

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Албинизъм. Синдром на Chediak (-Stenbrinck-) Higashi (CHS)

Определение на заболяването

Chediak-Higashi syndrome (CHS) е изключително рядко, автозомно - рецесивно унаследяващо се заболяване. За първи път пациенти с това заболяване са описани от Beguez-Cesar през 1943 год. Значително по-късно, през 1996 година е установен подлежащият при повечето пациенти генен дефект, а именно мутации в *LYST/CHS1*/гена локализиран върху хромозома 1 (1q42-q43). Генният продукт е протеин, имащ отношение към интрацелуларния протеинов транспорт, мембранното сливане и съхранение в интрацелуларните гранули в клетките на различни тъкани. Лизозомите в левкоцитите и фибробластите, плътните телца в тромбоцитите, азурофилните гранули в неутрофилите както и меланозомите в меланоцитите са значително увеличени по размери и с неправилна форма. Тези нарушения определят и полиорганното засягане при пациентите с CHS. Поради засягане на меланозомите се наблюдава частичен окулокутанен албинизъм с депигментация на кожата, светло руса или сребристо сива коса, намалена ирисова и ретинна пигментация, както и съпътстващ нистагъм. Засягането на плътните гранули в тромбоцитите води до удължено време на кървене и склонност към кръвоизливи. Нарушенията в лизозомите на гранулоцитите водят до намалена бактерицидна активност с развитие на тежки рекурентни инфекции. За развитието на инфекции от значение са и другите имунологични нарушения, включващи практически липсваща НК клетъчна и Т клетъчна цитотоксична активност. В-лимфоцитите са практически нормални, като серумните имуноглобулинови нива могат да бъдат в референтни граници или повишени. Инфекциите са най-често кожни-повърхностни и дълбоки, както и инфекции на горни дихателни пътища и на белите дробове. Основните причинители са *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Pneumococcus species*. При този синдром се наблюдава засягане на нервната система с наличие на гигантски гранули в Швановите клетки и миоцитите. Компютъртомографски се установява дифузна атрофия на главния и гръбначен мозък. Клиничните изяви включват периферна двигателна и сензорна невропатия, паркинсонизъм, тремор, гърчове, интелектуален дефицит и други.

При 50 до 85 % от пациентите с ранна изява на заболяването се наблюдава така наречената акцелерирана фаза – лимфопролиферативна лимфома-подобна фаза с инфилтрация с лимфоцити и хистиоцити в множество органи – костен мозък, слезка, лимфни възли, черен дроб и бели дробове с хистологичната картина на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Изявата и се свързва с EBV инфекция. В акцелерираната фаза се развива панцитопения с животозастрашаващи инфекции и кръвоизливи.

Метод на избор за лечение на ранно проявения CHS е трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ХСК) от съвместим родствен или неродствен донор, с която се коригират хематологичните и имунологични нарушения, без да е възможна корекция на неврологичните прояви, прогресиращи с времето. Трансплантацията е по-успешна ако е извършена преди развитие на акцелерираната фаза на заболяването. Ако са налице признаци за акцелерация се провежда терапия, съгласно алгоритмите за терапия на фамилната хемофагоцитна лимфоцитна хистиоцитоза, а именно лечение с етопозид, дексаметазон и циклоспорин А. В около 75 % от случаите се постига клинична ремисия в рамките на осем седмици.

Необходимо е поддържане на кожна хигиена и хигиена на устната кухина за минимизиране развитието на инфекции. Инфекциите се лекуват с продължителна

