cytoplasm, coarse chromatin, and inconspicuous nucleoli.

Based on the results of the punctures, further examinations were conducted to rule out any hematologic malignancy and determine the appropriate management strategy for the patient. The results presented did not indicate any signs of hematologic malignancy.

Given that the only effective treatment for this disease is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [5], the patient underwent HSCT in October 2019 due to the severity of the underlying condition. The transplantation utilized haploidentical stem cells donated by the patient's father, following a preliminary conditioning regimen that included granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor. The stem cell transplant was manipulated with TCR αβ+ and CD 19+ depletion. After the first transplantation, WBC engraftment was achieved with an absolute neutrophil count of 0.84×10^9 /l on day 17, and platelet engraftment was achieved on day 28.

A complication during the early post-transplant period was graft-versus-host disease (GvHD), which was refractory to first-line treatment. There was increasing recipient chimerism: 50.7% for the CD3+ cell population, 38.3% for the CD34+ cell population, and overall, 36.7% of the patient's cells were their own. Consequently, the patient exhibited a tendency toward transplant rejection.

The tendency indicated the need for a repeat allo-HSCT from an unrelated 10/10 HLA-matched donor performed in September 2020. The stem cell transplant was manipulated with TCR αβ+ and CD19+ depletion.

Recipient chimerism one month after HSCT (October 30, 2020): 1% for the CD3+ cell population; at least 99% of cells are of donor origin – IgG level: 5.64 g/l. There were no indications of the progression of GvHD and no signs of infection. The boy was discharged in satisfactory condition and will continue to be monitored at his place of residence. Additionally, he has been di-

циями. Тяжесть состояния пациента обусловлена последствиями перенесённой хронической РТПХ. В настоящее время активных проявлений РТПХ нет. Трансплантат функционирует удовлетворительно, химеризм полный донорский. В связи с этим, мальчику был назначен курс отсроченной вакцинации.

В апреле 2019 года в этой же семье рождается ещё один ребёнок. Мальчик В., от четвёртой беременности, протекавшей с анемией во II триместре, четвёртых самостоятельных родов в сроке 36-37 недель. Масса тела при рождении – 2700 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. В периоде новорождённости отмечались церебральная ишемия, синдром угнетения ЦНС в 1-е сутки. Профилактические прививки в роддоме не были сделаны по причине отказа матери. Вскармливание грудное.

По причинеотягощённого семейного анамнеза (мать – носитель гена, у брата – синдром Вискотта-Олдрича), ребёнок с рождения находился под наблюдением в Научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (НКЦ ГОИ РязГМУ). В общем анализе крови, взятом после рождения, уровень тромбоцитов – $219 \times 10^9/\text{л}$, на 29-й день жизни – $42 \times 10^9/\text{л}$. Остальные показатели общего и биохимического анализов крови находились в пределах нормы. Маме было рекомендовано отказаться от грудного вскармливания на неделю для исключения трансиммунной тромбоцитопении.

В возрасте 1 месяца в анализе иммунограммы пациента В. отмечались некоторые отклонения от референсных значений. Данные представлены в табл. 4.

Отказ от грудного вскармливания не принёс положительного эффекта. Был установлен диагноз: первичный иммунодефицит, недифференцированный. Не исключается синдром Вискотта-Олдрича. Тромбоцитопения впервые выявленная, неуточнённая.

agnosed with an organic, emotionally labile disorder and a nosogenic anxiety reaction. Improvement was observed in the CBC results; however, a persistent decrease in immunoglobulin levels was noted during the dynamic immunogram assessment. The laboratory test results are presented in Tables 1 and 2.

Since then, the child has been monitored at home, with periodic planned hospital admissions. The severity of the patient's condition was attributed to the consequences of chronic GvHD. Currently, there are no active manifestations of GvHD. The hematopoietic graft functions well, and full donor chimerism has been achieved. Subsequently, the boy was prescribed a schedule for delayed vaccinations.

In April 2019, another boy was born in the same family at 36-37 weeks gestation. He was delivered vaginally during the third pregnancy of a gravida IV, para IV. During this pregnancy, the mother experienced anemia in the second trimester. At birth, the child weighed 2700 g grams and measured 49 centimeters in length, with an Apgar score of 7/8. In the neonatal period, cerebral ischemia and CNS depression were noted on the first day in the neonate (patient B). Prophylactic vaccinations were not given in the maternity hospital due to the mother's refusal. He was breastfed.

