

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

D82.9 Имунodefицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен

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

В групата на неуточнените имунни дефицити се включват тези, които засягат клетъчния и хуморалния имунен отговор. Спрямо МКБ-10 тези, които се срещат често имат собствен МКБ код. В групата на D82.9 могат да се разглеждат следните заболявания – синдром на CHARGE и синдром на Turner.

CHARGE СИНДРОМ - е акроним, описващ характеристиките на този рядък синдром:

- С = на колобома - засяга ирис и ретина, присъства в 75-90% от случаите на микрофтальмия и може да доведе до загуба на зрението;
- Н= на сърце – дефекти на сърцето или сърдечни малформации.
- А= на хоанална атрезия или стеноза, водещи до затруднено дишане и цианоза;
- R= на изоставане в растежа и развитието. Наблюдава забавяне на говора и забавяне на финните двигателни умения дисфункция на краниални нерви;
- G= на генитални аномалии, по-често при мъжете с хипоплазия и закъснял пубертет;
- E= на ушни аномалии, засягащи външно и вътрешно ухо. Ушните аномалии (95-100%) включват ниско разположени, клепнали уши или ухото е с форма чаша, поради дефицит на хрущяла на външната ушната мида, малформации на средното ухо, водещи до хроничен серозен отит и сензорна загуба на слуха.

Клинична картина, дори в рамките на едно семейство е различна, в зависимост от свързаните аномалии.

Клинично заболяването започва в неонаталния период с цианоза, резултат от хоанална атрезия (60-70%) и/или сърдечни заболявания (75-80%).

Засяга се периферна (ч.м.н.) и централна нервна система (церебрална атрофия, агенезия на corpus callosum, аномалии на задна черепно-мозъчна ямка и церебеларна хипоплазия). Нарушен гълтателен и смукателен рефлекс.

Дисморфични лицевите характеристики включват квадратно лице, високо чело, асиметрия на лицето, резултат от парализа. Дефекти на горните дихателни пътища (например вродена ларингомалация, вродени аномалии на трахея), трахеоезофагеална фистула и гастроезофагеален рефлукс са често срещани.

Наблюдава се ендокринна дисфункция - дефицит на растежния хормон, хипогонадотропен хипогонадизъм.

Имунния дефицит може да се прояви като тежък комбиниран имунен дефицит или изолирана Т-клетъчна лимфопения, водещи до чести белодробни инфекции. Пациентите могат да проявяват аутизъм поведение, свързано с дефицит на внимание и

хиперактивност, обсессивно-компулсивно разстройство и тревожност

ЛЕЧЕНИЕ:

- терапия с рекомбинантен GH;
- трансплантация на хемопоетични стволови клетки;
- хирургични интервенции – сърдечни, мозъчни операции;
- поставяне на кохлеарен имплант;
- професионална терапия за подобрене на езикови и речеви умения;
- психологически консултации;
- физиотерапия.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

Диагнозата се потвърждава чрез генетични тестове. През 2004 година се откри гена на 8q12 хромозома – CHD7. Гена, кодира белтък, действащ като хеликаза в мозъчна, бъбречна и скелетно-мускулна тъкан. Мутации в този ген са причина за развитие на болестта в 69 от 107 пациента. Те са „нон сенс“, „миссенс“, в мястото на свързване и промяна в рамката на четене.

Пренатална диагностика включва ултразвуково изследване в 2-ро тримесечие на бременността, чрез диагностициране на полихидрамнион, ЦНС, сърдечни и пикочо-половите малформации, ушни аномалии. Могат да се извършват и молекулярно-биологични изследвания. Синдрома се проявява спорадично в 97%от случаите или показва автозомно доминантно унаследяване. Има 1-2% риск от мозаицизъм.

СИНДРОМ НА TURNER

Синдрома е резултат от хромозомно нарушение, свързано с пълна или частична липса на X хромозомата. Клинични характеристики са разнородни, а типичните физични аномалии често са леки или липсващи.

- нисък ръст;
- овариална недостатъчност, с променливо начало в зависимост от хромозомни аномалии;
- висцерални прояви - костни аномалии, лимфедем, глухота, и сърдечно-съдова, тиреоидна и стомашно-чревна симптоматика са по-рядко срещани и се наблюдават по време на юношеството и зрелостта;
- имунен дефицит – проявяващ се с ниски стойности на Т и В лимфоцити, както и понижени серумни нива на Иг Г, А, Д, М и четирите субкласове на Иг Г;
- Повишена честота на автоимунни заболявания.

ЛЕЧЕНИЕ:

- терапия с рекомбинантен GH;
- терапия с естрогени;
- хирургични интервенции – сърдечна операция при необходимост;
- поставяне на кохлеарен имплант;
- психологически консултации;

➤ физиотерапия.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

X-хромозома монозомия е отговорена за по-малко от половината от случаите на синдром на Търнър. По-голямата част от случаите са причинени от присъствието на мозаицизъм (45, X) и /или неправилна X или Y хромозома.

По време на бременността, типичните форми асоциирани с малформации, могат да бъдат диагностицирани чрез ултразвуково изследване, докато леки форми са откриват случайно, след проведена амниоцентеза по повод друго показание (например, напреднала възраст на майката).

Родителското консултиране след поставяне на диагнозата за леките форми е особено важно с оглед нормалното интегриране на тези пациенти.

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)

D82.9 Имунodefицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен.

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

ORPHA 138 синдром на CHARGE

ORPHA 881 Синдром на Turner

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. До момента е регистриран 1 пациент със синдром на CHARGE в България.

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.

<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 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.</i></p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>
<p>Синдром на CHARGE - честотата се оценява на 1/12 000 - 15 000 живородени.</p> <p>Синдром на Turner - честотата му се оценява на 1: 5000 живородени деца (1 в 2500 родени от женски пол).</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>Effect of long-term GH treatment in a patient with CHARGE association. Esposito A, Tufano M, