

| ИНФОРМАЦИЯ ЗА: |
|--|
| Наименование на заболяването |
| Наследствена хипогамаглобулинемия - Свързана с X-хромозомата агамаглобулинемия (Брутон) |
| Определение на заболяването |
| <p>X свързаната агамаглобулинемия (XLA) се отнася към групата на хуморалните имунни дефицити. Пациент с това заболяване е описан за първи път през 1952 год. от д-р Ogden C. Bruton. Впоследствие е установено, че се дължи на различни мутации в btk гена на X хромозомата (Xq21.3-q22) - миссенс мутации, нонсенс мутации, делеции и инсерции, кодиращ цитоплазмена тирозин протеин киназа. Това е специфичен ензим необходим за зреенето и диференциацията на В лимфоцитите от пре-В стадий в зрели В лимфоцити. В резултат на това в периферната кръв не се откриват зрели В лимфоцити, установява се и липса на плазматични клетки в костния мозък и вторичните лимфоидни органи. Това води до липса на серумни имуноглобулини от всички изотипове или се установяват само следи от тях. Естествени антитела като кръвноруповите изохемаглутинини не се откриват. Имунизациите не предизвикват нормален имунен отговор. Т-лимфоцитите са в референтни граници или повишени.</p> <p>Клинично X свързаната агамаглобулинемия протича с повишена честота на инфекции, започващи обикновено след 6 месечна възраст, когато се наблюдава изчерпване на трансплацентарно преминалите майчини имуноглобулини. Инфекциите се причиняват от пиогенни бактерии (стрептококи, хемофилус, микоплазма и стафилококи) и се повлияват трудно от антибиотично лечението. Инфекциите предизвикани от тези микроорганизми засягат предимно дихателната система. <i>Campylobacter jejuni</i> може да бъде причина за поява на гастроинтестинални нарушения, както и за развитието на кожни лезии (еризипелоподобни), перикардити и рекурентни фебрилни състояния. Друг чест причинител засягащ гастроинтестиналния тракт е <i>Giardia lamblia</i>. Някои атипични причинители, като <i>Ureaplasma urealyticum</i> могат да причинят развитие на ставна симптоматика или да засегнат уrogenиталната система. Въпреки рецидивиращите инфекции не се наблюдават тонзили, увеличени лимфни възли и спленомегалия. Вирусните инфекции обикновено протичат нормално, но някои болни развиват тежки ЕСНО-вирусни инфекции – енцефалити, артрити и други. Като усложнение на хроничен среден отит и/или менингоенцефалит може да възникне вторична загуба на слуха. Често се наблюдава и закъснение в развитието на речта. При част от болните освен мутации в btk гена се наблюдават мутации и в съседния TMM8A ген предизвикващи сензорно-неврологична манифестация.</p> <p>При пациентите с X свързаната агамаглобулинемия средство на избор за терапия е прилагането на интравенозен или субкутанен човешки имунаглобулин. Дозата и честотата на приложение се адаптират индивидуално, като се цели поддържане на серумно ниво на ИгГ >6 гр./л. При пациенти с вирусни менингоенцефалити се прилагат по-високи дози и там се цели поддържане на серумно ниво над 10гр/л.</p> <p>Усложненията се лекуват със съответни антибактериални и антифунгиални медикаменти. В предклинична експериментална фаза е генна терапия чрез трансфер на нормалния ген в култивирани В-клетки. Във фамилии с болно с X свързана агамаглобулинемия момче се провежда генетична консултация и изготвяне на родословно дърво.</p> |
| Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен) |
| D80.0 |