Due to the burdened family history (the mother is a gene carrier, and the brother has WAS), the child was followed up at the Scientific and Clinical Center of Hematology, Oncology, and Immunology of Ryazan State Medical University, named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia from birth. A CBC conducted after birth recorded the platelet count at $219 \times 10^9/\text{l}$. However, by the 29th day of life, the platelet count had decreased to $42 \times 10^9/\text{l}$. All other CBC parameters and blood chemistry test results were

Таблица 4 Результаты иммунограммы пациента В.

| Параметр Parameter | Результат Result | Референсные значения Reference range |
|---|---------------------|---|
| IgG, % | 6.0 | 2.7-11.8 |
| IgA, % | 0.1 | 0.15-0.9 |
| IgM, % | 0.3 | 0.11-1.04 |
| CD3, % | 53.0 | 58.0-67.0 |
| CD4, % | 37.0 | 38.0-50.0 |
| CD8, % | 16.0 | 18.0-25.0 |
| CD16, % | 17.0 | 8.0-17.0 |
| НСТ спонтанный, % Spontaneous NBT-reduction, % | 6.0 | 0.0-10.0 |
| НСТ стимулированный, % Stimulated NBT-reduction, % | 35.0 | 40.0-80.0 |
| Индекс стимуляции, % Stimulation index, % | 5.8 | 1.7-5.0 |

Table 4 The immunogram results of patient B

Таблица 5 Результаты TREC и KREC пациента В.

| Параметр Parameter | Результат Result | Референсные значения Reference range |
|---|---------------------|---|
| TREC Copies/ 10^5 cells Copies/ μl blood | 2868 242.9 | 1300-14000 копий на 10^5 лейкоцитов Sample range (copies/ 10^5 cells): 1300-14000 152-1097 копий на 1 мкл Sample range (copies/ μl blood): 152-1097 |
| KREC Copies/ 10^5 cells Copies/ μl blood | 1789 151.5 | 2000-22000 копий на 10^5 лейкоцитов Sample range (copies/ 10^5 cells): 2000-22000 248-1768 копий на 1 мкл Sample range (copies/ μl blood): 248-1768 |

Table 5 TREC/KREC PCR-assay results of patient B

В возрасте 2 месяцев мальчику было проведено прямое секвенирование по Сенгеру в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва. Ген WAS, выявлена однонуклеотидная замена с.1430G>A в гемизиготном состоянии, приводящая к изменению аминокислоты p.Arg477Lys (p.R477K). Экспрессия WASp – в пределах границы нормы, что позволяет прогнозировать лёгкое течение заболевания [5].

На основании полученных данных молекулярно-генетического исследования пациента была проведена костномозговая пункция. Заключение цитологического анализа из двух точек от 12.09.19: пунктаты богаты миелокариоцитами, полиморфны по составу. При обзорном просмотре встречаются клетки макрофагально-гистиоцитарного ряда. Содержание бластных клеток повышено и составляет 6,5%. Мегакариоцитарный росток раздражён, часть мегакариоцитов с «отшнуровкой» тромбоцитов.

Анализ на TREC и KREC от 19.09.19 также выявил некоторые изменения в показателях (табл. 5).

На основании данных результатов обследований пациенту был установлен окончательный диагноз: Первичный иммунодефицит: синдром Вискотта-Олдрича.

В дальнейшем родители периодически обращались к педиатру с жалобами на частые ОРВИ у ребёнка, а также геморрагическую сыпь. Уровень тромбоцитов при этом был в диапазоне нормальных значений. Анализ на антитела показал следующие результаты: вирус Эбштейна-Барр: VCA – IgM положительный, EA – IgG отрицательный, NA – IgG положительный; ЦМВ: IgM, IgG – отрицательно.

Мальчику В. также, как и его старшему брату показано проведение ТГСК, как единственного эффективного метода лечения данного заболевания [5].

На данный момент ребёнок наблюдается по месту жительства с периодическими госпитализациями для введения препаратов иммуноглобулина и стимулятора тромбопоэза (энплейт), а также стоит на учёте в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва.

ОБСУЖДЕНИЕ

WAS является редким заболеванием в общей популяции, однако следует с большим вниманием относиться к пациентам мужского пола с выявленной тромбоцитопенией и рецидивирующими инфекциями [6]. Пациенты женского пола могут быть носителями WAS и иметь определённые клинические симптомы, это было продемонстрировано в работе Hou X et al (2021) [7]. В наблюдаемой нами семье у пациентов есть старшая сестра и, по данным генетического исследования, она не является носителем патологического гена, что в будущем предотвратит его передачу собственным детям.

