

# Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

V. Schuster<sup>1</sup>, T. Böhler<sup>2</sup> und C. Klein<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, <sup>2</sup>Abteilung Virologie, Universität Heidelberg, <sup>3</sup>Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

## Schlüsselwörter

Wiskott-Aldrich-Syndrom – Ekzem – Thrombozytopenie – Autoimmunerkrankungen – Lymphome

## Key words

Wiskott-Aldrich syndrome – eczema – thrombocytopenia – autoimmune disorders – lymphoma

## Definition

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) (McKusick #301000) ist ein seltener X-chromosomal vererbter Immundefekt, charakterisiert vor allem durch die Trias rezidivierende Infektionen, Thrombozytopenie und Ekzem. Die klinische Manifestation ist allerdings sehr variabel, sie reicht von leichten Formen einer isolierten Thrombozytopenie (X-chromosomal vererbte Thrombozytopenie, XLT, McKusick #313900) bis zu schweren Manifestationen mit opportunistischen Infektionen, Autoimmunität und Malignomen (meist EBV-assoziierte Lymphome) (Tab. 1) [9].

## Molekulare Ursache

Das für WAS und XLT verantwortliche Gen liegt auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.22). Es besteht aus 12 Exons (zusammen 1823 Basenpaare) und kodiert für das WAS-Protein (WASP), welches aus 502 Aminosäuren besteht [5, 9]. Patienten mit WAS zeigen Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Deletionen, Insertionen oder Splice-Mutationen. Der Schweregrad des klinischen Phänotyps korreliert mit der Expression des WAS-Proteins. Während bei Patienten mit Missense-Mutationen eine WASP-Expression darstellbar ist, zeigen Patienten mit Nonsense-Mutationen, Deletionen oder Insertionen keine Proteinexpression [5].

Mutationen in der GB-Domäne (GBD) des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (Abb. 1) wurden bei Kindern mit kongenitaler Neutropenie (McKusick #300299 und Monozytopenie) identifiziert [2]. In diesen Fällen führt eine Mutation in der GB-Domäne zu einer konstitutiv-aktiven Form des WASP, da die

sterische Autoinhibition gehemmt ist. Interessanterweise zeigen diese Patienten weder Thrombozytenaberrationen noch ein Ekzem und sind daher klinisch nicht als WAS definierbar.

## Pathogenese

In ruhenden T-Lymphozyten liegt das WASP in einer inaktiven, zirkulären Konformation vor (Abb. 1a). Die Aktivierung der T-Zelle über den T-Zellrezeptor (TCR)/CD3-Komplex führt zur Bildung der sogenannten "immunologischen Synapse" [1, 10]. Dabei lagern sich an den TCR/CD3-Komplex Adaptormoleküle und Adhäsionsmoleküle an, die einerseits das Aktivierungssignal in das Zellinnere weiterleiten, andererseits zur Stabilisierung der Zellmembran im Bereich der "immunologischen Synapse" (und damit zu einer Verlängerung der Kontaktzeit mit der antigenpräsentierenden Zelle) führen. In Abbildung 1b werden die bei der T-Zellaktivierung ablaufenden Konformationsänderungen erläutert.

WASP spielt eine wichtige Rolle bei der Reorganisation der Zellmembran aktivierter T-Zellen im Bereich der "immunologischen Synapse". T-Zellen von Patienten mit schwerem Wiskott-Aldrich-Syndrom sind aufgrund des Fehlens von (funktionellem) WASP nicht in der Lage, nach Aktivierung in dieser Membranregion Aktinfilamente anzureichern und zu stabilisieren. Es resultiert eine schwere Funktionsstörung der Zellen. WASP wird auch in Granulozyten, B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert. Inwieweit die funktionellen Anomalien dieser Zelltypen ebenfalls zur Pathogenese des WAS beitragen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Manuskript-Eingang  
Received for publication  
2. Oktober 2003

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme  
Accepted for publication  
10. Oktober 2003

### Klinisches Bild

Die Häufigkeit des "klassischen" WAS wird auf  $1 - 4 \times 10^{-6}$  geschätzt [9]. Die initiale klinische Symptomatik kann sich schon kurz nach der Geburt in petechialen Hautblutungen und einem Hautexanthem äußern (Abb. 2a,b), welches sich klinisch nicht von einem atopischen Ekzem unterscheiden läßt. Blutige Durchfälle sind möglich, aber selten. Hinzu treten meist bakterielle Infektionen (siehe unten), die oft bereits im ersten Lebensjahr auftreten. Das klinische Spektrum der einzelnen Verlaufsformen des WAS (Score 1 – 5) ist in Tabelle 1 dargestellt und wird im weiteren genauer dargestellt.

