

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Синдром на Wiskott-Aldrich (WAS)
Определение на заболяването
<p>WAS е X – свързано рецесивно заболяване характеризиращо се с екзема, тромбоцитопения с малки тромбоцити и имунологични нарушения. Дължи се на мутация в WAS гена локализиран в X хромозомата (Xp11.22-p11.23), кодиращ интрацелуларен белтък (WAS протеин) участващ в предаването на сигнала и регулиращ цитоскелетната реорганизация на повечето кръвни клетки. Актиновия цитоскелет е отговорен за основни клетъчни функции като растеж, ендоцитоза, екзоцитоза и цитокинеза. Имунологичните нарушения включват засягане на клетъчния и хуморален имунен отговор. Може да се наблюдава лимфопения с понижение на общите Т лимфоцити и супресорно-цитотоксичната им субпопулация. Описана е липса на повърхностен CD43 антиген (сиалогликопротеин), отговорен за Т клетъчната активация и пролиферация. Нарушен е Т-клетъчния хемотаксис поради взаимодействието на дефектен WAS протеин с Cdc42 GTPasa. В-лимфоцитите обикновено са с нормален брой, но нарушена функция. Наблюдава се понижен антителин отговор към полизахаридни антигени и нарушен баланс на серумните имуноглобулини. Налице е дефицит на ИгМ, в повечето случаи ИгГ е в референтни граници, а ИгЕ и ИгА са повишени. Клиничната изява се определя от тромбоцитопенията и степента на имунологичните нарушения. Проявява се като кръвене от гастроинтестиналния тракт (хематемеза и мелена), епистаксис, интракраниални кръвоизливи, хематурия и петехии по кожата. Наблюдават се инфекции с инкапсулирани микроорганизми, причиняващи отити, пневмонии и септицемия, инфекции с P. carinii и вируси. В над 70 % от болните се наблюдава екзема. Характерна за заболяването е високата честота на автоимунни прояви и хематолимфоидни неоплазии.</p> <p>При наличие на болен във фамилията се провежда генетична консултация с възможност за пренатална диагностика.</p> <p>Средство на избор при лечението е трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ХСК). Наблюдава се 80 % преживяемост при пациенти трансплантирани от HLA идентичен донор и само 23% преживяемост при хаплоидентична съвместимост.</p> <p>Необходимо е агресивно антибиотично и противовирусно лечение на инфекциите.</p> <p>Тромбоцитопенията изисква приложение на човешки имуноглобулин, кортикостероиди (КС) и тромбоцитна маса. При хемодинамично значими кръвозагуби се налага и провеждане на хемотрансфузии.</p> <p>Екземата се третира локално с овлажняващи и КС кремове.</p> <p>В процес на разработване е генна терапия.</p>
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
D82.0
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA906
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
В поддържания в УМБАЛ”Александровска” регистър на болните с първични имунни дефицити до момента няма регистриран пациент с WAS. Честотата на заболяването в

световен мащаб е 4: 1 000 000, като се засяга мъжкия пол. Този синдром заема между 2 и 8% от всички ПИД.

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

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Честотата на заболяването в световен мащаб е 4:1 000 000. Боледуват индивиди от мъжки пол. Този синдром заема между 2 и 8% от всички ПИД. Клиничните прояви се извяват непосредствено след раждането. Средната продължителност на живота, без провеждане на КМТ е около 11г. Водещи причини за смърт са инфекциозните усложнения, кръвозагубата и развитието на онкологични заболявания.

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 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.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагнозата може да бъде дефинитивна, вероятна и възможна според диагностичните критерии на ESID

Критерии за дефинитивна диагноза

Мъж с вродена тромбоцитопения ($< 70\,000 /\text{мм}^3$), малки тромбоцити и поне един от следните критерии:

1. Мутация в WASP
2. Отсъствие на WASP протеин mRNA при northern blot анализ на лимфоцити.
3. Липса на WAS протеин в лимфоцити (флоуцитометрично изследване)
4. Фамилна обремененост – братовчед, чичо или племенник по майчина линия с малки тромбоцити и тромбоцитопения.

