

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

D64.4 Конгенитална дисеритропоетична анемия  
Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 1  
Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 2  
Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 3

### Определение на заболяването

*Анемия, дължаща се на неефективна еритропоеза, поради ранното разрушаване на еритроцитите в костния мозък.* Представява генетично заболяване, което се характеризира с две особености: (1) еритробластна хиперплазия в костния мозък, но недостатъчна емисия на еритроцити в периферната кръв, поради което се развива анемия и (2) аномалии в ядрата на еритробластите - могат да бъдат двуядрени, многоядрени или с различна форма. Заболяването е с фамилен характер и може да започне в детска възраст или при възрастни.

При част от болните, **конгениталната дисеритропоетична анемия (КДА)** се унаследява по *автосомно-рецесивен начин - те се определят като тип I и II, а болните с автосомно-доминантно унаследяване се определят като тип III.*

*Етиологията на всички типове дисеритропоетична анемия е неизвестна.* Гените отговорни за тези патологични състояния са локализирани съответно при трите типа:

- *КДА тип I:* CDAN1 ген разположен в хромозома 15 (15q15.1-q15.3).
- *КДА тип II:* CDAN2 ген локализиран в хромозома 20 (20q11.2).
- *КДА тип III:* CDAN3 ген локализиран в хромозома 15 (15q21-q25).

#### Клинична картина

1. *Тип I* - този тип е с автосомно-рецесивно унаследяване. Заболяването може да започне още в периода на новороденото или в зряла възраст. Болните са мъже и жени - всички от едно поколение. Болни не се откриват нито при родителите, нито сред децата на пациентите. В случая има данни за кръвнородствени бракове.

Клинично се установява лека до умерена хемолитична анемия с иктер и спленомегалия. При някои болни се откриват дефекти на пръстите на ръцете. Анемията е макроцитна с анизоцитоза и пойкилоцитоза, с базофилно пунктирани еритроцити и пръстени на Cabot. Хемолизата води до увеличен индиректен билирубин, намален хаптоглобин и повишени нива на лактат дехидрогеназа (ЛДХ). При тип I дисеритропоетична анемия, животът на еритроцитите е скъсен до 15 - 30 дни. В костния мозък се установява еритробластна хиперплазия. Откриват се мегалобласти с асинхронизъм в зреенето между ядрото и цитоплазмата, като ядрото остава младо. При еритробластите се открива разделение на ядрото на две части - бинуклеарност. Анемията е резистентна на лечение, терапията включва периодични хемотрансфузии.

2. *Тип II* е по-често срещан тип конгенитална дисеритропоетична анемия. Този тип се нарича още НЕМPAS (hereditary erythroblast multinuclearity with positive acidified serum). Унаследяването е автосомно-рецесивно, като е характерно хоризонталното разпространение, т.е. болните са от едно поколение. Анемичният синдром варира по тежест. Той е по-тежък в детска възраст, а в зряла възраст е по-леко изразен.

Анемията е от хемолитичен тип с периоди на жълтеница и развитие на хепатоспленомегалия. Броят на ретикулоцитите е нисък. Налице е нормоцитоза и нормохромия. Полуживотът на еритроцитите е около 17 дни. За разлика от тип I, при тип II в костния мозък не се откриват мегалобласти. Наблюдава се еритробластна хиперплазия с множество двуядрени и многоядрени еритробласти. Еритроцитите много приличат на тези при пароксизмална нощна хемоглобинурия, тъй като хемолизират при ниско рН на кръвта. Това се дължи на специфичния за тях НЕМPAS-антиген, който аглутинира антитела от клас IgM в присъствие на комплемент. В резултат протича хемолиза на еритроцитите, която стои в основата на проявената жълтеница. Много често в хода на заболяването се развива холелитиаза. НЕМPAS-еритроцитите експресират на повърхността си и други антигени - I, i, както и фракции на комплемента. На генетично ниво се открива дефект в синтеза на ензима ацетилглюкозаминтрансфераза, който е необходим при изграждането на мембранни гликопротеини.

Анемията е рефрактерна на лечение. Добър ефект се постига с периодични хемотрансфузии. Смушенията в обмяната на желязото водят до вторична хемосидероза. В този аспект се прилагат медикаменти, свързани с елиминиране на излишното желязо от организма - желязохелаторна терапия. Спленектомията увеличава преживяемостта на еритроцитите.

3. *Тип III* конгенитална дисеритропоетична анемия - за разлика от първите два типа, тук има автосомно-доминантен механизъм на унаследяване. Заболяването се открива в различни възрастови групи - от новородени до старци. Характерна е лека до умерена нормоцитна анемия, хемолизата е слабо изразена.

В костния мозък се откриват еритробласти с много ядра - до 12 ядра в един еритробласт, и нормобласти с големи размери - около 50 микрометра, които се наричат още гигантобласти. Тези клетки съставляват около 1/3 от всички клетки в костния мозък. Този тип анемия протича по-леко в сравнение с останалите и рядко изисква кръвопреливане. Прилага се лечение във връзка с хемосидерозата.