### Infektionen

Patienten mit WASP-Defizienz entwickeln schwere Infektionen mit bakteriellen, viralen und opportunistischen Erregern [5, 11]. Das Spektrum der Erkrankungen ist sehr groß. Sullivan und Mitarbeiter [11] beschrieben in ihrer Serie Otitiden bei 78%, Pneumonien bei 45%, Sepsis bei 24%, und Meningitis bei 7% der Patienten [9]. Rezidivierende Herpes-simplex-Infektionen treten in 12% der Fälle auf. Pneumonien durch *Pneumocystis jiroveci* wurden in 9% aller WAS-Patienten beschrieben, Pilzinfektionen (vor allem durch *Candida* spp.) treten in ca. 10% auf [11]. (Rezidivierende) Infektionen durch VZV und andere Viren können sehr schwer verlaufen.

### Autoimmunerkrankungen

Bis zu 72% aller Patienten (n = 40) mit klassischem WAS entwickeln innerhalb der ersten 5 Lebensjahre mindestens eine Autoimmunerkrankung [3]: Hämolytische Anämie (36%), Neutropenie (25%), Arthritiden (29%), Vaskulitiden im Bereich der Haut (22%) oder des ZNS (7%), chronisch entzündliche Darmerkrankung (9%) und Glomerulonephritiden (3%).

### Malignome

In einer größeren Studie wurde gezeigt, daß ca. 13% aller WAS-Patienten maligne Tumoren, meist EBV-assoziierte hochmali-

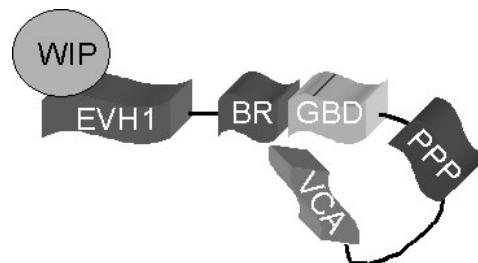


Abb. 1a. Autoinhibitorische Struktur des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins. Das Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein (WASP) liegt in ruhenden T-Lymphozyten in einer inaktiven, zirkulären Form in einem Komplex mit dem WASP-interacting-Protein (WIP) vor. WIP ist an die N-terminale Ena/VASP homology domain 1 (EVH1) gebunden. Daneben enthält WASP eine prolinreiche (PPP), eine basische Region (BR), eine Cdc42/Rac-GTPase-bindende Domäne (GBD) sowie eine C-terminale Region mit einer Verprolin-Homologie, einer Cofilin-Homologie und einer sauren Domäne (VCA).

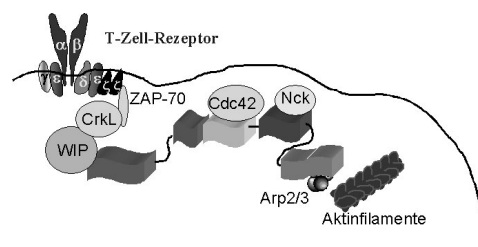


Abb. 1b. Aktivierung, Konformationsänderung und Rekrutierung von WASP in die Immunologische Synapse. Durch Aktivierung der T-Zelle über den T-Zellrezeptor- (TCR)/CD3 Komplex erfolgt die Rekrutierung des Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (WASP) in die "immunologische Synapse". Dabei bindet das Adaptormolekül ZAP-70 den Komplex aus WASP und WIP über das Adaptorprotein CrkL (Crk-like). Die Phosphokinase Cθ phosphoryliert WIP, dies löst die stabilisierende Bindung zwischen WIP und WASP. Durch Entfaltung des Proteins und Bindung der GBD-Domäne mit der membranständigen GTPase Cdc42 wird der Arp2/3-Komplex über die VCA-Domäne aktiviert, welcher seinerseits die Polymerisierung von Aktin auslöst. Filamentöses Aktin (F-Aktin) wird im Bereich der immunologischen Synapse durch phosphoryliertes WIP weiter stabilisiert und vernetzt. WASP interagiert über die prolinreiche Domäne mit einer Reihe weiterer Signaltransduktions- und Adaptorproteine (Btk, Fyn, Grb2, Nck, Intersectin2, PSTPIP1), die unter anderem die subzelluläre Positionierung des WAS-Proteins zu kontrollieren scheinen.

gne Non-Hodgkin-Lymphome, entwickelten. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag hierbei bei 9,5 Jahren [11]. Die Prognose ist fast immer schlecht.



Abb. 2a. Männlicher Säugling mit Wiskott-Aldrich-Syndrom und assoziiertem Hautekzem.



Abb. 2b. Gleicher Patient wie in Abbildung 2a; ekzematöse Hautveränderungen abdominal.