Представленный клинический случай течения WAS у описанных пациентов является классическим проявлением данной патологии, которая включает триаду симптомов: иммунодефицит, тромбоцитопению и экзему. Но нередко встречается и атипичная картина развития данного синдрома, что затрудняет своевременную диагностику, тем самым осложняя прогноз положительного исхода заболевания. Швец ОА с соавт. (2020) представили клиническое наблюдение пациента, где WAS маскировался болезнью Розаи-Дорфмана и диагностирован был лишь в 14 лет [8]. Varutcu A et al (2021) сообщают, что WAS у 7-летнего пациента был установлен только после оперативного лечения аневризмы восходящей части аорты, которая является осложнением данного синдрома [9].

Семейные случаи проявления WAS редко встречаются в научных статьях, однако упоминания о них всё же имеются. Smith J

within the normal range. To prevent the development of neonatal alloimmune thrombocytopenia, the mother was advised to refrain from breastfeeding for one week.

At one month of age, some deviations from the reference range were observed in the immunogram analysis of patient B. The data is presented in Table 4.

Refusal of breastfeeding did not yield positive effects. Patient B was diagnosed with an undifferentiated primary immunodeficiency. The diagnosis of WAS was not considered excluded. Additionally, the patient was newly diagnosed with unspecified thrombocytopenia.

At 2 months, patient B underwent molecular genetic testing at the Dmitry Rogachev National Scientific and Practical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology in Moscow, Russia. Sanger sequencing was performed to identify a mutation in the WAS gene, revealing a hemizygous missense mutation in exon 11: c.1430 G>A (AGA>AAA). This mutation leads to an amino acid substitution at position 477 (R477K, p. Arg477Lys). Normal WASp expression was observed, indicating a mild course of the disease can be predicted [5].

A bone marrow puncture was performed based on the data obtained from the patient's molecular genetic study. A bone marrow examination on September 12, 2019, revealed a polymorphic cell composition with the prominence of megakaryocytes. During the general examination, cells from the macrophage-histiocytic series were observed, along with increased blasts, which accounted for 6.5% of the cell population. The megakaryocytic lineage is expanded, but thrombopoiesis is ineffective, with some megakaryocytes forming platelets by pinching off pieces of their cytoplasm.

On September 19, 2019, a TREC/KREC PCR assay was conducted, revealing some deviations from the normal range, as shown in Table 5.

Based on the examination results, the patient received a final diagnosis of primary immunodeficiency: Wiskott-Aldrich syndrome.

Subsequently, the parents periodically contacted the pediatrician with concerns about their child's frequent acute respiratory viral infections and the presence of a hemorrhagic rash. The platelet counts were within the normal range. Serology testing results indicated the following: EBV – VCA-IgM was positive, anti-EA IgG was negative, and anti-EBNA IgG was positive. CMV IgM and IgG were both negative.

Similar to his older brother, patient B is also recommended for HSCT, currently the only effective treatment for this condition [5].

Patient B is receiving scheduled admissions for administering immunoglobulin and thrombopoiesis stimulator Romiplostim. Additionally, he is enrolled for hematopoietic stem cell transplantation at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology and Oncology.

DISCUSSION

WAS is a rare disease in the general population; however, greater attention should be paid to male patients who have thrombocytopenia and recurrent infections [6]. Female patients can be carriers of mutated WASp and have specific clinical symptoms, as demonstrated by Hou X et al (2021) [7]. In the family we observed, the patients have an older sister who, according to genetic research, is not a carrier of the pathological gene. This

et al (2021) из медицинского центра Университета Бэннера в Тусоне (Аризона) описали успешную алло-ТГСК двум братьям в возрасте 9 месяцев и 4 лет, где в качестве донора выступал их отец [10]. В представленном нами клиническом случае также была проведена алло-ТГСК, однако ранний посттрансплантационный период осложнился РТПХ. Возможно, данное осложнение было связано с тем, что у донора (отца) не были выявлены антитела к ЦМВ, носителем которого являлся реципиент. Тенденция к отторжению трансплантата вкупе с сохраняющейся трёхростковой цитопенией и хронической РТПХ, рефрактерной к препаратам первой линии терапии, явились показанием к проведению повторной и, в результате, успешной ТГСК, от неродственного 10/10 HLA-совместимого донора, который являлся носителем IgG ЦМВ. У пациентов после ТГСК вирусная нагрузка является грозным осложнением, наиболее значимым из них до сих пор остается ЦМВ инфекция [11]. Определение ЦМВ-статуса у реципиента также способствует благоприятному течению посттрансплантационного периода. ЦМВ-носительство реципиента может способствовать реактивации данной инфекции после трансплантации. В связи с этим, использование ЦМВ-положительного донора при ЦМВ-положительном статусе пациента будет целесообразным, вследствие сопутствующего переноса специфических лимфоцитов, предупреждающих активную репликацию ЦМВ [12].