#### **Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

ICD-10 code: **D64.4**

#### **Код на заболяването по Orpha code**

Orpha code: **65** Конгенитална дисеритропоетична анемия  
**98869** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 1  
**98873** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 2  
**98870** Конгенитална дисеритропоетична анемия тип 3

OMIM code: 141900, 604131

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

5 деца в България

#### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Около 300 случая в света.

#### **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 с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

#### **Критерии за диагностициране на заболяването**

##### *Тип I*

Лека до умерена хемолитична анемия с иктер и спленомегалия. При някои болни се откриват дефекти на пръстите на ръцете. Анемията е макроцитна с анизоцитоза и пойкилоцитоза, с базофилно пунктирани еритроцити и пръстени на Cabot (включвания в клетките от денатуриран белтък). Хемолизата води до увеличен индиректен билирубин, намален хаптоглобин и повишени нива на ЛДХ. Нормално еритроцитите имат време на полуживот около 120 дни. При тип I дисеритропоетична анемия, той е скъсен до 15 - 30 дни. В костния мозък се установява еритробластна хиперплазия. Откриват се мегалобласти, които са по-големи клетки от проеритробластите със липсващ синхрон в узряването между ядрото и цитоплазмата. При еритробластите се открива разделение на ядрото на две части - бинуклеарност.

##### *Тип II*

Анемията е от хемолитичен тип с периоди на жълтеница и развитие на хепатоспленомегалия. Броят на ретикулоцитите е нисък. Налице е нормоцитоза и нормохромия. Полуживотът на еритроцитите е около 17 дни. За разлика от тип I, при тип II в костния мозък не се откриват мегалобласти. Наблюдава се еритробластна хиперплазия с множество двуядрени и многоядрени еритробласти. Еритроцитите много приличат на тези при пароксизмална нощна хемоглобинурия, тъй като хемолизират при ниско рН на кръвта. Това се дължи на специфичния за тях HEMPAS-антиген, който аглутинира антитела от клас IgM в присъствие на комплемент. В резултат протича хемолиза на еритроцитите, която стои в основата на проявената жълтеница. Много често в хода на заболяването се развива холелитиаза. HEMPAS-еритроцитите експресират на повърхността си и други антигени - I, i, както и фракции на комплементата. На генетично ниво се открива дефект в синтеза на ензима ацетилглюкозаминтрансфераза, който е необходим при изграждането на мембранни гликопротеини.

### Тип III

Характерна е лека до умерена нормоцитна анемия, хемолизата е слабо изразена. В костния мозък се откриват еритробласти с много ядра - до 12 ядра в един еритробласт, и нормобласти с големи размери - около 50 микрометра, които се наричат още гигантобласти. Тези клетки съставляват около 1/3 от всички клетки в костния мозък

#### Библиография:

1. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol* 2000; **7**: 71–8.
2. Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: epidemiology, clinical significance, and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; **83**: 613–21.
3. Rossler J, Havers W. [Diagnosis and genetics of congenital dyserythropoietic anemias (CDA).] *Klin Padiatr* 2000; **212**:153–8.
4. Bader-Meunier B, et al. Clinical and Laboratory Manifestations of Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I in a Cohort of French Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; **27**:416–419)

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

### Алгоритми за лечение на заболяването

1. Хемотрансфузии на Еритроцитен концентрат.
2. Хелатираща терапия.
  - **Deferoxamine (DFO, Desferal®)**
    - Първа линия терапия
    - Дозирание: деца – 20-40 мг/кг (възраст под 5 години – 20-30 мг/кг)  
възрастни – 20-50 мг/кг
    - Начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 5-7 инфузии седмично
  - **Deferasirox (DFX, Exjade®)**
    - Първа линия терапия след 6-годишна възраст
    - Втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с *Deferoxamine* е противопоказано или неефективно
    - Дозирание: 20-40 мг/кг
    - Начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно
3. Спленектомия при тип II.

#### Библиография:

1. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol* 2000; **7**: 71–8.

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

### Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на заболяването се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог (хепатолог), стоматолог, акушер-гинеколог, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъма на проследяване е разработен от Работна група по таласемия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатираща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоетична анемия в извънболничната помощ.