| |
|---|
| Код на заболяването по Orpha code |
| ORPHA47 |
| Епидемиологични данни за заболяването в Република България |
| През 2006 год. в УМБАЛ "Александровска" е създаден български регистър на пациентите с първични имунни дефицити. В момента общият брой на регистрираните пациенти наброява 164 човека, като четирима от тях са с диагноза X свързана агамаглобулинемия (1: 1 750 000). Честотата на заболяването в световен мащаб е 1:250 000. За България няма точни данни, но честотата в световен мащаб предполага значителен брой недиагностицирани случаи, като очаквания брой болни за нашата страна е около 28 момчета. Преживяемостта се определя от вида на мутацията и адекватността на приложената терапия. Водеща причина за смърт е ентеровирусния менингоенцефалит. Други причини за смърт могат да бъдат хронично белодробно заболяване, амилоидоза, септицемия в хода на неовладяна инфекция и IBD (inflammatory bowel disease). |
| В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка |
| |
| Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз |
| Честотата на заболяването в световен мащаб е 1:250 000. Боледуват само индивиди от мъжки пол. Клиничните прояви се изявяват обикновено в рамките на първата година от живота. Преживяемостта се определя от вида на мутацията и адекватността на приложената терапия. Водеща причина за смърт е ентеровирусния менингоенцефалит. Други причини за смърт могат да бъдат хронично белодробно заболяване, амилоидоза, септицемия в хода на необладяна инфекция и IBD (inflammatory bowel disease). |
| В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка |
| |
| Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето |
| Заболяването съответства на дадената в Закона за здравето дефиниция за рядко заболяване, а именно разпространение под 5:10 000 души сред населението на ЕС, включително и в България. |
| Критерии за диагностициране на заболяването |
| Диагнозата може да бъде дефинитивна, вероятна и възможна според диагностичните критерии на ESID |
| Критерии за дефинитивна диагноза |
| Момче с <2%CD19+ В клетки и поне един от следните критерии: |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Мутация в btk гена 2. Липсваща Vtk mRNA при northern blot анализ на неотрофили или моноцити. 3. Липса на Vtk протеин в моноцити или тромбоцити 4. Фамилна обремененост – братовчед, чичо или племеник по майчина линия с |

<2%CD19+ В клетки

Критерии за вероятна диагноза

Момче с <2%CD19+ В клетки и изпълнени всички от следните критерии:

1. Рецидивиращи бактериални инфекции в първите пет години от живота.
2. Серумно ниво на ИгГ, ИгМ и ИгА под 2 SD от нормалните стойности за съответната възраст.
3. Липсващи изохемаглутинини и/или липсващ постваксинален антителин отговор
4. Изключване на всички останали причини за хипогамаглобулинемия.

Критерии за възможна диагноза

Момче с <2%CD19+ В клетки, при което са изключени всички останали причини за хипогамаглобулинемия и поне един от следните критерии

1. Рецидивиращи бактериални инфекции в първите пет години от живота.
2. Серумно ниво на ИгГ, ИгМ и ИгА под 2 SD от нормалните стойности за съответната възраст.
3. Липсващи изохемаглутинини

X свързаната хипогамаглобулинемия се отнася към групата на хуморалните имунни дефицити. Дължи се на различни мутации в *btk* гена на X хромозомата (Xq21.3-q22), кодиращ цитоплазмена тирозин протеин киназа. Това е специфичен ензим необходим за зреенето и диференциацията на В лимфоцитите от пре-В стадий в зрели В лимфоцити. В резултат на това в периферната кръв не се откриват зрели В лимфоцити, установява се и липса на плазматични клетки в костния мозък и вторичните лимфоидни органи. Това води до липса на серумни имуноглобулини от всички изотипове или се установяват само следи от тях. Естествени антитела като кръвнотруповите изохемаглутинини не се откриват. Имунизациите не предизвикват нормален имуноен отговор. Т-лимфоцитите са в референтни граници или повишени.