<p>агресивна антибиотична или противовирусна терапия, като в случаите на неутропения се прилага и колония стимулиращ фактор. При неповлияващи се от конвенционалното лечение дълбоки абсцеси се прибегва до хирургическа обработка.</p> <p>В зависимост от неврологичната симптоматика се използват различни медикаменти като L-dopa, selegiline, trihexyphenidyl, biperiden или amantadine, както и рехабилитация. При животозастрашаващи кръвоизливи се извършва трансфузия на тромбоцитна маса. Необходимо е ползването на слънцезащитни кремове, във връзка с хипопигментацията на кожата, както и слънчеви очила.</p> <p>Препоръчително е да се избягва приема на нестероидни противовъзпалителни средства поради опасност от кървене.</p> <p>Препоръчва се провеждане на ваксинации с изключение на живи ваксини.</p> <p>Заболяването е с автозомно рецесивно унаследяване. Във фамилии с болно дете се провежда генетична консултация, както и пренатална диагноза чрез изследване на кръв или косъм от фетуса.</p>
<p>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</p>
<p>E70.3</p>
<p>Код на заболяването по Orpha code</p>
<p>ORPHA167</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</p>
<p>През 2006 год. в УМБАЛ” Александровска” е създаден национален регистър на пациентите с първични имунни дефицити. Това позволява както събирането на данни за честотата на ПИД в страната, така и мониториране на състоянието на болните. В момента общият брой на регистрираните пациенти наброява 164 човека. До момента няма регистриран пациент с диагноза CHS. В световен мащаб за периода 1988 – 2008 година са съобщени около 500 новодиагностицирани случая.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>
<p>Изключително рядко заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. В световен мащаб за периода 1988 – 2008 година са съобщени около 500 новодиагностицирани случая. Без проведена трансплантация на ХСК, прогнозата е лоша, като повечето пациенти умират преди навършване на 10 годишна възраст.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. Chediak Higashi Syndrome. Curr Opin Hematol. 2008;15:22–9.</p>
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>
<p>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.</p>

Критерии за диагностициране на заболяването

Клинични критерии за вероятна диагноза според ESID

Най- малко един от следните критерии:

1. Рекурентни бактериални инфекции
2. Епизод на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
3. Неутропения
4. Нарушена (понижена) лимфоцитна дегранулация/цитотоксичност
5. Засегнат член във фамилията

И един от следните критерии:

1. Типични промени в косъма
2. Наличие на типични вътреклетъчни гигантски гранули на натривка от периферна кръв или костен мозък

