

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Наследствена сфероцитоза
Болест на Minkowski-Chauffard

Определение на заболяването

Наследствената сфероцитоза (HS) е най-често срещаната вродена анемия при лицата от северноевропейски произход. Заболяването се предава по наследство чрез автозомно-доминантно унаследяване. В около 25% - 30% от случаите се касае за нововъзникнала мутация. Характеризира с хемолиза с различна степен на тежест, сфероцитоза и понижена осмотична резистентност на червените кръвни клетки. Има благоприятно повлияване след спленектомия.

Ускореното разрушаване на червените кръвни клетки е последица от дефицит или аномалия на един или повече от мембранните протеини на червените кръвни клетки, което води до освобождаване на мембранни липиди, намалена повърхностна площ и образуване на сфероцити с нарушена деформируемост. Подлежащите молекулярни дефекти са хетерогенни, поради което дефекти засягащи един и същ протеин може да доведат до различни фенотипове, като например сфероцитоза, елиптоцитоза или овалоцитоза. При дефицит на спектрин, по-големи области от двойния липиден слой не се поддържат от субмембрания скелет, което причинява загуба на липиди в субмикроскопичните везикули.

Мембраната на червените кръвни клетки е по-пропусклива за натрий, което активира Na^+ , K^+ - аденозинтрифосфатазната помпа и води до загуба на K^+ и дехидратация. Намалването на съотношението повърхностна площ към обем и увеличаването на вътрешния вискозитет прави сфероцитите по-малко деформируеми и неспособни да проникват през процепите между връзките на слезката и синусите. Докато се задържат в слезката, червените кръвни клетки претърпяват промяна на формата, еритроцитите стават по-сферични (загуба на повърхностна площ на мембраната) и по-малко осмотично резистентни (по-малко съотношение повърхностна площ към обем). В крайна сметка, клетките се поглъщат от макрофагите в слезката и се унищожават.

При повечето случаи клиничните находки се ограничават до нарушения във формата и функционалната годност на червените кръвни клетки. Въпреки това, някои генетични дефекти причиняващи HS, имат нееритроиден фенотип и могат да възникнат във връзка с дегенеративно заболяване на гръбначния мозък, кардиомиопатия или умствено изоставане. Тежестта на състоянието варира значително между различните роднини, но типичната автозомно доминантна форма е непроменлива в рамките на едно семейство, като се причинява главно от хетерогенни мутации на анкирин и band-3-гени.

При около 75% от случаите фамилната анамнеза сочи автозомно доминантно предаване. Другите случаи са причинени или от нови мутации, или чрез автозомно рецесивно унаследяване. За няколко случая на рецесивно унаследена HS е установено, че са причинени от нарушения в α -спектрина и протеин 4.2.

Състоянието се характеризира с широки граници на степените на тежест. Повечето тежки случаи могат да бъдат диагностицирани още в периода на новороденото или в детска възраст, но леките случаи може останат недиагностицирани до зряла възраст или може въобще да не бъдат открити. Счита се, че съществува безсимптомно носителство поради съобщения за безсимптомни родители, при чиито деца се наблюдава типична HS.

При някои случаи може да липсва анемия тъй като увеличената продукция на еритроцити в костния мозък компенсира разрушаването на червените кръвни клетки. Промените в морфологията на червените кръвни клетки могат да бъдат едва доловими, а нивото на билирубина и броят на ретикулоцитите могат да бъдат нормални до леко увеличени. Анемията може да стане по-забележима, когато върху леката HS се наслагват спленомегалия породена от други причини, например при инфекциозна мононуклеоза или подтискане на костния мозък от различни инфекции, най-вече парвовирус при млади пациенти.

В типичните случаи HS се проявява като лека анемия, установена за първи път в периода на новороденото; спленомегалията и леката жълтеница са характерни особености; понякога се наблюдава значително увеличаване на слезката. Анемията може да бъде много лека и да се пропусне откриването ѝ в детска възраст. Поради това не е необичайно диагнозата да се постави в средната или късна зряла възраст поради установяване на увеличена слезка или билирубинови конкременти в жлъчния мехур. Може да се наблюдава тежка, трансфузионно зависима анемия, която се подобрява умерено след спленектомия. Счита се, че повечето от засегнатите по този начин индивиди са хомозиготи по отношение на автозомно рецесивния HS ген.

