

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Синдром на Di George (22q делеционен синдром)

### Определение на заболяването

22q делеционният синдром е автозомно доминантно заболяване дължащо се на генетичен дефект в 3 Mb региона на хромозома 22q11.2. Като гени отговорни за този синдром се предполагат TBX1, CтKoi, UFD1L, CDC45L. Някой от тях като UFD1L и TBX1 гените кодират транскрипционни фактори регулиращи клетъчната смърт в нервната система, сърцето и тимуса, а други като CDC45L имат роля в иницирането на ДНК репликацията.

Наблюдава се дефект в ембрионалното развитие между 6 и 8 гестационна седмица при формиране на 3-то и 4-то фарингеални стомахчета, свързани с развитието на съцето, тимуса и паратиреоидните жлези. Клиничните прояви се определят от посочените дефекти. Най – често се наблюдава първичен хипопаратиреоидизъм с изява на хипокалциемична тетания, през първите 48 часа след раждането, рефрактерна на конвенционалната терапия. Сърдечните аномалии включват: трункус артериозус, дефект на аортната дъга, тетралогия на Фало и други. В около 1/3 от пациентите със с-м на DiGeorge се наблюдават бъбречни аномалии – единичен бъбрек, подковообразен бъбрек, двоен пиелон и уретери. Може да се наблюдава типичен дисморфичен фациес: клепнали, ниско разположени уши, рибешка уста, хипертелуризм, дефекти на небцето. Характерна за синдрома е тимусна хипо- до аплазия, обуславяща различната степен на клетъчен имунен дефицит. Наблюдава се понижение на общите Т лимфоцити (CD3+) от 500 до 1500мм<sup>3</sup> след раждането с преобладаваща редукция на CD8+Т лимфоцитите. Степента на имунния дефицит може да се подобри особено през първата една година от живота. Т-клетъчната функция може да бъде както нормална така и нарушена. Броят на В-лимфоцитите обикновено е нормален, но може да бъде и повишен. Серумните имуноглобулини могат да бъдат понижени в резултат на дефицит във взаимодействието между Т и В клетките. Отговорът към ваксини е понижен или липсващ. Наблюдава се повишение на NK клетките, които са с нормална функция. Описаните имунологични нарушения предразполагат към развитието на чести инфекции предимно с вирусна генеза (аденовируси, CMV, рота вируси). Т-клетъчният имунен дефицит крие риск от развитие на GVHD при хемотрансфузия на неолъчени кръвни продукти. При децата със синдром на DiGeorge по-често се наблюдават когнитивни нарушения, забавяне в развитието на речта, както и психични промени (шизофрения). Повишен е рискът от автоимунни заболявания и В-клетъчни лимфоми.

При пациенти със съмнение за 22 q делеционен синдром се провежда генетичен анализ. На генетично изследване подлежат и родителите. При носителство на делецията се провежда генетична консултация и пренатален скрининг (Очаква се в 50% засягане на поколението). В около 10 % от случаите при пациенти с фенотипна изява на с-м на DiGeorge се откриват и други генетични дефекти, като 10p делеция.

Видът на терапията е в зависимост от степента на имунния дефицит. При тежък ИД метод на избор е трансплантация на тимус или хемопоеични стволови клетки (ХСК).

Необходимо е агресивно антибиотично и противовирусно лечение на инфекциите. Препоръчва се профилактика на *P. carinii*.

При пациентите с доказан синдром на DiGeorge живите атенюирани ваксини са контраиндицирани поради това, че могат да причинят сериозни, дори фатални заболявания (BCG,OPV). Инактивираните ваксини могат да се прилагат, но не винаги предизвикват адекватен протективен имунен отговор.

При нужда от хемотрансфузии е необходимо прилагане на олъчени, CMV негативни кръвни продукти.