## Diagnosestellung

Die Diagnose der klassischen Verlaufsformen kann durch einfache klinische und hämatologische Parameter gestellt werden. Petechiale Hautblutungen, Ekzeme (Abb. 2a,b), Infektionen, Autoimmunerkrankungen, verbunden mit einer Thrombozytopenie (variabel von  $< 1000/\mu\text{l}$  bis  $100000/\mu\text{l}$ ) machen die Diagnose bereits wahrscheinlich [9]. Pathognomonisch sind die Mikrothrombozyten (mittleres Plättchenvolumen  $\text{MPV} = 3,8 - 5,0 \text{ fl}$ ; normal =  $7,1 - 10,5$ ). Die Diagnose kann durch einen Mutationsnachweis im WAS-Gen gesichert werden.

Bei heterozygoten (asymptomatischen) Überträgerinnen, z.B. der Mutter eines Patienten, findet sich eine "gezielte" ("nonrandom") Inaktivierung des betroffenen X-Chromosoms [12]. Während der Reifung der hämatopoietischen Zellen kommt es hierbei zu einem bevorzugten Überleben bzw. einer vorzugsweisen Proliferation von Vorläuferzellen mit einem gesunden X-Chromosom (nicht-mutiertes WASP-Allel).

Trotz der eingeschränkten zellulären Immunität sind die absoluten Lymphozytenzahlen und die Stimulation auf Lektine bei jungen Patienten oft unauffällig [9]. Allerdings kann mit fortschreitendem Lebensalter eine

progrediente Lymphopenie mit Proliferationsdefekt manifest werden. Im Gegensatz dazu ist die Stimulation der T-Zellen mit anti-CD3-Antikörpern charakteristischerweise erniedrigt. Unter Bedingungen einer Kostimulation (IL-2- oder CD28-Stimulation) kann diese inadäquate T-Zellstimulierbarkeit kompensiert werden.

Die Immunglobulinspiegel (IgG, IgM, IgA) im Serum können vermindert, normal oder erhöht sein. Oft finden sich erhöhte IgA- und/oder IgM-Spiegel. Die spezifische Antikörperbildung (Impfantwort) sowie die Produktion von Isohämagglutininen ist oft beeinträchtigt.

Die Diagnose eines WAS wird bei unbekannter Familienanamnese durchschnittlich erst in einem Alter von 21 – 24 Monaten (Range: Geburt bis 25 Jahre) gestellt; bei bereits einem Indexfall in der Familie im Alter von ca. 10 Monaten [11]. Die leichte klinische Verlaufsform XLT wird nicht selten als "idiopathische" Thrombozytopenie (ITP) fehl diagnostiziert. Eine pränatale Diagnose ist mittels Mutations-Screening der fetalen DNA möglich. Aufgrund der erhöhten Blutungsrisiken ist im positiven Fall eine Geburt durch Kaiserschnitt anzustreben.

Tab. 1. Einteilung der unterschiedlich schweren klinischen Manifestationsformen des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS). Modifiziert nach [9].

	X-chromosomale Thrombozytopenie		"Klassisches" Wiskott- Aldrich-Syndrom		
Score	1	2	3	4	5
Thrombozytopenie	+	+	+	+	+
Mikrothrombozyten	+	+	+	+	+
Ekzem	-	(+) <sup>b</sup>	+	++ <sup>c</sup>	+/ <sup>+</sup> ++ <sup>c</sup>
Immundefekt	-/(+) <sup>a</sup>	(+) <sup>b</sup>	+	+	+
Infektionen	-	(+) <sup>b</sup>	+	+/ <sup>+</sup> ++ <sup>c</sup>	+/ <sup>+</sup> ++ <sup>c</sup>
Autoimmunität und/oder Malignome	-	-	-	-	+

<sup>a</sup> = subklinisch oder mild, <sup>b</sup> = mildes transientes Ekzem; seltene, meist leicht verlaufende Infektionen ohne Spätfolgen, <sup>c</sup> = schweres Ekzem und schwere lebensbedrohliche Infektionen.

## Therapie

Die Therapie der Wahl des schweren WAS besteht in einer frühzeitigen allogenen Stammzell-Transplantation. Verzögerungen können zum Auftreten von Sekundärkomplikation (Autoimmunität) und zur Besiedlung mit opportunistischen Erregern führen und damit die Aussicht auf Erfolg dieses kurativen Therapieansatzes beeinträchtigen [4, 7].

Die besten Ergebnisse werden bei frühzeitig durchgeführter Transplantation (< 2 Jahre) mit HLA-identischen Stammzellen (KM, mobilisierte hämatopoietische Stammzellen bzw. Nabelschnurstammzellen) erzielt. Wenn kein passender Spender zur Verfügung steht, sind die therapeutischen Ergebnisse deutlich schlechter. Aus diesem Grunde werden auch spezifische Therapieoptionen wie die Transplantation genetisch korrigierter autologer Stammzellen entwickelt [6].