| Показатели   | Исходни стойности при започване на първото хелатиращо лечение | + 3 м. | + 6 м. | + 12м. | +24 м. |
|--|---|--------|--------|--------|--------|
| Кръвна картина + АНБ   | x   | x      | x      | x      | X      |
| Феритин  | x   | x      | x      | x      | X      |
| Креатинин (само за пациенти на <i>Deferasirox</i> )            | x   | x      | x      | x      | X      |
| ALAT, ASAT, GGTP   | x   | x      | x      | x      | X      |
| Билирубин, LDH   | x   | x      | x      | x      | x      |
| Протеинурия  | x   | x      | x      | x      | x      |
| Абд. ехография   | x   |        |        | x      | X      |
| Аудиометрия (> 10 г. само за пациенти на <i>Deferoxamine</i> ) | x   |        |        | x      | X      |
| Зрение (> 10 г само за пациенти на <i>Deferoxamine</i> )       | x   |        |        | x      | X      |
| Са, Р, РТН (> 12 г.)   | x   |        |        | x      | X      |
| FT4, TSH (> 12 г.)   | x   |        |        | x      | X      |
| Пуберт. р-е (> 12 г., до завършване на пубертета)              | x   |        |        | x      | X      |
| НСV, HBsAg, HIV  | x   |        |        | x      | X      |
| ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)                                       | x   |        |        | x      | X      |
| МРТ на сърце   | x   |        |        |        | X      |
| МРТ на черен дроб  | x   |        |        |        | X      |
| Кр. глюкоза  | x   |        | x      | x      | X      |
| Гл. тол. тест (> 10 г.)  | x   |        |        | x      | X      |
| Костна възр.: китка (< 12 г.);                                 | x   |        |        | x      | X      |
| DEXA scan (> 18 г.)  | x   |        |        | x      | X      |
| Тегло (деца, подраств.)  | x   |        | x      | x      | X      |
| Ръст (деца, подраств.)   | x   |        | x      | x      | X      |
| Консулти (кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог)            | x   |        | x      | x      | X      |

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

#### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия, съпътстващите усложнения и необходимостта от хемотрансфузии и хелатираща терапия и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един

постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължителна.

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

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

Специфична профилактика не е необходима и не се провежда.

**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**

Пациентите с КДА трябва да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центровете са многобройни и са свързани от една страна с качеството на медицинско обслужване и от друга – с удобството и качеството на живот на обслужваните пациенти: 24-часова телефонна връзка и възможност за оказване на денонощна спешна помощ; възможност за получаване на консултации от интердисциплинарен екип с опит в областта на редките анемии; възможност за безплатно провеждане на всички необходими изследвания и консултации; планиране на диспансерно проследяване, съобразявайки се с възможностите на пациента; провеждане на комфортно едnodневно лечение в условия на извънболничен стационар с минимално отсъствие от училище или работа и др.

Имайки предвид броя на пациентите с КДА в България и съществуващата медицинска практика и компетентност в момента, според Работната група по таласемия в нашата страна е необходимо да бъдат разкрити 3 или 4 Центъра за комплексно лечение на редки болести в университетските болнични структури в София, Варна, Пловдив и Плевен. Центровете могат да изпълняват цялостната диагностична, лечебна и диспансерна дейност по съществуващите в момента КП №253, КПр №5 и КПр №6. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип, включващ хематолог, кардиолог, ендокринолог, хепатолог, генетик, акушер-гинеколог, стоматолог, психолог, социален работник. Поради това, че част от болничните заведения са специализирани за лечение само на пациенти с хематологични заболявания и освен с хематолози не разполагат с други тесни специалисти, съответните профилирани експерти от интердисциплинарените екипи могат да бъдат привлечени чрез договори и да им бъде осигурено заплащане от болничното заведение, в което е разкрит центъра или по линия на нова национална програма по редки болести. На същия принцип може да бъде организирана и консултативната помощ в центровете, разкрити в многопрофилните болници, независимо от това, че профилните специалисти са служители в същото болнично заведение, където е разкрит и експертния център. За финансиране от МЗ или чрез национална програма може да се обсъжда и дейността в центровете, свързана поддържането на електронна база данни и регистър за пациентите с таласемия и други редки анемии.

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

Понастоящем пациентите с КДА се диагностицират, лекуват и проследяват в специализираните болници и клиники по хематология/детска хематология и онкология в България: СБАЛДОХЗ – София; НСБАЛХЗ – София; Клиника по хематология и Център за комплексно лечение на таласемия и хемофилия, МБАЛ “Св. Марина” – Варна; Клиника по хематология и Отделение по детска хематология и онкология, МБАЛ “Св. Георги” – Пловдив; Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Плевен и Клиника по хематология и Клиника по педиатрия, МБАЛ – Стара Загора. За всички пациенти е осигурено оптимално трансфузионно и хелатиращо лечение, което се заплаща от НЗОК. Хелатиращото лечение и проследяването на пациентите се осъществява според Изискванията на НЗОК за провеждане на хелатираща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоетична анемия в

извънболничната помощ. Въведени са всички диагностични методи за оценка на желязен товар, респективно за оценка на хелатиращата терапия. Диагностицирането и лечението на съпътстващите усложнения се осъществява от профилирани специалисти в горепосочените болнични структури. При необходимост от болнично лечение, пациентите се хоспитализират в зависимост от вида на водещите оплаквания в специализираните структури на хематологичните или многопрофилни болници. Към БМСХ има сформирана Работна група по таласемия, която заедно с Организацията на таласемичите в България менажира цялостната медико-социална грижа за пациентите с редки анемии в България.