<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
D82.1
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
ORPHA567
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
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 петима от тях са с 22q делеционен синдром. В световен мащаб честотата на заболяването е около 1: 5000 раждания. У нас точни данни за честотата на заболяването не са известни, поради това че голяма част от децата с вродени сърдечни аномалии са пациенти в детска кардиохирургия. Преживяемостта и смъртността се определят от вида на сърдечния дефект и степента на имунния дефицит.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
В световен мащаб честотата на заболяването е около 1: 5000 раждания. Без разлика в засягането между половете.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>
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.
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>
Диагнозата може да бъде дефинитивна, вероятна и възможна според диагностичните критерии на ESID
Критерии за дефинитивна диагноза
Мъж или жена с понижение на CD3+ клетки (<500мм3) и два от три от следните критерии
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Коноотрункален сърдечен дефект (трункус артериозус, тетралогия на Фало, прекъснатата аортна дъга или аберантна дясна субклавия)</li> <li>2. Хипокалциемия с продължителност над три седмици изискваща терапия</li> <li>3. Делеция на 22 хромозома 22q11.2</li> </ol>
Критерии за вероятна диагноза
Мъж или жена с понижен брой на CD3+ клетки (<1500 мм3) и делеция на 22 хромозома – 22q11.2
Критерии за възможна диагноза

Мъж или жена с понижен брой на CD3+ клетки (<1500 мм<sup>3</sup>) и поне един от следните критерии

1. Сърдечен дефект
2. Хипокалциемия с продължителност над три седмици изискваща терапия
3. дисморфен фациес или аномалии на небцето

22q делеционният синдром е автозомно доминантно заболяване дължащо се на генетичен дефект в 3 Mb региона на хромозома 22q11.2. Като гени отговорни за този синдром се предполагат TBX1, CrKoi, UFD1L, CDC45L. Някой от тях като UFD1L и TBX1 гените кодират транскрипционни фактори регулиращи клетъчната смърт в нервната система, сърцето и тимуса, а други като CDC45L имат роля в иницирането на ДНК репликацията.

Наблюдава се дефект в ембрионалното развитие между 6 и 8 гестационна седмица при формиране на 3-то и 4 то фарингеални стомахчета, свързани с развитието на съцето, тимуса и паратиреоидните жлези. Клиничните прояви се определят от посочените дефекти. Най – често се наблюдава първичен хипопаратиреоидизъм с изява на хипокалциемична тетания, през първите 48 часа след раждането рефрактерна на конвенционалната терапия. Сърдечните аномалии включват: тункус артериозус, дефект на аортната дъга, тетралогия на Фало и други. В около 1/3 от пациентите със с-м на DiGeorge се наблюдават бъбречни аномалии – единичен бъбрек, подковообразен бъбрек, двоен пиелон и уретери. Може да се наблюдава типичен дисморфичен фациес: клепнали, ниско разположени уши, рибешка уста, хипертелуризм, дефекти на небцето. Характерна за синдрома е тимусна хипо- до аплазия, обуславяща различната степен на клетъчен имунен дефицит. Наблюдава се понижаване на общите Т лимфоцити CD3+ от 500 до 1500мм<sup>3</sup> след раждането с преобладаваща редукция на CD8+Т лимфоцити. Степента на имунния дефицит може да се подобри особено през първата една година от живота. Т-клетъчната функция може да бъде както нормална така и нарушена. Броят на В-клетките обикновено е нормален, но може да бъде и повишен. Серумните имуноглобулини могат да бъдат понижени в резултат на дефицит във взаимодействието между Т и В лимфоцитите. Отговорът към ваксини е понижен или липсващ. Наблюдава се повишаване на НК клетките, които са с нормална функция. Описаните имунологични нарушения предразполагат към развитието на чести инфекции предимно с вирусна генеза (аденовируси, CMV, рота вируси). Т-клетъчният имунен дефицит крие риск от развитие на GVHD при хемотрансфузия на неолъчени кръвни продукти. При децата със синдром на DiGeorge по-често се наблюдават когнитивни нарушения, забавяне в развитието на речта както и психични промени (шизофрения). Повишен е рискът от автоимунни заболявания и В-клетъчни лимфоми. При пациенти със съмнение за 22 q делеционен синдром се провежда генетичен анализ. На генетично изследване подлежат и родителите. При носителство на делецията се провежда генетична консултация и пренатален скрининг (Очаква се в 50% засягане на поколението). В около 10 % от случаите при пациенти с фенотипна изява на с-м на DiGeorge се откриват и други генетични дефекти, като 10p делеция.

**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 22q делеционен синдром, разработен на база на европейските и световни препоръки ( ESID и PAGID) На всички болни със съмнение за 22q делеционен синдром се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза – данни за тетания, сърдечен дефект и често

рецидивиращи инфекции, фамилна анамнеза.

2. Физикално изследване - дисморфичен фазиас.