Chediak-Higashi syndrome (CHS) е изключително рядко, автозомно - рецесивно унаследяващо се заболяване. За първи път пациенти с това заболяване са описани от Baguez-Cesar през 1943 год. Значително по-късно, през 1996 година е установен подлежащият при повечето пациенти генен дефект, а именно мутации в *LYST/CHS1/* гена локализиран върху хромозома 1 (1q42-q43). Генният продукт е протеин имащ отношение към интрацелуларния протеинов транспорт, мембранното сливане и съхранение в интрацелуларните гранули в клетките на различни тъкани. Лизозомите в левкоцитите и фибробластите, плътните телца в тромбоцитите, азурофилните гранули в неутрофилите както и меланозомите в меланоцитите са значително увеличени по размери и с неправилна форма. Тези нарушения определят и полиорганното засягане при пациентите с CHS. Поради засягане на меланозомите се наблюдава частичен окулокутанен албинизъм с депигментация на кожата, светло руса или сребристо сива коса, намалена ирисова и ретинна пигментация, както и съпътствщ нистагъм. Засягането на плътните гранули в тромбоцитите води до удължено време на кръвене и склонност към кръвоизливи. Нарушенията в лизозомите на гранулоцитите водят до намалена бактерицидна активност с развитие на тежки рекурентни инфекции. За развитието на инфекции от значение са и другите имунологични нарушения, включващи практически липсваща НК клетъчна и Т клетъчна цитотоксична активност. В-лимфоцитите са практически нормални, като серумните имуноглобулинови нива могат да бъдат в референтни граници или повишени. Инфекциите са най-често кожни-повърхностни и дълбоки, както и инфекции на горни дихателни пътища и на белите дробове. Основните причинители са *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Pneumococcus species*. При този синдром се наблюдава засягане на нервната система с наличие на гигантски гранули в Швановите клетки и миоцитите. Компютъртомографски се установява дифузна атрофия на главния и гръбначен мозък. Клиничните изяви включват периферна двигателна и сензорна невропатия, паркинсонизъм, тремор, гърчове, интелектуален дефицит и други. При 50 до 85 % от пациентите с ранна изява на заболяването се наблюдава така наречената акцелерирана фаза – лимфопролиферативна лимфома-подобна фаза с инфилтрация с лимфоцити и хистиоцити в множество органи – костен мозък, слезка, лимфни възли, черен дроб и бели дробове с хистологичната картина на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Изявата и се свързва с EBV инфекция. В акцелерираната фаза се развива панцитопения с животозастрашаващи инфекции и кръвоизливи.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
ESID диагностични критерии Nizar Mahlaoui, David Edgar Stephan Ehl, Genevieve de Saint Basile, Despina Moshous
Алгоритми за диагностициране на заболяването
<p>Съществува утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с ПИД вкл. CHS (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID). На всички пациенти със съмнение за CHS се провежда:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинична оценка - снемане на анамнеза с данни за рецидивиращи инфекции, тенденция към кървене, неврологична симптоматика, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване – наличие на частичен окулокутанен албинизъм. В акцелерираната фаза с данни за панцитопения и произтичащите от това клинични прояви, както и хепатоспленомегалия и лимфаденомегалия 2. Специфични имунологични изследвания: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка на хуморален имунен отговор – имуноглобулини, система на комплемента • Оценка на клетъчен имунен отговор - НК клетъчна активност; Т клетъчна цитотоксичност 3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с мануална ДКК (с насоченост вида на гранулите в кръвните клетки), общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, феритин, разтворим IL2R 4. Костно-мозъчна натривка 5. Микроскопско изследване на косъм (поляризационен микроскоп) 6. Микробиологично изследване на секрети (кожа, гърлен, носен, хрчка) 7. Образни изследвания - Ro графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, КАТ или ЯМР на глава, при показания КАТ на корем и/или гръден кош 8. Молекулярно-биологично изследване на LYST гена <p>Вероятна диагноза се поставя на база изпълнени утвърдени международни клинични критерии. В ДД се взимат в съображение: Окулокутанен албинизъм, синдром на Hermansky Pudlak, синдром на Griscelli, Cross syndrome, дефицит на ендозомален адаптор p14, фамилна хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, Vici syndrome и др.</p> <p>За дефинитивна диагноза е необходимо провеждане на молекулярно-биологично изследване на LYST гена.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<p>Диагностични алгоритми на ESID Chediak-Higashi Syndrome. Wendy J Introne, MD, Wendy Westbroek, PhD, Gretchen A Golas, RN, MS, CRNP, and David Adams, MD, PhD. Initial Posting: March 3, 2009; Last Update: January 15, 2015.</p>
Алгоритми за лечение на заболяването
<p>Лечението на пациентите с CHS се осъществява в съответствие със световните препоръки.</p> <p>Разработените в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София алгоритми (Алгоритъм за лечение на първични имунни дефицити; Алгоритъм за провеждане на заместителна</p>

терапия при първични имунодефицити) са съобразени с международните изисквания. Метод на избор за лечение на ранно проявения CHS е трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ХСК) от съвместим родствен или неродствен донор, с която се коригират хематологичните и имунологични нарушения, без да е възможна корекция на неврологичните прояви, които с времето прогресират. Трансплантацията е по-успешна ако е извършена преди развитие на акцелерираната фаза на заболяването. Ако са налице признаци за акцелерация се провежда терапия, спрямо алгоритмите за терапия на фамилната хемофагоцитна лимфоцитна хистиоцитоза, а именно лечение с етопозид, дексаметазон и циклоспорин А. В около 75 % от случаите се постига клинична ремисия в рамките на осем седмици.

