

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Синдром на Nezelof (тимусна дисплазия/аплазия с нормални имуноглобулини) **D81.4**
Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.

Определение на заболяването

За първи път през 1964 година Nezelof и сътрудници описват случай на пациент с Т клетъчен дефицит и нормални серумни имуноглобулинови нива.

За момента етиологията на заболяването е неизвестна. Предполага се автозомно рецесивен тип на унаследяване, като възможен генетичен дефект се описват нарушения в TMRP гена локализиран върху дългото рамо на 12 хромозома. В част от случаите синдрома се асоциира с нуклеозид фосфорилазен дефицит. Съобщава се и за X свързано рецесивно унаследяване.

Синдромът на Nezelof представлява първичен комбиниран имунен дефицит, клинично изявяващ се с рекурентни белодробни инфекции, орална и лигавична кандидоза,

хронична диария, кожни инфекции, инфекции на отделителна система, често развитие на сепсис причинен от грам негативни микроорганизми, изоставане във физическото развитие и склонност към развитие на малигнени заболявания.

Характерно за синдрома е тимусна дисплазия с наручение в диференциацията на тимусния епител и липсващи телца на Хасел до аплазия с периферна лимфопения за сметка на общите Т лимфоцити, които са и с нарушена функционална активност. Лимфоцитния отговор към РНА, специфични антигени и алогенни клетки е потиснат до липсващ. Периферните В лимфоцити са в референтни граници, но с нарушена функция, като липсва специфичен антителин отговор след имунизация. Обикновено серумните нива на имуноглобулините са нормални, но могат да бъдат понижени или повишени. Пациентите често имат лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия с нарушена архитектура на вторичните лимфоидни органи.

Необходимо е агресивно лечение на инфекциите. В някои случаи се препоръчва и продължителна антибиотична профилактика. Независимо от имуноглобулиновите нива, при пациентите се наблюдава нарушен специфичен антителин отговор, поради което е показана имунозаместителна терапия с интравенозен или субкутанен имуноглобулин. За коригиране на Т клетъчния имуно дефицит се прибегва до приложение на тимусни фактори (тимозин) или до трансплантация на тимус. Има съобщения и за трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

При пациентите е поротивопоказано приложението на атенюирани живи ваксини. При необходимост от трансфузия на кръвни продукти те трябва да бъдат предварително олъчени.

Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.

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

D81.4

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Код на заболяването по Orpha code

ORPHA83471

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

В поддържания в УМБАЛ "Александровска" регистър на болните с първични имунни дефицити до момента няма регистриран пациент със синдром на Nezelof.

Няма данни за точната честота на заболяването. За САЩ има регистрирани под 200 000 болни.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

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

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от

<p>научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>	<p>информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>	
<p>Няма данни за точната честота на заболяването. За САЩ има регистрирани под 200 000 болни.</p> <p>Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</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> <p>Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</p>	
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>	
<p>За момента етиологията на заболяването е неизвестна. Предполага се автозомно рецесивен тип на унаследяване, като възможен генетичен дефект се описват нарушения в TMR0 гена локализиран върху дългото рамо на 12 хромозома. В част от случаите синдрома се асоциира с нуклеозид фосфорилазен дефицит. Съобщава се и за X свързано рецесивно унаследяване.</p> <p>Синдромът на Nezelof представлява първичен комбиниран имунен дефицит, клинично извяващ се с рекурентни белодробни инфекции, орална и лигавична кандидоза, хронична диария, кожни инфекции, инфекции на отделителна система, често развитие на сепсис причинен от грам негативни микроорганизми, изоставане във физическото развитие и склонност към развитие на малигнени заболявания.</p> <p>Характерно за синдрома е тимусна дисплазия с наручение в диференциацията на тимусния епител и липсващи телца на Хасел до аплазия с периферна лимфопения за сметка на общите Т лимфоцити, които са и с нарушена функционална активност. Лимфоцитния отговор към РНА, специфични антигени и алогенни клетки е потиснат до липсващ. Периферните В лимфоцити са в референтни граници, но с нарушена функция, като липсва специфичен антителин отговор след имунизация. Обикновено серумните нива на имуноглобулините са нормални, но могат да бъдат понижени или повишени. Пациентите често имат лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия с нарушена архитектура на вторичните лимфоидни органи.</p> <p>При поставяне на диагнозата в съображение влизат тимусната дисплазия, нарушения клетъчно-медиацията имунен отговор и нормалните серумни имуноглобулинови нива.</p> <p>Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените</p>	