Клинично X свързаната хипогамаглобулинемия протича с повишена честота на инфекции започващи обикновено след 6 месечна възраст, когато се наблюдава изчерпване на трансплацентарно преминалите майчини имуноглобулини. Инфекциите се причиняват от пиогенни бактерии (стрептококи, хемофилус, микоплазма и стафилококи), повлияващи се трудно от антибиотично лечение. Инфекциите предизвикани от тези микроорганизми засягат предимно дихателната система. *Campylobacter jejuni* може да бъде причина за поява на гастроинтестинални нарушения, както и за развитието на кожни лезии (еризипелоподобни), перикардити и рекурентни фебрилни състояния. Друг чест причинител засягащ гастроинтестиналния тракт е *Giardia lamblia*. Някои атипични причинители - *Ureaplasma urealyticum* могат да причинят развитие на ставна симптоматика или да засегнат урогениталната система. Въпреки рецидивиращите инфекции не се наблюдават тонзили, увеличени лимфни възли и спленомегалия. Вирусните инфекции обикновено протичат нормално, но някои болни развиват тежки ЕСНО- вирусни инфекции – енцефалити, артрити и други. Като усложнение на хроничен среден отит и/или менингоенцефалит може да възникне вторична загуба на слуха. Често се наблюдава и закъснение в развитието на речта. При част от болните освен мутации в *btk* гена се наблюдават мутации и в съседния TMM8A ген предизвикващи сензорно-неврологична манифестация. Имунизациите при имунокомпрометираните пациенти се подчиняват на някои основни принципи. Живите атенюирани ваксини са контраиндицирани в повечето случаи поради това, че могат да

причинят сериозни, дори фатални заболявания (BCG,OPV). Инактивираните ваксини могат да се прилагат, но не предизвикват адекватен протективен имуен отговор.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

ESID критерии за диагностика на заболяването

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Съществува утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с X свързана агамаглобулинемия, разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни със съмнение за X свързана агамаглобулинемия се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза с насоченост към често рецидивиращи инфекции, фамилна анамнеза (болни родственици от мъжки пол по майчина линия)
 2. Физикално изследване - липса на тонзили; липса на увеличени лимфни възли и спленомегалия в хода на инфекция
 3. Специфични имунологични изследвания:
 - Оценка на хуморален имуен отговор:
изследване серумното ниво на всички имуноглобулинови класове
изследване на изохемаглутинови титър и постваксинален антителин отговор
 - Оценка на клетъчен имуен отговор
Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации (<2% CD19+ В лимфоцити)
 4. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР, вит Д
 5. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес)
 6. Функционално изследване на дишането (ФИД)
 7. Образни изследвания - Ro графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, при показания КАТ на корем и/или гръден кош
- Въз основа на анамнестичните данни, физикалното изследване и имунологичните резултати се поставя възможна или вероятна диагноза. За поставяне на дефинитивна диагноза е необходимо провеждане на генетично изследване за установяване мутация в Vtk гена или изследване на Vtk mRNA чрез northern blot или изследване на Vtk в моноцити/тромбоцити чрез флоуцитометрия.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

ESID критерии за диагностика

Алгоритми за лечение на заболяването

Лечението на пациентите с XLA се осъществява в съответствие с препоръките на European Society for Immunodeficiencies (ESID) и Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID).

Разработените в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София алгоритми (Алгоритъм за лечение на първични имунни дефицити; Алгоритъм за провеждане на заместителна терапия при първични имунодефицити) са съобразени с международните изисквания. При всички пациенти с XLA се провежда регулярна имунозаместителна терапия с човешки гамаглобулин. От съществено значение за преживяемостта е ранното започване на имунозаместителната терапия. Дозата и честотата на вливанията се определят от нивата на серумния ИгГ и клиничното състояние на пациента. Цели се достигане и поддържане ниво на серумен ИгГ >6 гр/л. Невротропните вируси като ЕСНО 19 са резистентни на конвенционални количества имуноглобулини, поради което се прилагат по-високи дози и се цели поддържане на нива на серумния ИгГ >10гр/л.

Приложението на интравенозните имуноглобулинови препарати крие и известни рискове. Наблюдават се три категории риск – незабавна алергична реакция, реакция няколко часа след инфузия, както и риск от трансфузия на инфекциозни агенти. Допълнителна симптоматична терапия и профилактика се провежда с антибактериални, антимикотични, пробиотици, витаминотерапия и др. медикаменти.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Алгоритми за проследяване на заболяването

Всеки пациент с ХЛА се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения и ефекта от прилаганата терапия

Проследяването включва:

- Оценка клиничното състояние на пациентите – наличие на инфекции
- Имунологични изследвания:
 - изследване на серумното ниво на ИгГ- ежемесечно, с цел оптимизиране на имунозаместителната терапия
 - изследване серумните нива на останалите имуноглобулинови класове- ИгА, ИгМ, ИгЕ
 - изследване на клетъчен имунитет- имунофенотипизиране на лимфоцити
- Провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК и биохимия, с цел ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти
- При показания се извършват и др. функционални и инструментални изследвания- ФИД, КАТ, ФГС,ФКС
- Консултация с други специалисти- пулмолози, гастроентеролози, хематолози и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.