Как уже указывалось выше, алло-ТГСК является эффективным методом лечения WAS. На базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва была организована оценка эффективности ТГСК при WAS на основе клеточного моделирования трансплантата с редукцией токсичности подготовительной терапии. В результате исследования были продемонстрированы убедительные показатели выживаемости пациентов, которые получали режим кондиционирования с использованием Г-ТСК и плериксафора [13, 14]. Данный технологичный метод также использовался у нашего пациента при подготовке к ТГСК. Итоги проведённого исследования позволяют надеяться на улучшение качества жизни пациентов с WAS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Вискотта-Олдрича является не только тяжёлым жизнеугрожающим заболеванием, но и требует тщательного наблюдения специалистами и контроля различными группами препаратов. Важную роль играет своевременная диагностика, в особенности генетическая, а также информирование родителей о необходимости пренатального поиска, если в семье уже выявлена мутация в гене. Отдельной актуальной проблемой до сих пор остаётся ТГСК, поиск совместимого донора и РТПХ даже на родственном материале, что подтверждает данный клинический случай.

fact means she will not transmit the gene to her children in the future.

This clinical case illustrates classic WAS, characterized by a triad of symptoms: immunodeficiency, thrombocytopenia, and eczema. However, atypical presentations of this syndrome are also common, which can complicate timely diagnosis and adversely affect the prognosis for a positive outcome. Shvets OA et al (2020) reported a case in which WAS was mimicked by Rosai-Dorfman disease, and the diagnosis was not made until the patient was 14 years old [8]. Barutcu A et al (2021) revealed that a 7-year-old patient was diagnosed with WAS only after undergoing surgical treatment for an ascending aortic aneurysm, a complication related to this syndrome [9].

Familial cases of WAS are rarely reported in scientific literature, though some have been noted. In a study conducted by Smith J et al (2021) at the Banner University Medical Center in Tucson, US, successful allogeneic HSCT was reported in two brothers, aged 9 months and 4 years. The patient receives stem cells donated by their father [10]. In our clinical case, an allogeneic HSCT was performed. However, GvHD complicated the early post-transplant period. This complication might have arisen because the donor, the recipient's father, did not have antibodies to CMV, while the recipient was a carrier. The combination of a tendency toward transplant rejection, persistent three-line cytopenia, and chronic GvHD that was refractory to first-line treatments led to the decision to perform a repeat HSCT. This subsequent transplant was successful and was conducted using stem cells from a 10/10 HLA-matched unrelated donor who was a carrier of CMV IgG. Viral load is a formidable complication in patients after HSCT, the most significant of which remains CMV infection [11]. Determination of the CMV status in the recipient also contributes to a favorable course of the post-transplant period. CMV carriage in the recipient can contribute to the reactivation of this infection after transplantation. Using a CMV-positive donor for a CMV-positive recipient is advisable, as it allows for transferring specific lymphocytes that can prevent active CMV replication [12].

Allogeneic HSCT is an effective treatment method for WAS. At the Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology and Oncology in Moscow, Russia, a study was conducted to evaluate the effectiveness of HSCT in patients with WAS. This evaluation involved cell modeling of the transplant while reducing the toxicity of the preparatory therapy. The study showed promising survival rates for patients who received HSCT using a conditioning regimen that included granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor [13, 14]. This approach was employed for our patient prior to HSCT. The study's results give us hope for an improved quality of life for patients with WAS.

