

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Дефицит на главния хистокомпабилен комплекс клас I

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

Определение:

Дефицитът на главния хистокомпабилен комплекс клас I (синдром на голите лимфоцити тип I) е форма на комбиниран имунен дефицит, дължащ се на нарушена експресия на МНС клас I антигените върху клетъчната повърхност.

Етиология и патогенеза:

Молекулите на МНС клас I се намират върху клетъчната повърхност на всички ядрени клетки в организма. Тяхната функция е представяне на фрагменти от несобствени протеини с вътреклетъчен произход на цитотоксичните Т клетки; това предизвиква незабавна реакция от страна на имунната система срещу така представените антигени в комбинация с МНС клас I протеините. Тъй като молекулите от МНС клас I представят пептиди, получени от преработката на цитозолни протеини, пътя на МНС клас I презентация често се нарича цитозолнен или ендогенен. При нарушена експресия на клас I молекулите страда именно процеса на антигенно представяне и съответно разпознаване на тези пептиди от страна на имунната система. Проучвания при туморни и мутантните клетъчни линии показват, че дефектна МНС клас I експресия може да възникне от нарушения в МНС клас I гените или ТАР гените, или от липса на β 2микроглобулин, ТАР или тапазин. Пълен HLA клас I дефицит никога не е бил наблюдаван, което предполага, че относително ниска експресия на молекули от клас I може да бъде достатъчна за генериране на имунен отговор срещу вътреклетъчни патогени; тоталният дефицит е фатален.

Клинични прояви:

За разлика от синдромът на голите лимфоцити тип II и III, които се характеризират с ранно начало на тежък комбиниран имунодефицит, дефицит на главния хистокомпабилен комплекс клас I не води до специфични патологични проявления през първите години от живота. Клиничната картина при различните индивиди с този дефицит значително варира - безсимптомна форма, форма с умерено изразена инфекциозна патология и добра прогноза и форма, несъвместима с живота. Хроничната възпалителна белодробна болест, развиваща се обикновено в края на детството е най-честия, но не и задължителен отличителен белег на заболяването. Тя започва с инфекции с Хемофилус инфлуенца, но постепенно се наблюдава колонизация и с други бактериални патогени като напр. *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*. За отбелязване е високата честота на назо-синусова полипоза и не-кистична фиброза при деца. С годините патологията неизбежно се развива до дихателна недостатъчност в резултат на бронхиектазия, емфизем,

панбронхиолит или бронхиална обструкция. Възможно е да се наблюдават некротизиращи грануломатозни лезии по кожата.

Лабораторни особености:

Липса на експресия на TAP2, TAP1 или и двете. В периферна венозна кръв се наблюдава експанзия на NK клетки и $\gamma\delta$ Т клетки, докато $CD8^+ \alpha\beta$ Т клетките са понижени. $\gamma\delta$ Т клетките са около 1/3 от общите Т клетки.

Установява се нарушена експресия на МНС клас I молекулите чрез серологични и флуоцитометрични методи.

Промените в хуморалния имунитет не са добре проучени. Съобщава се за хипергамаглобулинемия с ниски нива на IgG2 и липса на IgG4, както и IgG2 дефицит.

Генетика: мутации в гена TAP2, TAP1 или TAPBP.

При тип 2

Mutation in any one of four genes can lead to BLS II. The genes' names are:

- class II trans-activator (CIITA)
- regulatory factor of the X box 5 (RFX5)
- RFX-associated protein (RFXAP)
- RFX ankyrin repeats (RFXANK; also known as RFXB)

Лечение:

Антибиотична терапия за белодробните инфекции, при нужда интравенозни имуноглобулини, локално третиране на кожните лезии при наличие на такива.

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)

D81.6

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 Orphacode

34592

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

През 2006 год. в ККИ на 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

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

Сн. Михайлова, Н. Гешева, С. Лесичкова, М. Балева, А. Темелков и Е. Наумова. Клинична характеристика и лечение на пациенти с общ вариабилен имунен дефицит в УМБАЛ „Александровска“. Медицински преглед, 51, 2015, №6, стр. 38-46.

С. Михайлова, Н. Гешева, П. Янкова, Е. Наумова. Лечение на първичните имунни дефицити. Медикарт, брой 3, 2015, година IX, 52-56.

Н. Гешева, С. Михайлова, С. Лесичкова, А. Михайлова и Е. Наумова. Общ вариабилен имунен дефицит -- клинични и патогенетични аспекти – Медицински преглед, 50, 2014, №5, 13-17.

MihailovaS, GeshevaN, YankovaP, MichaylovaA, BonevaP, StefanovS, NaumovaE. Developmentofcommonvariableimmunedeficiencyinapatientwithsystemiclupuserythematosus. Rheumatology, 2013, 2, 46-51.

Снежина Михайлова, Невена Гешева, Петя Янкова, Спаска Лесичкова, Елисавета Наумова. Ваксинални стратегии при първични и вторична имунодефицити.Мединфо, брой 10/2014, Година XIV, 66-70.