3. Специфични имунологични изследвания:

- Оценка на хуморален имунен отговор :  
изследване серумното ниво на всички имуноглобулинови класове  
изследване на постваксинален антителин отговор
- Оценка на клетъчен имунен отговор  
Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации (Т,В,НК,Т-клетъчни субпопулации, оценка на Т клетъчна функция)

4. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, коагулационен статус, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР,

5. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, храчка, фецес)

6. Образни изследвания - Латерална Ro графия на гръден кош с насоченост – тимусна сянка, ултразвуково изследване на коремни органи

Диагнозата се поставя въз основа на характерната клинична картина, генетичното и имунологично изследване.

**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 със синдрома на DiGeorge 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.

Видът на терапията е в зависимост от степента на имунният дефицит. При тежък ИД метод на избор е трансплантация на тимус или хемопоеични стволови клетки (ХСК).

Необходимо е агресивно антибиотично и противовирусно лечение на инфекциите. Препоръчва се профилактика на *P. carinii*.

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

При нужда от хемотрансфузии е необходимо прилагане на олъчени CMV негативни кръвни продукти.

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

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Препоръчва се следният алгоритъм за имунологично проследяване при пациентите с 22q делеционен синдром:

Имунологични показатели	При поставяна на диагнозата	На 4 месец	На 8 месец	На 12 месец
Лимфоцитни субпопулации	X	X	X	X*
Отговор към митогени	X*			

Отговор към антигени				X*
Хуморална функция				X*
<p>*при отклонение в стойностите на показателите, същите продължават да се проследяват</p> <p>Прогнозата се определя от вида на сърдечния дефект и степента на имунния дефицит. Проследяването на болните със синдрома на DiGeorge изисква комплексен подход и мултидисциплинарен екип от кардиолози, ендокринолози, невролози, имунолози, рехабилитатори и др.</p> <p>При необходимост от извършване на трансплантация на ХСК се извършва HLA типизиране и търсене на съвместим родствен донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър.</p>				
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>				
<b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b>				
<p>Тежките форми на заболяването изискват грижи от комплексен характер, осъществявани от широк кръг специалисти. Част от пациентите са със специални образователни нужди, нужда от логопед, както и необходимост от психологическа и психиатрична помощ.</p>				
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>				
<b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b>				
<p>Първичната профилактика е свързана с провеждане на генетична консултация във фамилии с болен член с 22q делеционен синдром.</p> <p>При пациентите с доказано заболяване живите атенюирани ваксини са контраиндицирани поради това, че могат да причинят сериозни, дори фатални заболявания (BCG,OPV). Инактивираните ваксини могат да се прилагат, но не винаги предизвикват адекватен протективен имунен отговор.</p> <p>При нужда от хемотрансфузии е необходимо прилагане на олъчени CMV негативни кръвни продукти.</p> <p>Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност 22q делеционения синдром с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система.</p>				
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>				
<b>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</b>				
<p>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 имунолози и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.</p> <p>Трансплантацията на хемопоетични стволови клетки се финансира от МЗ по Наредба No29/2007г.</p> <p>Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с</p>				

наследствени имунофедцити 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 създаването 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 дете родено от първа патологично протекла бременност. След перинатална асфиксия и майчино-фетална инфекция развива ОБН. Установена е сърдечна малформация изразяваща се в отворен форамен овале, мембранозен междукамерен дефект и коарктация на аортата, която е коригирана оперативно. Интраоперативно е установена липса на тимус. Налице е дискретен лицев дисморфизъм и епилепсия. Проведените имунологичните изследвания показват: умерен дефицит на общите Т лимфоцити и тяхната хелперно-индусерна субпопулация ( CD3+CD4+), повишени НК клетки и В лимфоцити в референтни граници. От показателите на хуморалния имунитет - ИгА,ИгГ,ИгМ и подкласовете на ИгГ в референтни граници за възрастта. В динамика не беше наблюдавана промяна в стойностите на изследваните имунологични показатели. От проведените генетични изследвания са установиха микроделеции в 22q11. На базата на клиничната картина, имунологичните и генетични резултати се прие, че се касае за 22q делеционен синдром с непълна форма на изява и умерено понижение на Т клетките. Дадоха са препоръки за профилактика и общ режим, схема за провеждане на ваксинации и проследяване.