Билирубинови жлъчни конкременти се образуват при приблизително 50 процента от пациентите,

включително при тези с леко протичане на заболяването, а понякога и при по-големи деца. Инфекция с парвовирус може да причини апластични кризи, които имат като последица преходна ретикулоцитопения и спадане на нивото на хематокрита. Рядко се наблюдават маси от екстрамедуларна хемопоеза, които могат да засегнат всеки орган, включително гръбначния мозък. Тези маси могат да се визуализират на рентгенова снимка на гърдите, като имитират медиастинална аденопатия. При дефицит на фолиева киселина, особено в условията на бременност, може да настъпят остри мегалобластни промени. При някои пациенти се появяват рецидивиращи язви на подбедриците или дерматит, които бързо преминават след осъществяването на спленектомия. При пациенти с тежко протичане на заболяването може да настъпи свръхобременяване с желязо поради честите кръвопреливания.

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

МКБ-10 code: **D58.0**

Код на заболяването по Orpha code

Orphanet code: **822**

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Няма точни данни за разпространението на заболяването в България. По приблизителни данни на клиничните структури по хематология техния брой не надхвърля 70 случая за година.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Разпространението на HS в Европа е приблизително 1 на 5000.

Библиография:

1. Bolton-Maggs PHB. Hereditary spherocytosis; new guidelines. Archives of Disease in Childhood 2004;89:809-812

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. Приблизителната честота е 1-5 случая на 10 000 души население.

Критерии за диагностициране на заболяването

Важно е да се извърши щателно изследване на цялото семейство, което включва измерване на нивото на хемоглобина, брой на ретикулоцитите, както и изследване на кръвни натривки, защото откриването на членове на семейството със сфероцитна хемолитична анемия, може да помогне за сигурното поставяне на диагнозата. Засегнатите членове на семейството трябва да се оценят по отношение на степента на тежест на нарушението, за да се прецени необходимостта им от терапия, а точното диагностициране на анемията може да предотврати неправилно лечение на по-късен етап.

Степента на анемията варира в зависимост от тежестта на заболяването.

Отличителен белег на болестта са сфероцитите, които се виждат на кръвна натривка. Те са по-малки в диаметър и се характеризират с наситено червено оцветяване (хиперхромни), поради повишената средна концентрация на хемоглобин в еритроцита (МСНС). Сфероцитите така също имат по-слабо или липсващо централно избледняване. Тези три характерни особености ги отличават от нормалните червени кръвни клетки. МСНС е повишена при приблизително 50 процента от случаите и може да достигне до високи нива като 40 g/dL. След спленектомия се наблюдават по-малко сфероцити.

Броят на белите кръвни клетки и на тромбоцитите е нормален.

Полихроматофилните макроцити (ретикулоцити) обикновено са повече в кръвната натривка. Понякога могат да бъдат визуализирани нуклеарни червени кръвни клетки.

Ретикулоцитоза се намира в почти всички пациенти и е по-голяма, отколкото се очаква да бъде при съответната степен на анемията: лека анемия може да се придружава от висок брой на ретикулоцитите.

Индикатори за разрушаване на еритроцитите са повишени нива на серумната LDH (в някои случаи може да е в границите на нормата) и на неконюгирания билирубин, понижена концентрация на хаптоглобина и увеличаване на уробилиногена в урината.

Червени кръвни клетки с централно лонгитудинално разцепване се наблюдават при индивиди с дефицит на band-3-протеини.

Червените кръвни клетки при HS обикновено хемолизират в хипотонични солеви разтвори при по-висока моларност на натриевия хлорид от концентрацията, при която започва лизирането на нормалните еритроцити. Тази разлика, която се основава на по-ниското съотношение повърхностна площ към обем на еритроцитите при HS, се засилва след като червените кръвни клетки се инкубират в продължение на 24 часа. Въпреки че нормалните червени кръвни клетки също губят от повърхностната си площ по време на инкубация, загубата при еритроцитите на индивиди с HS е доста по-изразена. Това прави изследването на осмотичната резистентност на еритроцитите при HS след инкубация още по-чувствителен диагностичен метод, особено в случаите с лек дефект. Някои автори поставят под съмнение стойността на тестовете за осмотична резистентност след инкубация. Понякога единствената аномалия при изследването може да бъде "опашка" на кривата на след-инкубационната осмотична резистентност, която отразява най-нестабилните клетки. Тези HS клетки хемолизират в хипотонични солеви разтвори с моларност, която няма да лизира нормални клетки. Аномалията е по-забележима при индивиди, при които слезката е интактна. Описвани са и други тестове за откриване на HS, но се смята, че те не са по-надеждни от теста за осмотична резистентност след инкубиране.