Необходимо е поддържане на кожна хигиена и хигиена на устната кухина за минимизиране развитието на инфекции. Инфекциите се лекуват с продължителна агресивна антибиотична или противовирусна терапия, като в случаите на неутропения се прилага и колония стимулиращ фактор. При неповлияващи се от конвенционалното лечение дълбоки абсцеси се прибегва до хирургическа обработка.

В зависимост от неврологичната симптоматика се използват различни медикаменти като L-dopa, selegiline, trihexyphenidyl, biperiden или amantadine, както и рехабилитация.

При животозастрашаващи кръвоизливи се извършва трансфузия на тромбоцитна маса.

Необходимо е ползването на слънцезащитни кремове, във връзка с хипопигментацията на кожата, както и слънчеви очила.

Препоръчително е да се избягва приема на нестероидни противовъзпалителни средства поради опасност от кървене.

Препоръчва се ограничаване на контактите с оглед избягване на инфекции, както и на физическата активност поради опасност от кървене.

Преди инвазивни манипулации се препоръчва провеждане на антибиотична профилактика.

Пациентите се имунизират с изключение на прилагането на живи ваксини.

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

Eapen M, DeLaat CA, Baker KS, Cairo MS, Cowan MJ, Kurtzberg J, Steward CG, Veys PA, Filipovich AN. Hematopoietic cell transplantation for Chediak-Higashi syndrome. Bone Marrow Transplantation. 2007;39:411–5

Chediak-Higashi Syndrome. Wendy J Introne, MD, Wendy Westbroek, PhD, Gretchen A Golas, RN, MS, CRNP, and David Adams, MD, PhD. Initial Posting: March 3, 2009; Last Update: January 15, 2015.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Прогнозата на заболяването е лоша. Без терапия, включваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки, повечето от болните умират преди навършване на 10 годишна възраст. Подготовката за трансплантация на ХСК включва HLA типизиране и търсене на съвместим родствен донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър.

При пациенти с атипично протичане или при такива с по-късна изява на заболяването се препоръчва годишен скрининг включващ:

- Абдоминална ехография с насоченост за хепатоспленомегалия
- ПКК за установяване на цитопении
- Оценка на чернодробната функция
- Изследване на серумен феритин

<ul style="list-style-type: none"> • Изследване на серумен П2R • Офталмологичен преглед • Стернална пункция и/или лумбална пункция, при съмнение за развитие на акцелерираната фаза <p>Горепосочените тестове се извършват и при всяка промяна на клиничния статус.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Chediak-Higashi Syndrome. Wendy J Introne, MD, Wendy Westbroek, PhD, Gretchen A Golas, RN, MS, CRNP, and David Adams, MD, PhD. Initial Posting: March 3, 2009; Last Update: January 15, 2015.</p>
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p>При пациентите с CHS е необходима рехабилитация във връзка с неврологичната симптоматика наблюдавана при синдрома.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>Извършване на генетична консултация и пренатална диагностика във фамилии с болен член.</p> <p>Вторичната профилактика включва профилактика на инфекциите чрез ограничаване на контактите на пациентите с CHS, както и прием на антибиотик преди инвазивни процедури.</p> <p>Препоръчва се прилагането на ваксини с изключение на живи такива.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Chediak-Higashi Syndrome. Wendy J Introne, MD, Wendy Westbroek, PhD, Gretchen A Golas, RN, MS, CRNP, and David Adams, MD, PhD. Initial Posting: March 3, 2009; Last Update: January 15, 2015.</p>
<p>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</p>
<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 наследствени имунофедцити се осигурява по изисквания на НЗОК с протоколи на комисии от специалисти.</p> <p>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 и в частност CHS с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови</p>

периоди свързани със съзряването и, както и ПМК с хемограма с насоченост гранулираността на кръвните клетки.

Включване в нормативните документи на клинични процедури за високо-специализирана диагностика на ПИД, с продължителност 12 до 24 часа, и на по-ниска цена от КП, тъй като проследяването и обучението на пациентите, реално се извършват в болничната, а не в извънболничната среда.

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