Zur Prophylaxe von schweren Infektionen hat sich die regelmäßige intravenöse Gabe von Immunglobulinen (400 – 600 mg/kg KG alle 2 – 4 Wochen, IgG-Spiegelkontrollen!) und gegebenenfalls auch eine antibiotische Prophylaxe als sinnvoll erwiesen [9]. Zur Behandlung des Exanthems kommen steroidhaltige Cremes oder die kurzzeitige Gabe von Steroiden und/oder Antibiotika zum Einsatz. Die Transfusion von (bestrahlten!) Thrombozytenkonzentraten ist lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen vorbehalten. Da die komplexe Pathophysiologie der Thrombozytopenie nicht nur auf einer verringerten Produktion von Thrombozyten,

sondern auch auf (immunologisch bedingtem) verstärktem Abbau beruht, kann kurzfristig die Gabe von Immunglobulinen hilfreich sein. Die Thrombozytopenie und die damit verbundene Blutungsneigung kann (partiell) auch durch eine Splenektomie korrigiert werden [8]. Dabei muß das erhöhte Sepsisrisiko berücksichtigt werden (antibiotische Prophylaxe!). Begleitende Autoimmunerkrankungen (unter anderen hämolytische Anämie, Neutropenie, Arthritiden, Vaskulitiden, Enteropathie, Glomerulonephritis) werden mit Glukokortikoiden, hochdosierten Immunglobulinen intravenös oder Immunsuppressiva (unter anderem Azathioprin, Cyclophosphamid) behandelt.

## Prognose

In den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts lag die mittlere Lebenserwartung von Kindern mit WAS noch bei nur 3,5 Jahren, inzwischen wird ein großer Teil der Patienten älter als 20 Jahre. Häufigste Todesursachen sind Infektionen (44%), Blutungen (23%) und maligne Erkrankungen (26%). In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven monozentrischen Studie an 40 WAS-Patienten lag die mittlere Überlebenszeit bei 14,5 Jahren [3]. Entscheidend für die die Langzeitprognose ist die (residuelle) Expression des WAS-Proteins [5].

Wichtig ist, wie auch bei anderen Immundefekten, die interdisziplinäre Betreuung betroffener Patienten und der Familien unter Beteiligung eines immunologischen Referenzzentrums.

## Literatur

- [1] *Badour K., J. Zhang, K. Siminovitch*: The Wiskott-Aldrich syndrome protein: forging the link between actin and cell activation. *Immunol. Rev.* 192, 98-112 (2003).
- [2] *Devriendt K., A.S. Kim, G. Mathijs et al.*: Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat. Genet.* 27, 313-317 (2001).
- [3] *Dupuis-Girod S., J. Medioni, E. Haddad et al.*: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 111, 622-627 (2003).
- [4] *Filipovich A.H., J.V. Stone, S.C. Tomany et al.*: Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 97, 1598-1603 (2001).
- [5] *Imai K., T. Morio, Y. Zhu et al.*: Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 103, 456-464 (2004).
- [6] *Klein C., D. Nguyen, C.H. Liu et al.*: Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: rescue of T cell signaling and amelioration of colitis upon transplantation of retrovirally transduced hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 101, 2159-2166 (2003).
- [7] *Knutsen A.P., M. Steffen, K. Wassmer, D.A. Wall*: Umbilical cord blood transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Pediatr.* 142, 519-523 (2003).
- [8] *Litzman J., A. Jones, I. Hann, H. Chapel, S. Strobel, G. Morgan*: Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Child.* 75, 436-439 (1996).
- [9] *Ochs H.D., F.S. Rosen*: The Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs H.D., C.I.E. Smith, J. Puck: Primary immunodeficiency diseases, a molecular and genetic approach. Oxford University Press, Oxford 1999, 292-305.
- [10] *Sasahara Y., R. Rachid, M.J. Byrne et al.*: Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. *Mol. Cell* 10, 1269-1281 (2002).
- [11] *Sullivan K.E., C.A. Mullen, R.M. Blaese et al.*: A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Pediatr.* 125, 876-885 (1994).
- [12] *Wengler G., J.B. Gorlin, J.M. Williamson, F.S. Rosen, D.H. Bing*: Nonrandom inactivation of the X chromosome in early lineage hematopoietic cells in carriers of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood* 85, 2471-2477 (1995).

Prof. Dr. med. V. Schuster  
 Universitätsklinik und Poliklinik  
 für Kinder und Jugendliche  
 Oststraße 21-25  
 D-04317 Leipzig  
 e-mail: schv@medizin.uni-leipzig.de