Младенова Цв., Михайлова С., Спасова З., Кюркчиев Д., Мехайлова А., Алтънкова И., Наумова Е. Клиничен случай на пациент с общ варабилен дефицит и гастроинтестинални прояви. Годишник на БАКИ, 2012, 78-85.

E. Naumova, S. Mihailova. Development of the Immune System in Different Period of Life.Pediatrics, 2013, 2, 7-14.

Sn. Mihailova. Clinical case presentation-a case of a patient with Hyper IgE syndrome. 3rd Workshop on Diagnostics of Immunodeficiencies, 22-24 June, 2015, Freiburg/Kirchzarten, Germany.

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България 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.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

В световен мащаб са описани около 20 случая с дефицитът на главния хистокompatибилен комплекс клас I без наличие на дефицит на клас II. Трудно е да се прогнозира честотата на това заболяване в Европа и България.

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.

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

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.

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.

Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.

Критерии за диагностициране на заболяването

Не съществуват общо утвърдени критерии за диагностика на заболяването.

Приема се, че нарушената HLA клас I експресия в съчетание с клиника начести белодробни инфекции и в някои случаи кожни грануломи са условие да се приеме диагнозата.

Дефицит на HLA клас I обикновено се диагностицира чрез серологичен метод за определяне на повърхностна експресия. Също така клас I антигените могат лесно да бъдат идентифицирани чрез флуоцитометричен анализ. Този тест трябва да бъде извършен и върху ПМНК от други членове на семейството.

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 чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

J. Zimmer, E. Andrès, L. Donato, D. Hanau, F. Hentges, H. de la Salle. Clinical and immunological aspects of HLA class I deficiency. QJM, 2005.

S D Gadola, H T Moins-Teisserenc, J Trowsdale, W L Gross, and V Cerundolo. TAP deficiency syndrome. Clin Exp Immunol. 2000 Aug; 121(2): 173–178.

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.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

В Клиниката има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти имунни дефицити (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID))

На всички болни се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване
2. Специфични имунологични изследвания:
 - Оценка на хуморален имунен отговор
 - количествено
 - функционално
 - Оценка на клетъчен имунен отговор
 - Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации
 - Функционални изследвания

3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК
4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес)
5. Образни изследвания- Ro графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, при показания КАТ на корем и/или гръден кош
6. Изследване на химеризъм
7. Генетични тестове за установяване на мутации.

Диагноза се поставя на база изпълнени утвърдени международни клинични и лабораторни критерии.

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата 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.

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

Moins-Teisserenc HT, Gadola SD, Cella M, et al. Association of a syndrome resembling Wegener' granulomatosis with low surface expression of HLA class I-molecules. Lancet. 1999;354:1598-603.

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.

Алгоритми за лечение на заболяването

Основните цели на терапия при пациенти с дефицит на главния хистокompatибил комплекс клас I са ранно разпознаване, агресивно лечение на респираторни инфекции и профилактика на бронхиектазиите. В тази връзка, алгоритмите за лечение са аналогични на тези при кистозна фиброза, с целево използване на антибиотици и физиотерапия на гръдния кош. За лечение на тежки пристъпи на пневмония в допълнение към антиинфекциозната терапия могат да се включат и интравенозни имуноглобулини. От друга страна, хирургичните интервенции по отношение на хроничния синусит трябва да се избягват.

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.

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

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.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Всеки пациент се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения и ефекта от прилаганата терапия.

Проследяването включва:

- Оценка на клиничното състояние на пациентите – наличие на белодробна инфекция, хроничен синусит и полипоза, кожно-лигавичен статус.
- Образни изследвания-рентгенография, при необходимост СТ или ЯМР за мониториране появата на бронхиектазии и други белодробни усложнения.
- Биохимични изследвания, ПКК, СУЕ, CRP
- Функционално изследване на дишането
- Микробиология-кожни проби за бактериални и гъбични култури. Изследване на храчка или БАЛ за наличие на бактериални, гъбични и опортюнистични инфекции
- Имунологични изследвания:
- Консултация с други специалисти- педиатри, пулмолози, дерматолози и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.

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.

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

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.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

При пациентите с дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас I алгоритмите за рехабилитация са както тези при пациентите с бронхиектазии и кистична фиброза.

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.

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

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.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Пренаталната диагностика е възможна в материал от хориални вѐси в 10 г.с. или чрез амниоцентеза в по-късен период, като се използват ДНК базирани методи при фамилии в които са известни вида на мутациите.

Профилактика на инфекциозни усложнение посредством контролирано поставяне на ваксини.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност дефицит на главния хистокompatибилен комплекс клас I с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди.

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.

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

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.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

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.

Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунофедцити 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 и в частност синдром на хиперимуноглобулин Е 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 и физикални изследвания, проследяването и обучението на пациентите, които реално се извършват в болничната, а не в извънболничната среда.