Тъй като автоимунната хемолитична болест и HS са двете най-често срещани причини за развитието на сфероцитна анемия, трябва да се направи директен антиглобулинов тест, за да се елиминира първата като възможност.

HS трябва да се обсъжда при пациенти със случайно установени спленомегалия, конкременти в жлъчния мехур в ранна възраст, както и при анемия, възникваща по време на бременност, парвовирусни инфекции или инфекциозна мононуклеоза. Имунно медираната хемолита и наличието на нестабилни хемоглобини могат да доведат до образуване на сфероцити. Други редки причини са *Clostridium perfringens* сепсис и ухапвания от паяк отшелник. Възможно е да се появят сфероцити при пациенти с увеличена слезка или с микроангиопатична хемолитична анемия. Сфероцитите при HS са сравнително еднакви по форма и са доминираща и единствена аномалия на червените кръвни клетки.

Диагнозата може да бъде пропусната на фона на механичен иктер, защото еритроцитите могат до значителна степен да възстановят нормалната си форма и преживяемост, във връзка с натрупването на холестерол и фосфолипиди.

Библиография:

1. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Hematol* 2011,156,37-49.
2. Williams Manual of Hematology, 8th ed., Chapter 14.
3. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. *Lancet* 372:1411, 2008.

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

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагнозата обикновено се поставя лесно и се основава на комбинация от клиничната анамнеза, фамилна анамнеза, физикален преглед (спленомегалия, иктер) и лабораторни данни (пълна кръвна картина, особено еритроцитни индекси и морфология, и брой на ретикулоцитите). Трябва да бъдат изключени други причини за хемолитична анемия, особено автоимунна хемолитична анемия, причинена от топли (IgG) или студени (IgM) автоантитела, т.е. положителен резултат от директен антиглобулинов тест (DAT). Автоимунна хемолита (АИНА) обикновено може да бъде изключена при отрицателен резултат от DAT. Автоимунната хемолита не се среща често при деца и няма силна фамилна анамнеза, каквато често има при HS. Може да има затруднения при тълкуването на автоимунна хемолита с

отрицателен резултат от DAT при лице без фамилна анамнеза, особено възрастен. В някои случаи количеството на свързаните автоантитела може да е твърде ниско за откриване чрез DAT. Този проблем може да бъде решен чрез оценка с флоуцитометрия на количеството на Ig върху еритроцитите. Полиспецифичните DAT реагенти също така е възможно да не могат да открият някои автоантитела, особено IgA антитела, тъй като анти-IgA обикновено не е включено в реагента. Чрез употребата на специфични анти- G, A, M и допълнителни DAT реагенти може да се решат някои случаи.

Диагностични параметри при наследствена сфероцитоза:

Параметър	Характеристики
Клинични характеристики	Спленомегалия почти винаги
Лабораторни еритроцитни индекси	(↓Hb, ↓MCV, ↑MCHC, ↑% хиперденсни клетки, ↑RDW, ↑ брой на ретикулоцити)
Кръвна натривка	Нарушения в морфологията - сфероцити
Директен антиглобулинов тест	Отрицателен
Данни за хемоллиза	Повишен билирубин; ретикулоцитоза

MCV - среден обем на еритроцитите; *MCHC* - средна концентрация на хемоглобин в еритроцита; *RDW* - ширина на еритроцитното разпределение.

Възможно е да има затруднения при диагностицирането на лека форма на HS, защото хемоглобинът и билирубинът може да са нормални. Наличието на сфероцити и ретикулоцитоза подкрепят диагнозата. Ако в натривката не се виждат сфероцити, няма отклонения в еритроцитните индекси и броят на ретикулоцитите е нормален, състояние „носител” не може да се изключи, но е малко вероятно лицето да има клинични прояви.