CONCLUSION

WAS is a severe and potentially life-threatening condition that requires careful monitoring by specialists and management by various medications. Timely diagnosis, particularly genetic testing, is crucial. Additionally, it is essential to inform parents about the necessity of prenatal testing if a mutation has already been identified in the family. An ongoing challenge in treatment is HSCT, which includes the search for a compatible donor and the risk of GvHD, even when using related donors, as demonstrated by the clinical case discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539838>.
2. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, Suri D, Singh S. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: Updated perspectives. *Appl Clin Genet*. 2021;14:363-88. <https://doi.org/10.2147/TACG.S213920>
3. Ханова ХН, Арипова ТУ, Исмаилова АА. Синдром Вискотта-Олдрича: краткое описание болезни. *Международный журнал научной педиатрии*. 2022;7(4):21-4. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-7-21-24>
4. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019;185(4):647-55. <https://doi.org/10.1111/bjh.15831>
5. Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:648951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951>
6. Чурюкина ЭВ, Корева ЕВ, Селезнёва ОС. Случай синдрома Вискотта-Олдрича у ребёнка грудного возраста. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023;3:58-68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>
7. Hou X, Sun J, Liu C, Hao J. Case report: Wiskott-Aldrich syndrome caused by extremely skewed X-chromosome inactivation in a Chinese girl. *Front Pediatr*. 2021;9:691524. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.691524>
8. Швец ОА, Абрамов ДС, Хорева АЛ, Першин ДЕ, Киева АМ, Пшонкин АВ. Лимфаденопатия по типу болезни Розай-Дорфмана у пациента с синдромом Вискотта-Олдрича: сложности диагностики. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):108-15. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115>
9. Barutcu A, Lelebisatan G, Lelebisatan S, Cil M, Sasmaz HI, Demir F. A case with Wiskott-Aldrich syndrome and ascending aorta aneurysm. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(6):e774-e776. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001932>
10. Smith J, Alfonso JH, Reddivalla N, Angulo P, Katsanis E. Case report: Haploidentical bone marrow transplantation in two brothers with Wiskott-Aldrich syndrome using their father as the donor. *Front Pediatr*. 9:647505. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.647505>
11. Дмитрова АА, Дроков МЮ, Туполева ТА, Савченко ВГ. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения. *Трансплантология*. 2022;14(2):210-25. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-210-225>
12. Балашов ДН, Шелихова ЛН, Масчан МА. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: показания, виды трансплантаций, выбор донора. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(2):131-5. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-131-135>
13. Балашов ДН, Козловская СН, Радыгина СА, Лаберко АЛ, Султанова ЭР, Шелихова ЛН, и др. Успехи проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Вискотта-Олдрича. *Педиатрия*. 2019;98(3):54-9. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-54-59>
14. Балашов ДН, Гутовская ЕИ, Козловская СН, Радыгина СА, Лаберко АЛ, Масчан АА. Применение плериксафора и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в кондиционировании перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;16(3):55-8. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-55-58>

REFERENCES

1. Malik MA, Masab M. Wiskott-Aldrich syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539838>.
2. Sudhakar M, Rikhi R, Loganathan SK, Suri D, Singh S. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: Updated perspectives. *Appl Clin Genet*. 2021;14:363-88. <https://doi.org/10.2147/TACG.S213920>
3. Khanova KhN, Aripova TU, Ismailova AA. Sindrom Viskotta-Oldricha: kratkoe opisanie bolezni [Wiskott Aldrich syndrome: Brief description of the disease]. *Mezhdunarodnyy zhurnal nauchnoy pediatrii*. 2022;7(4):21-4. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-7-21-24>
4. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2019;185(4):647-55. <https://doi.org/10.1111/bjh.15831>
5. Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol*. 2021;12:648951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951>
6. Churyukina EV, Koreeva EV, Seleznyova OS. Sluchay sindroma Viskotta-Oldricha u rebyonka grudnogo vozrasta [A case of Wiskott-Aldrich syndrome in an infant]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2023;3:58-68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-3-58-68>
7. Hou X, Sun J, Liu C, Hao J. Case report: Wiskott-Aldrich syndrome caused by extremely skewed X-chromosome inactivation in a Chinese girl. *Front Pediatr*. 2021;9:691524. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.691524>
8. Shvets OA, Abramov DS, Khoreva AL, Pershin DE, Kieva AM, Pshonkin AV. Limfadenopatiya po tipu bolezni Rozai-Dorfmana u patsienta s sindromom Viskotta-Oldricha: slozhnosti diagnostiki [Rosay-Dorfman-like lymphadenopathy in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: Diagnostic difficulties]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2020;19(1):108-15. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-1-108-115>
9. Barutcu A, Lelebisatan G, Lelebisatan S, Cil M, Sasmaz HI, Demir F. A case with Wiskott-Aldrich syndrome and ascending aorta aneurysm. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(6):e774-e776. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001932>
10. Smith J, Alfonso JH, Reddivalla N, Angulo P, Katsanis E. Case report: Haploidentical bone marrow transplantation in two brothers with Wiskott-Aldrich syndrome using their father as the donor. *Front Pediatr*. 9:647505. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.647505>
11. Dmitrova AA, Drovkov MYu, Tupoleva TA, Savchenko VG. Tsitomegalovirusnaya infektsiya pri transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok: osnovnoe klinicheskoe znachenie i opredeleniya [Cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Clinical significance and definitions]. *Transplantologiya*. 2022;14(2):210-25. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-2-210-225>
12. Balashov DN, Shelikhova LN, Maschan MA. Transplantatsiya gemopoeticheskikh stvolovykh kletok: pokazaniya, vidy transplantatsiy, vybor donora [Hematopoietic stem cell transplantation: Indications, types of transplantations, donor selection]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2022;21(2):131-5. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-131-135>
13. Balashov DN, Kozlovskaya SN, Radygina SA, Laberko AL, Sultanova ER, Shelikhova LN, i dr. Uspekhi provedeniya transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok pri sindrome Viskotta-Oldricha [Success of hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome]. *Pediatriya*. 2019;98(3):54-9. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-54-59>
14. Balashov DN, Gutovskaya EI, Kozlovskaya SN, Radygina SA, Laberko AL, Maschan AA. Primenenie pleriksafora i granulotsitarnogo koloniestimuliruyushchego faktora v konditsionirovani pered transplantatsiyey gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u patsientov s sindromom Viskotta-Oldricha [The use of plerixafor and G-CSF during conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;16(3):55-8. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-3-55-58>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белых Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФПДО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
 Researcher ID: L-2177-2018
 ORCID ID: 0000-0002-5533-0205
 SPIN-код: 2199-6358
 E-mail: nbelyh68@mail.ru

