

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
D61.0 Синдром на Blackfan Diamond  Синоними: Анемия на Blackfan_Diamond Конституционална апластична анемия тип Blackfan_Diamond Вродена еритробластиопения Вродена чиста аплазия на червените кръвни клетки
<b>Определение на заболяването</b>
<p>Конституционалната аплазия на еритроцитите или синдром на Blackfan-Diamond представлява конгенитална хипопластична анемия, която има фамилен характер и се унаследява автозомно-рецесивно. Заболяването е моноцитопения - еритробластиопения, тъй като се засяга само броят на еритроцитите. Първоначалният термин "вродена хипопластична анемия" е използван, понеже се е смятало, че костния мозък е хипопластичен. Синдромът на Diamond-Blackfan се характеризира с анемия (нисък брой еритроцити в системното кръвообращение) и намаление на еритроидните прогениторни клетки в костния мозък. Заболяването обикновено се развива по време на неонаталния период. Около 47% от засегнатите индивиди имат различни вродени аномалии, включително скелетни аномалии, краниофациална малформация, микроцефалия, макроцефалия, микрогнатия, аномалии на палеца (липса на палец) или горните крайници, полидактилия, сърдечни аномалии, урогенитални малформации и цепка на небцето. Понякога се наблюдава ниско тегло при раждане и генерализирано забавяне на растежа. При пациенти със синдром на Diamond-Blackfan има риск от развитие на левкемия и други злокачествени заболявания. Диагностицирането на вродена аплазия на еритроцитите се осъществява чрез кръвна картина и биопсия на костен мозък. Диагностичните критерии включват: 1. Анемия - нисък брой ретикулоцити, нормохромна, често макроцитна анемия, развиваща се в ранна детска възраст. 2. Костен мозък с нормален целуларитет и намалени еритроидни прекурсори (въпреки че понякога са с нормален брой или леко увеличени). 3. Левкоцитите могат да бъдат нормални или леко намалени. 4. Тромбоцитите са с нормален брой или леко увеличени. 5. Диагноза се потвърждава от наличието на вродени аномалии, макроцитоза, повишаване на фетален хемоглобин и повишени нивата на аденозин дезаминаза в червените кръвни телца. Повечето пациенти се диагностицират в първите две години от живота. Въпреки това, леко засегнатите индивиди се откриват след диагностицирането на член от семейство с изразена симптоматика. Около 20-25% от пациентите със синдром на Diamond-Blackfan се идентифицират с генетичен тест за мутации в ген RPS19. Лечението включва: кортикостероидна терапия с ниски дози (2,5-50 mg prednisone един или два пъти седмично) за поддържане на еритроцитната продукция; хемотрансфузии за поддържане на хемоглобина в оптимални граници; хелатиращо лечение поради натрупаното от хемотрансфузии желязо; костномозъчна трансплантация.</p>
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
ICD-10 code: <b>D61.0</b>
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
Orphanet code: <b>124</b> OMIM code: 141900, 604131

<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
4 деца в България
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
Заболяването е изключително рядко. Описани са около 700 болни в световен мащаб. Честота 1 : 150 000.
<i>Библиография:</i> 1. Lydie Da Costa L, et al. Diamond-Blackfan anemia. Current Opinion in Pediatrics 2001, 13:10–15 2. Tchernia Gilbert and Jean Delaunay. Diamond-Blackfan anemia. Orphanet, October 2003
<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 с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т.42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето. Приблизителната честота е 5 случая на 1 000 000 население.
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>
Диагностичните критерии включват: (1) Анемия - нисък брой ретикулоцити, нормохромна, често макроцитна анемия, развиваща се в ранна детска възраст; (2) Костен мозък с нормален целуларитет и намалени еритроидни прекурсори (въпреки че понякога са с нормален брой или леко увеличени); (3) Левкоцити – нормален брой или леко намалени; (4) Тромбоцити – нормален брой или леко увеличени; (5) Диагноза се потвърждава от наличието на вродени аномалии, макроцитоза, повишаване на фетален хемоглобин и повишени нива на ензима аденозин дезаминаза в червените кръвни телца
<i>Библиография:</i> 1. Lydie Da Costa L, et al. Diamond-Blackfan anemia. Current Opinion in Pediatrics 2001, 13:10–15
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Алгоритми за диагностициране на заболяването</b>
1. Кръвна картина – нормо- или макроцитна хипорегенераторна анемия 2. Умерено повишен фетален хемоглобин 3. Костен мозък – потисната еритробластна редица 4. Увеличена еритроцитна аденозин деаминаза 5. Вродени аномалии
<i>Библиография:</i> 2. Lydie Da Costa L, et al. Diamond-Blackfan anemia. Current Opinion in Pediatrics 2001, 13:10–15
<b>Алгоритми за лечение на заболяването</b>
Двата основни терапевтични подхода са редовни кръвопреливания и дългосрочна терапия с кортикостероиди. Лечението трябва да се адаптира за всеки отделен случай и в съответствие с възрастта на пациента. Стероидите не трябва да се прилага по време на първата година от живота. Нисък ръст, срещащ се и като част от синдрома и поради усложнения, свързани с лечението (стероиди, хемохроматоза), е основен проблем за тези пациенти. Алогена костномозъчна трансплантация трябва да бъде обсъждана при кортикостероид-резистентни пациенти, когато е на разположение незасегнат и HLA-идентичен фамилен донор. Това е единственото радикално лечение.

Прогнозата като цяло е добра. Тежестта на заболяването зависи от качеството и отговора на лечението. За пациенти, подложени на редовни кръвопреливания се провежда задължително желязохелатираща терапия. Прилаганите медикаменти са *deferoxamine* и *deferasirox*.

- **Deferoxamine (DFO, Desferal®)**
  - Първа линия терапия
  - Дозиране: 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
  - Дозиране: 20-40 мг/кг
  - Начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно

*Библиография:*

1. Tchernia Gilbert and Jean Delaunay. Diamond\_Blackfan anemia. Orphanet, October 2003

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

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

При липса на успех от кортикостероидното лечение и неприлагане на трансплантация, единствената терапевтична опция остава провеждането на регулярни хемотрансфузии и мониториране на желязното натрупване.

Алгоритъма на проследяване на заболяването 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. p-e (> 12 г., до завършване на пубертета)	X			x	X

HCV, 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)**

Не са познати и не се провеждат профилактични програми.

**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 със Синдром на Blackfan-Diamond трябва да бъдат диагностицирани, лекувани и проследявани в специализирани центрове. Предимствата на центрoвете 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 със Синдром на Blackfan-Diamond 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, 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 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 таласемия и други редки анемии.

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

Понастоящем пациентите със Синдром на Blackfan\_Diamond 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 дизеритропоеична анемия в извънболничната помощ. Въведени са всички диагностични методи за оценка на железен 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.