Въпреки че диагнозата HS често се поставя в детството и в млада възраст, това заболяване може да се диагностицира по всяко време, дори и в седмото до деветото десетилетие от живота. Може би е изненадващо, че диагнозата HS не винаги се разглежда като причина за конкременти в жлъчката и спленомегалия при възрастни и това, че може да има значителен интервал между първата проява на симптомите и поставянето на диагнозата. Асимптоматичната HS също може се открие (обикновено в детството) след апластична криза, особено когато е свързана с парвовирус B19 или грипна инфекция.

Едновременното унаследяване на други хематологични нарушения, като например бета-таласемия минор или сърповидно-клетъчна анемия, може да доведе до объркване при диагностицирането и променливи клинични резултати. Дефицитът на желязо, фолиева киселина или витамин B12 може да маскира лабораторните характеристики. Обструктивният иктер променя липидния състав на клетъчната мембрана на еритроцитите, като маскира кръвната натривка и понижава степента на хемоллиза.

Появата на сфероцити при HS се дължи на медирана от слезката загуба на микровезикули от дисковидните еритроцити. Освен сфероцити и/или микросфероцити се наблюдават и еритроцити с разнообразна морфология.

Допълнителни изследвания за потвърждаване на HS трябва да се правят, когато не са изпълнени диагностичните критерии и други причини за хемоллиза са изключени. Например при нетипична кръвна натривка, при липса на ясен модел на унаследяване или при непрекъснат лек хемолитичен процес в пробанда, макар и с привидно нормален резултат от пълната кръвна картина. Диагнозата може да бъде особено трудна в неонаталния период, тъй като сфероцитите често се наблюдават в кръвна картина на новородени.

Скрининг тестове. Всички лабораторни изследвания, използвани понастоящем, могат да открият типична HS. При киселинно глицероловия лизис тест има по-висок процент на откриване при асимптоматични роднини на лица, за които е известно, че са засегнати, отколкото при изследването за осмотична резистентност. Недостатъкът на двете изследвания е очевидната липса на специфичност при определени обстоятелства. Освен за откриване на HS те дават положителни резултати при широк спектър от клинични заболявания или еритроцитни нарушения, при които аномалиите не са свързани със структурни дефекти на протеините. Например с изследването за осмотична резистентност не може да се направи разлика между причините за сфероцитоза (имунни спрямо неимунни).

Нормален резултат от изследването за осмотична резистентност не изключва диагнозата HS и може да има такъв при 10-20 % от случаите на HS. Това изследване може също така да бъде нормално при железен дефицит, обструктивен иктер и във фазата на възстановяване от апластична криза, когато броят на ретикулоцитите е повишен. Дехидратацията на клетките, която се наблюдава при сфероцити на

пациент с HS, може да бъде една от причините за нормален резултат от изследването за осмотична резистентност при пациенти с HS, на които не е направена спленектомия. Освен това положителен резултат от изследването за осмотична резистентност може да се получи при пациенти с наследствена елиптоцитоза (HE) и хемолиза.

Библиография:

1. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. Br J Hematol 2011,156,37-49.
2. Williams Manual of Hematology, 8th ed., Chapter 14.

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

Алгоритми за лечение на заболяването

Терапия с фолиева киселина се препоръчва при тежка и умерена форма на HS, но се приема, че не е необходима при лека форма на HS. Препоръчителната дневна доза е 2,5 mg/дневно до навършване на 5 години и 5 mg/дневно след това.

Ако диагнозата е поставена правилно, извършването на спленектомия при по-тежките случаи може да доведе до почти нормална преживяемост на еритроцитите, да коригира анемията и да намали риска от образуването на конкременти в жлъчните пътища. Сфероцитозата става много по-малко забележима и осмотичната нестабилност се коригира до почти нормална в повечето от случаите. Много рядко, при нетипични случаи, спленектомията може да не елиминира напълно хемолизата.