Критерии за вероятна диагноза

Мъж с вродена тромбоцитопения ($< 70\,000 /\text{мм}^3$), малки тромбоцити и поне един от следните критерии:

1. Екзема
2. Абнормен антителин отговор към полизахаридни антигени
3. Рецидивиращи инфекции
4. Автоимунни заболявания
5. Лимфоми, левкемии, мозъчен тумор

Критерии за възможна диагноза

Мъж с вродена тромбоцитопения ($< 70\,000 /\text{mm}^3$), малки тромбоцити или спленектомиран по повод тромбоцитопения и поне един от следните критерии:

1. Екзема
2. Абнормен антителин отговор към полизахаридни антигени
3. Рецидивиращи инфекции
4. Автоимунни заболявания
5. Лимфоми, левкемии, мозъчен тумор

WAS е X – свързано рецесивно заболяване характеризиращо се с екзема, тромбоцитопения с малки тромбоцити и имунологични нарушения. Дължи се на мутация в WAS гена локализиран в X хромозома (Xp11.22-p11.23), кодиращ интрацелуларен белтък (WAS протеин) участващ в предаването на сигнала и регулиращ цитоскелетната реорганизация на повечето кръвни клетки. Имунологичните нарушения включват засягане на клетъчния и хуморален имунен отговор. Клиничната изява се определя от тромбоцитопенията и степента на имунологичните нарушения. Проявява се като кръвене от гастроинтестиналния тракт (хематемеза и мелена), епистаксис, интракраниални кръвоизливи, хематурия и петехии по кожата. Наблюдават се инфекции с инкапсулирани микроорганизми, причиняващи отити, пневмонии и септицемия, както и инфекции с *P. carinii* и вируси. В над 70 % от болните се наблюдава екзема. Характерна за заболяването е високата честота на автоимунни прояви и хематолимфоидни неоплазии.

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

ESID критерии за диагностика на заболяването

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с ПИД вкл. WAS, разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни със съмнение за WAS се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза – данни за кръвене и често рецидивиращи инфекции, фамилна анамнеза (родственици от мъжки пол по майчина линия)
2. физикално изследване - кожни петехии и суфузии.
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, експресия на CD43)
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, хрчка, фецес)
6. Образни изследвания - Ro графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи

<p>Въз основа на анамнестичните данни, физикалното изследване и имунологичните резултати се поставя възможна или вероятна диагноза. За поставяне на дефинитивна диагноза е необходимо провеждане на генетично изследване за установяване мутация в WASP, изследване на mRNA чрез northern blot или флоуцитометрично изследване за наличие на WAS протеин в лимфоцити.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>ESID критерии за диагностика</p>
<p>Алгоритми за лечение на заболяването</p>
<p>Лечението на пациентите със синдрома на Wiskott-Aldrich 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. Средство на избор при лечението е трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Наблюдава се 80 % преживяемост при пациенти трансплантирани от HLA идентичен донор и само 23% преживяемост при хаплоидентична съвместимост. Необходимо е агресивно антибиотично и противовирусно лечение на инфекциите. Тромбоцитопенията изисква приложение на човешки имуноглобулин, кортикостероиди (КС) и тромбоцитна маса. Спленектомията повишава преживяемостта на пациентите. При хемодинамично значими кръвозагуби се налага и провеждане на хемотрансфузии. Екземата се третира локално с овлажняващи и КС кремове. В процес на разработване е генна терапия.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</p>
<p>На всеки пациент с диагностициран WAS се извършва HLA типизиране с оглед подготовка за трансплантация с ХСК. Извършва се търсене на съвместим родствен донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър. Периодично се извършват имунологични изследвания с насока ранно установяване на автоимунни и хематологични усложнения. Редовно проследяване на ПМК и коагулационен статус. WAS е комбиниран имунен дефицит, заемащ 2-8 % от първичните имунни дефицити. Заболяването е с лоша прогноза, като средната продължителност на живот без провеждане на КМТ е около 11 години.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</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>Първичната профилактика е свързана с провеждане на генетична консултация във фамилии с болен член с WAS.</p> <p>При пациентите с доказан WAS 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 предизвикват адекватен протективен имуен отговор.</p> <p>При спленектомирани пациентите с WAS се провежда ежедневна антибиотична профилактика.</p> <p>С оглед профилактика на масивни кръвоизливи се ограничава физическата активност на болните деца.</p> <p>Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност WAS с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</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. 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 имунодефицити 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 с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.</p> <p>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.</p>
<p>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</p>