

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II

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:

МНС клас II дефицита е автозомно рецесивно заболяване, спадащо към групата на тежките комбинирани имунни дефицити. В същата група се причисляват и ретикуларната дигенезия, дефицита на АДА и PNP, RAG1 и RAG2 дефицита, дефицита на TCR и BCR рекомбинантните гени, дефицита на JAK3, дефицита на общата γ верига, дефицита на IL2R.

Етиология и патогенеза:

Липсата на експресия на МНС клас II води до нарушено антигенно представяне от HLA - DR, HLA - DQ, и HLA - DP молекулите на антиген представящите клетки като дендритните клетки и макрофагите. Това води до дефекти в CD4 Т-клетъченото развитие и функция и липсата на клетъчно-зависима продукция на антитела от В клетките. Хипогамаглобулинемията и ниския брой на CD4 Т-клетките са характерни за повечето пациенти.

Клинични прояви:

Инфекциите са най-важната клинична характеристика на заболяването. Средната възраст на проява е между 1 и 14 месеца с развитие на гастроинтестинални или белодробни инфекции. Бактериите са най-често изолирани от изпражненията по време на диария и включват грам-положителни (Staphylococcus Aureus, Enterococcus SPP) и Грам -отрицателни (Ешерихия коли, Klebsiella пневмония, Campylobacter jejuni, Proteus Mirabilis, Pseudomonas Aeruginosa, Salmonella Enteritidis, Shigella SPPи Clostridium). Вирусните инфекции са също честа причина за повтарящи се диарии: откритите вируси включват аденовирус, ротавирус, CMV и ентеровирус. В заразени пациенти с атенюирана полиовирусваксина, полио вирус се изолира в изпражненията. Често усложнение е оралната и езофагеална кандидоза. Наблюдават се чернодробни аномалии с повишение на чернодробните ензими. Пневмонията се причиняват от Pneumocystis jiroveci, CMV, аденовирус, респираторен синцитиален вирус, стрептокок пнеумоние, Н грип, стафилокок ауреус, клебсиела пнеумоние и Mycoplasma пнеумоние. При някои пациенти е възможно развитието на пиелонефрит, артрит, инфекции на ЦНС, автоимунна хемолитична анемия, неутропения, екзема.

Лабораторни особености:

- пълна липса на МНС клас II (HLA - DR) молекулите върху моноцити (CD14 +).
- липса на МНС II клас молекули върху активирани Т (CD3 +) и В (CD19 +)

клетки.Трябва да се отчете обстоятелството, че при около 30% от болните може да се наблюдава остатъчна клас II експресия върху В лимфоцити, особено след инфекция.

-нисък абсолютния брой наCD4 + Т – клетки, броят на CD4 + Т-клетки при повечето пациенти е под $0,5 \times 10^9$ клетки / L с вариабилно намаление на процента на наивните Т клетки.

- Ин витро пролиферативните отговори на Т-клеткитекъм митогени са нормални, но не се наблюдава пролиферация в отговор към антигени.

-при 20% се наблюдава нисък брой на В лимфоцитите

-84% имат ниски нива на IgG, 53%имат ниски нива на IgA , и 65% имат ниски нива на IgM

-липсва антитялова продукция към имунизационни антигени

Генетика:

Мутации във всеки един от следните гени предизвикват заболяването:

- class II trans-activator (СИТА)
- regulatory factor of the X box 5 (RFX5)
- RFX-associated protein (RFXAP)
- RFX ankyrin repeats (RFXANK; известен още като RFXB)

Най-честата е RFXANK делеция I5E6-25_I5E6 + 1

Тип на унаследяване: автозомно-рецесивен

Лечение:

МНС клас II дефицита се приема за спешно състояние в практиката. Преживяемостта на пациентите зависи от навременната ТХСК. Точната диагноза е от първично значение.

Профилактика и лечение на инфекциите: Медикаменти на избор са Trimethoprim-sulfamethoxazole при новородени над 2 м и широкоспектърни антибиотици. По преценка се провеждт профилактични курсове с антивирусни препарати (напр. ацикловир) както и специфични имуноглобулинови препарати (анти-варицела зостер имуноглобулини). От антимицотиците се препоръчва приложение на Fluconazole, Itraconazole, амфотерацин В.

Препоръчва се инфузия на човешки имуноглобулинови препарати интравенозно или подкожно по съответните схеми.

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.

D81.7

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:

572

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. От тях 2 са регистрираните с диагноза дефицит на главния хистокompatибилен комплекс клас I. Прогнозираната честота за Българската популация е приблизително 70 пациента.

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. Development of common variable immunodeficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatology, 2013, 2, 46-51.