<p>чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p><i>Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</i></p>	
<p>Алгоритми за диагностициране на заболяването</p>	
<p>На всички болни със съмнение за синдром на Nezelof се провеждат следните изследвания:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинична оценка - снемане на анамнеза – данни за често рецидивиращи бактериални, вирусни, гъбични и протозойни инфекции; данни за изоставане във физическото развитие; данни за хронична диария 2. физикално изследване - хепатоспленомегалия, кожно-лигавична кандидоза. 3. Специфични имунологични изследвания: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка на хуморален имунен отговор : изследване серумното ниво на всички имуноглобулинови класове изследване на постваксинален антителен отговор • Оценка на клетъчен имунен отговор Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации (Т,В,НК, Т клетъчна активация, кожни проби за забавена свръхчувствителност) 4. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела 5. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес) 6. Образни изследвания - Ro графия на гръден кош с насоченост за тимусна сянка, ултразвуково изследване на коремни органи <p>Въз основа на анамнестичните данни, физикалното изследване и имунологичните резултати (данни за Т клетъчен дефицит и нормални имуноглобулинови нива), както и след изключване на други причини за Т клетъчен дефицит се поставя диагноза синдром на Nezelof.</p> <p>В Диференциална диагностичен план в съображение влизат синдром на DiGeorge, атаксия-телеангиектазия, хронична кожно-лигавична кандидоза, WAS, както и останалите Т клетъчни имунни дефицити. Необходимо е да се отхвърли HIV.</p> <p><i>Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнеза и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</i></p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p><i>Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</i></p>	

<p>Алгоритми за лечение на заболяването</p> <p>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. Необходимо е агресивно лечение на инфекциите. В някои случаи се препоръчва и продължителна антибиотична профилактика. Независимо от имуноглобулиновите нива, при пациентите се наблюдава нарушен специфичен антителен отговор, поради което е показана имунозаместителна терапия с интравенозен или субкутанен имуноглобулин. За коригиране на Т клетъчния имунен дефицит се прибегва до приложение на тимусни фактори (тимозин) или до трансплантация на тимус. Има съобщения и за трансплантация на хемопоетични стволови клетки.</p> <p>При пациентите е поротивопоказано приложението на атенюирани живи ваксини. При необходимост от трансфузия на кръвни продукти те трябва да бъдат предварително олъчени.</p> <p><i>Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</i></p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p><i>Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</i></p>	
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</p> <p>В зависимост от степента на дефицита при част от пациентите със синдром на Nezelof 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.</p> <p>При пациентите е поротивопоказано приложението на атенюирани живи ваксини. При необходимост от трансфузия на кръвни продукти те трябва да бъдат предварително олъчени.</p> <p>Заболяването е с относително лоша прогноза, като най-честата причина за смърт е неовладяна инфекция с развитие на септицемия.</p> <p><i>Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</i></p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	

<p>Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>	
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p> <p>Във връзка с честите инфекции на дихателната система е възможно развитие на усложнения, които налагат прилагането на рехабилитационни процедури - постурален дренаж и дихателна гимнастика.</p> <p>Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>	
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p> <p>При пациентите с доказан синдром на Nezelof 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 имунен отговор.</p> <p>Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност синдром на Nezelof с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система.</p> <p>Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</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.</p>	

Алгоритъмът на КП е разработен от група имунологзи и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД. Трансплантацията на хемопоеични стволови клетки се финансира от МЗ по Наредба No29/2007г.

Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунофедичити 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 съзряването 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.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.