

ИНФОРМАЦИЯ ЗА

Наименование на заболяването

D82.3 Имунodefицит като резултат от наследствен дефект, предизвикан от вируса на Epstein-Barr.

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

ЕТИОЛОГИЯ:

Под МКБ-10, код D82.3 се отнася X-свързано, рецесивно наследствено имунodefицитно лимфопролиферативно заболяване (XLP), характеризиращо се с неадекватен имунен отговор срещу инфекция причинена от вируса на Epstein-Barr (EBV).

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

Заболяването се проявява с един или няколко от следните симптоми:

- Фулминантна инфекциозна мононуклеоза;
- Синдром на активирани макрофаги или хемофагоцитна лимфохистоцитоза. Потенциално фатално усложнение, резултат от прекомерна активация и пролиферация на Т клетки и макрофаги, протичащо с треска, хепатоспленомегалия и лимфаденопатия, водещи до коагулопатия, дисфункция на ЦНС и полиорганна недостатъчност;
- Дисгамаглобулинемия се наблюдава в една трета от пациентите, изразяваща се с ниски нива на Иг Г достигащи до панхипогамаглобулинемия. При по-тежките случаи се наблюдава дисфункция на Т и НК клетки, резултат от обширна некроза и лимфоидно изчерпване, настъпило след остра EBV инфекция;
- Лимфом, предимно В клетъчен със средна възраст на изява между 4 и 6 години, екстранодално засягане по-често в илеоцекалната област и рядко ЦНС, черен дроб и бъбрек. Лимфомите могат да бъдат хистологично класифицирани като Burkitt's лимфом (53% от всички В-клетъчни лимфоми), имунобластен лимфом (12% от всички случаи), смесени клетъчни лимфоми (12%) и неклассифицирани (5% от всички случаи);
- Апластична анемия – рядко;
- Васкулит – лимфоцитен.
- Имунен дефицит: Клетъчен имунитет – При флуцитиметричен анализ се отчита променен брой на Т и В лимфоцити, както и НК и НКТ клетки. Хуморален имунитет – хипогамаглобулинемия с ниски до липсващи нива на Иг Г, А и М. Тези нарушения са най-често резултат от нарушена генна регулация или

рекомбинационни механизми, необходими за зрееенето на Т и В клетъчен рецептор.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

В 60% от случаите се установява дефект в гена кодиращ SAP протеин (сигнална молекула за активиране на лимфоцити). В част от пациентите е доказана мутация в гена, кодиращ XIAP протеин (X-свързан инхибитор на апоптозата), наречен още BIRC4. Пациенти с мутации в тези гени имат намален брой на НКТ клетки, играещи ключова роля в развитието на имуен отговор към EBV.

Пренатална диагноза се предлага на семейства при които е идентифицирана мутацията.

ЛЕЧЕНИЕ:

- a. Алогенна костно-мозъчна трансплантация;
- b. Ритуксимаб - моноклонално антитяло срещу CD20, се прилага с цел намаляване на вирусен товар и от тук косвено намаляване на активирани Т лимфоцити;
- c. Кортикостероиди, химиотерапия, антитимоцитен глобулин.

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)

D82.3

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

ORPHA2442

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 заболеваемостта, 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 научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в

<p><i>стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</i></p>	
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>	
<p>Заболяването е с Х-свързано рецесивно унаследяване и честота <math><1 / 1\,000\,000</math>.</p> <p><i>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.</i></p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p><i>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.</i></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><i>Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</i></p>	
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>	
<p>Съществуват клинични критерии за поставяне на диагноза XLP, ревизирани от ESID през 2014 година включващи:</p> <p>Дефинитивни:</p> <p>Пациенти от мъжки пол, с лимфом/болест на Ходжкин, фатална EBVинфекция, имунен дефицит, апластична анемия и лимфохистоцитоза, които имат мутация в SH2D1A/SAP/DSHP;</p> <p>Вероятни:</p> <p>Пациенти от мъжки пол, починали с лимфом/болест на Ходжкин, остра EBVинфекция, имунен дефицит, апластична анемия и лимфохистоцитоза и братовчеди, чичовчи или племенници по майчина линия починали след остра EBVинфекция.</p> <p>Възможни:</p> <p>Пациенти от мъжки пол, починали с лимфом/болест на Ходжкин, остра EBVинфекция, имунен дефицит, апластична анемия.</p> <p><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></p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	

Lymphoproliferative neoplasms and renal cell carcinoma of clear cell type--Where is the link?

Cvetković Z, Suvajdžić N, Cvetković B.

Vojnosanit Pregl. 2015 Aug;72(8):740-4.

Cerebral Vasculitis in X-linked Lymphoproliferative Disease Cured by Matched Unrelated Cord Blood Transplant.

Gray PE, O'Brien TA, Wagle M, Tangye SG, Palendira U, Roscioli T, Choo S, Sutton R, Ziegler JB, Frith K. J Clin Immunol. 2015 Oct;35(7):604-9. doi: 10.1007/s10875-015-0194-9. Epub 2015 Oct 3

Rare variants in the spectrum of human herpesvirus 8/Epstein-Barr virus-copositive lymphoproliferations.

Papoudou-Bai A, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Briasoulis E, Kanavaros P.

Hum Pathol. 2015 Oct;46(10):1566-71. doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.020. Epub 2015 Jul 7

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

Има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с XLP (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;
- HLA-типизиране и търсене на подходящ донор в регистър.

3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими

4. Вирусологично изследване на кръв за доказване на антитела срещу EBV, както и отчитане на неговата репликация.

5. Образни изследвания- ултразвуково изследване на коремни органи, при показания КАТ на корем и/или гръден кош

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

<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>Лечението на пациентите с XLP се осъществява в съответствие с препоръките на European Society for Immunodeficiencies (ESID) и Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID).</p> <p>Разработените в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София алгоритми (Алгоритъм за лечение и рехабилитация при пациенти с първични имунни дефицити; Алгоритъм за провеждане на заместителна терапия при първични имунодефицити) са съобразени с международните изисквания.</p> <p>Трансплантация на ХСК се извършва след HLA типизиране на пациента. Извършва се търсене на съвместим донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър.</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>Всеки пациент с XLP се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения и ефекта от прилаганата терапия.</p> <p>Проследяването включва:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка клиничното състояние на пациентите – наличие на инфекции, периферна лимфаденомегалия, хепатоспленомегалия; • Имунологични изследвания: • изследване на серумното ниво на ИгГ, А, М и Е; • изследване на клетъчен имунитет- имунофенотипизиране на лимфоцити; • монитуриране след КМТ – химеризъм, определяне на вирусен товар; • провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК и биохимия, с цел ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти • Консултация с други специалисти-хематолози, онколози и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта. <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</i></p>	

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

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)

При всички пациенти със съмнение за ХЛР се извършват скринингови имунологични изследвания. При пациенти с установена хипогамаглобулинемия се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел потвърждаване на диагнозата.

Провежда се скринингово изследване на мутации при родственици първа линия на пациентите, поради честото развитие на друг ИД при тях.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност ХЛР с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.

На всеки пациент с диагностициран ХЛР се извършва HLA типизиране с оглед подготовка за трансплантация с ХСК. Извършва се търсене на съвместим донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър.

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

<p>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 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.</i></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 имунологи и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.</p> <p>Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунофедцити 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 и в ХЛР 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><i>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.</i></p>	
<p>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</p>	
<p><i>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.</i></p>	