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

Младенова Цв., Михайлова С., Спасова З., Кюркчиев Д., Михайлова А., Алтънкова И., Наумова Е. Клиничен случай на пациент с общ вариабилен 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

Заболяването е рядко; до момента са описани подробно над 150 неродствени случая в световен мащаб. По-голямата част от пациентите са със северно-африкански произход (Алжир, Тунис, Мароко). По литературни данни честотата е < 1/1 000 000. Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, 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

Monia Ouederni et al., Major histocompatibility complex class II expression deficiency caused by a RFXANK founder mutation: a survey of 35 patients. Blood: 118 (19), November 10, 2011

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. <i>Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</i>
Критерии за диагностициране на заболяването
Съществуващите критерии за поставяне на диагноза дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас Пот ESID през 2014 година включват едно от следните: <ul style="list-style-type: none"> • Рецидивиращи и/или опортюнистични инфекции • Автоимунитет Иедно от следните: <ul style="list-style-type: none"> • Хипогамаглобулинемия • Лимфопения • Нисък брой CD4 Т клетки • липса на антитялова продукция в отговор на антигени или липса на Т клетъчна пролиферация в отговор на антигени И намалени или липсваща HLA DR експресия върху повърхността на В лимфоцитите и/или моноцитите. <i>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.</i>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
ESID, PAGID <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>
Алгоритми за диагностициране на заболяването
В Клиниката има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти ТКИД(Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID) На всички болни със съмнение за ТКИД се провеждат следните изследвания: <ol style="list-style-type: none"> 1. Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване 2. Специфични имунологични изследвания: <ul style="list-style-type: none"> • Оценка на хуморален имунен отговор <ul style="list-style-type: none"> -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 ДЖК

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 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.

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

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

- Алгоритъм за лечение посредством ТХСК при пациенти с дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II.

Въпреки че овладяването на острия инфекциозен процес е от решаващо значение, единственото дефинитивно лечение е трансплантация на костен мозък или стволови клетки от периферна кръв или пъпна връв. Този подход е успешен, ако болестта е диагностицирана в рамките на първите месеца от живота. При този контингент болни е характерна високата честота на GVHD и острите вирусни инфекции след трансплантация.

Към алгоритмите за лечение незабавно влиза в съображение имунологичната подготовка за ТХСК.

В Клиника по клинична имунология са изготвени и се съблюдават алгоритми и процедури за подготовка на пациентите за ТХСК съгласно Медицински стандарт "Имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки", утвърден чрез НАРЕДБА № 18 от 1.08.2014 г. ДВ. бр. 70 от 22.08.2014 г.

- Алгоритъм за приложение на интравенозни имуноглобулини (IVIg).

Обикновеномесечната IVIgдоза е от порядъка на 400-600 мг/кг. Желателно е поддържане на серумни имуноглобулини (Ig) G над 500 мг/дл. Вливанията се прилагат регулярно на всеки 3-4 седмици. При лица с висок катаболизъм инфузиите са по-чести (например, на всеки 2-3 седмици) и на по-малки дози. По време на заместителната терапия се предвижда периодичен мониторинг на чернодробната и бъбречна функция (около 3-4 пъти в годината).

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 с дефицит на главния хистокомпабилен комплекс клас II се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения и ефекта от прилаганата терапия.

Проследяването включва:

- Оценка клиничното състояние на пациентите – наличие на инфекции, периферна лимфаденомегалия, кожно-лигавичен статус, оценка на растежа, белодробния статус
- Образни изследвания-рентгенография, при необходимост СТ или ЯМР.
- Регулярно мониториране нивото на имуноглобулин Г при провеждане на субституираща терапия
- Биохимия на чернодробни ензими
- Микробиология-кожни проби за бактериални и гъбични култури. Изследване на хрчка или БАЛ за наличие на гъби и опортюнистични инфекции
- Имунологични изследвания:
- Консултация с други специалисти- педиатри, хематолози, пулмолози, гастро-ентеролози 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 хистокомпабилен комплекс клас II се прилагат алгоритмите за рехабилитация, съответстващи на тези, провеждани след ТХСК. В съображение влизат и програмите за рехабилитация при хронични

белодробни заболявания в т. ч. бронхиектазии.

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 на дефицита на главния хистокомпатибилен комплекс клас II 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.

Възможно е взимане на фетална кръв за флоуцитометрично тестване, отговор към антигени.

За профилактика на инфекциозните усложнения абсолютно е противопоказано прилагането на не-иридирани кръвни продукти или живи ваксини на пациенти със съмнение за дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II.

Обслужването на пациентите с дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II или съмнение за такъв по време на диагностицирането, лечението и в процеса на подготовката за трансплантация да се извършва в изолирани стерилни боксове с ограничен достъп.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди. На преден план е стартиране на Национална скринингова програма в неонаталния период за откриване на случаи с ТКИД, включително дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II

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 имунологи и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.

Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунодефицити 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 ТКИД 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.

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)

В Националния регистър за ПИД фигурират 2 пациента с диагноза дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II.

Пациентите са както следва: момиче, диагностицирано на 1 г. и 6 месеца и момче, диагностицирано в детска възраст, но с умерена фенотипна изява и добра прогноза.

Пациентите се диагностицират, включително с потвърдителни генетични тестове, лекуват и проследяват по посочените алгоритми.

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.