Глотова Инна Александровна, студентка 6 курса, педиатрический факультет, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
 Researcher ID: KFR-7211-2024
 ORCID ID: 0000-0002-1502-4086
 SPIN-код: 6583-7495
 E-mail: zvereva.inna2011@yandex.ru

Деева Юлия Витальевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФПДО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
 Researcher ID: ACT-0159-2022
 ORCID ID: 0000-0003-0975-1137
 E-mail: yudeeva80@mail.ru

Пизнур Инна Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФПДО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
 Researcher ID: AAO-8423-2020
 ORCID ID: 0000-0002-9267-439X
 SPIN-код: 5495-1140
 E-mail: innaabramova@yandex.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Деева Юлия Витальевна
 ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФПДО, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9
 Тел.: +7 (961) 1314872
 E-mail: yudeeva80@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: БНА
 Сбор материала: ГИА, ДЮВ, ПИВ
 Анализ полученных данных: ДЮВ, ПИВ
 Подготовка текста: ГИА, ДЮВ, ПИВ
 Редактирование: БНА
 Общая ответственность: БНА

Поступила 12.05.24
 Принята в печать 28.11.24

И AUTHORS' INFORMATION

Belykh Natalia Anatolievna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a Course in Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
 Researcher ID: L-2177-2018
 ORCID ID: 0000-0002-5533-0205
 SPIN: 2199-6358
 E-mail: nbelyh68@mail.ru

Glotova Inna Aleksandrovna, Student, 6th year, Faculty of Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
 Researcher ID: KFR-7211-2024
 ORCID ID: 0000-0002-1502-4086
 SPIN: 6583-7495
 E-mail: zvereva.inna2011@yandex.ru

Deeva Yuliya Vitalievna, Assistant at the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a Course in Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
 Researcher ID: ACT-0159-2022
 ORCID ID: 0000-0003-0975-1137
 E-mail: yudeeva80@mail.ru

Piznyur Inna Vladimirovna, Assistant at the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a Course in Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
 Researcher ID: AAO-8423-2020
 ORCID ID: 0000-0002-9267-439X
 SPIN-код: 5495-1140
 E-mail: innaabramova@yandex.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Deeva Yuliya Vitalievna
 Assistant at the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with a Course in Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

390026, Russian Federation, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9
 Tel.: +7 (961) 1314872
 E-mail: yudeeva80@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: BNA
 Data collection: GIA, DYuV, PIV
 Analysis and interpretation: DYuV, PIV
 Writing the article: GIA, DYuV, PIV
 Critical revision of the article: BNA
 Overall responsibility: BNA

Submitted 12.05.24
 Accepted 28.11.24