Животозастрашаващи усложнения са вирусните менингоенцефалити и септицемията вследствие на неовладяни бактериални инфекции. На базата на получените клинично-лабораторни резултати се оптимизира дозата на имунозаместителния медикамент. Издава се протокол за продължаване на терапията.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

При пациентите с ХЛА възникват усложнения най-често от страна на дихателна и нервна системи, които налагат паралелно с патогенетичната и симптоматична терапия прилагането на рехабилитационни процедури - постурален дренаж, дихателна гимнастика и мануална рехабилитация.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Първичната профилактика е свързана с провеждане на генетична консултация във фамилии с болен член с ХЛА.

При пациентите с доказана ХЛА живите атенюирани ваксини са контраиндицирани в повечето случаи поради това, че могат да причинят сериозни, дори фатални заболявания (BCG,OPV). Инактивираните ваксини могат да се прилагат, но не предизвикват адекватен протективен имунен отговор.

При пациентите с ХЛА се провежда профилактика на вирусните инфекции през есенно-

зимния период с имуномодулищи препарати. Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност ХЛА с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Лечението на пациенти с доказани ПИД - деца и възрастни, се покрива от НЗОК по Клинична пътека, включена в пакета дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК. Алгоритъмът на КП е разработен от група имунологи и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.

Лекарствени продукти за извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунодефицити се осигурява по изисквания на НЗОК с протоколи на комисии от специалисти.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност и да се повиши вниманието на правителствени структури и НЗОК към първичните имунни дефицити за съществуването на ПИД с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.

Създаване на клинични процедури за високо-специализирана диагностика на ПИД, с продължителност 12 до 24 часа, и на по-ниска цена от КП. Те биха покрили лабораторните изследвания, необходими за протокола за заместителна терапия в извънболничната помощ; проследяването и обучението на пациентите, които реално се извършват в болничната, а не в извънболничната среда.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Касае се за момче, което след 6 месечна възраст е хоспитализирано и лекувано многократно по повод рецидивиращи пиогенни инфекции предимно на дихателна система. Проведените имунологични изследвания показаха следните резултати: практическа липса на серумни имуноглобулини (ИгА - 0 гр/л, ИгГ – 0 гр/л, ИгМ – 0,39 гр/л.) и липса на периферни зрели В лимфоцити.

| популация | Намерени стойности | | Референтни стойности | |
|-------------------------|--------------------|--|----------------------|--|
| | % лимфоцити | Абс. брой лимфоцити x 10 ⁹ /л | % лимфоцити | Абс. брой лимфоцити x 10 ⁹ /л |
| Общи Т лимфоцити (CD3+) | 96 | 2.8 | 69(55-78) | 1.9 (0.7-4.2) |
| CD3+CD4+ | 38 | 1.1 | 35 (27-53) | 1.0 (0,3-2.0) |
| CD3+CD8+ | 42 | 1.3 | 28(19-34) | 0.8(0.3-1.8) |
| CD4/CD8 | 0.9 | | 1.2 (0.9-2.6) | |
| NK (CD3-CD16и/или56+) | 5 | 0.1 | 12 (4-26) | 0.3 (0.09-0.9) |
| В- лимфоцити CD19+ | 0 | 0 | 18 (10-31) | 0.5 (0.2-1.6) |

На базата на клиничната картина и имунологичните изследвания се прие, че се касае за момче с Х свързана агамаглобулинемия. Започна се регулярна имунозаместителна терапия. Дадоха се пепоръки за профилактика, ваксинации и проследяване.