Решението за спленектомия на пациентите трябва да се прави въз основа на техните клинични симптоми и наличието на усложнения като конкременти в жлъчката, а не единствено въз основа на диагнозата. Спленектомия трябва да се прави на деца с тежка форма на HS, да се обсъжда при деца с умерено тежка форма на заболяването и се приема, че не трябва да се прави при деца с лека форма на заболяването. Важно е внимателно да се снесе анамнеза при деца с умерено тежка до лека форма на заболяването, за да се установи дали има данни, които показват понижена издръжливост на физическо натоварване; метаболитното натоварване от повишен костно-мозъчен метаболизъм може да е значително. При наличие на фамилна анамнеза ползата от спленектомия при другите лица може да помогне да се определи дали да се прави спленектомия.

Анализ на вземането на решение при лека форма на HS, направен въз основа на литературните данни и компютърно моделиране, показва, че няма полза от спленектомия при липса на конкременти в жлъчката. Деца или младежи с лека форма на HS, които имат и конкременти в жлъчката, може да имат полза от комбинирана спленектомия и холецистектомия по отношение на продължителността на живота. Този модел обаче предполага 100% комплайанс към пеницилиновата профилактика, и дори ако само при 10% от пациентите, на които е направена спленектомия, няма комплайанс (което е вероятно), тогава спленектомията се счита за твърде рискова за пациенти с лека форма на HS във всяка възраст. Трудна група са пациентите с видим иктер, но без конкременти, и които желаят спленектомия по козметични причини, но които са с добре компенсирана HS по останалите критерии. Тези деца често имат значителна ретикулоцитоза и спленектомията може да бъде оправдана, тъй като поради това е възможно те да имат симптоматични жлъчни конкременти по-късно в живота.

Понякога спленектомията не може да коригира анемията, тъй като съществува акцесорна слезка или има наличие на ектопични тъкани от слезката, които са попаднали в перитонеалната кухина по време на операция. Препоръчително е при извършване на спленектомия внимателно да се огледа за съществуването на акцесорни слезки. Визуализацията на телца на Howell-Jolly в еритроцитите потвърждава резидуална функция на слезката.

Спленектомията обикновено се отлага до навършването на 6-годишна възраст, поради повишения риск от развитието на инфекции при по-малките деца.

При пациенти с апластични кризи или тежка хемолиза може да се наложи провеждането на хемотрансфузионна терапия.

Библиография:

1. Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. Br J Hematol 2011,156,37-49.
2. Williams Manual of Hematology, 8th ed., Chapter 14.
3. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. Lancet 372:1411, 2008.

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

Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на пациентите трябва да се провежда най-малко през 6 месеца, предвид превенция и ранно диагностициране на възможните усложнения, проявяващи се с холелитиаза и други по-рядко срещащи се като персистираща хипербилирубинемия, апластична криза, изоставане в растежа, скелетни деформации, обсъждане на спленектомия и др. В алгоритъма на проследяването се включва консултация с хематолог, провеждане на абдоминална ехография и изследване на кръвна картина, серумен билирубин, серумни трансминази, лактатдеhidрогеназа и урина.

При документиране на хронична хипербилирубинемия и/или холелитиаза и, проследяването може да се провежда в по-кратки срокове (от 3 до 6 месеца) от интердисциплинарен екип, в който са включени задължително гастроентеролог и хирург. При наличие на изоставане в растежа или други ендокринни отклонения – в мултидисциплиналният екип задължително трябва да прибягва ендокринолог.

Прогнозата е благоприятна и продължителността на живота не се отличава от тази на останалата популация. Риск от фатален изход има при поява на апластична криза.

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 интердисциплинарният 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 периодично витаминолечение 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. Голяма част от пациентите могат да упражняват почти всички познати професии и рядко се срещат трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е препоръчително.

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 няма. Необходимо е пациентите да бъдат проследявани периодично предвид честото развитие на холелитиаза.

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 HS трябва да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове за редки анемии.

Имайки предвид малкия брой на симптоматичните пациенти 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 анемии 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 и КПр №6. Задължителна част от медицинската и психо-социална грижа е комплексния подход, който трябва да бъде осъществен от интердисциплинарен екип, включващ хематолог, гастроентеролог, 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 интердисциплинарните 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 редки анемии.

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

Понастоящем пациентите с HS се диагностицират, лекуват и проследяват в специализираните болници и клиники по хематология/детска хематология и онкология в България. При необходимост от болнично лечение, пациентите се хоспитализират в зависимост от вида на водещите оплаквания в специализираните структури на хематологичните или многопрофилни болници.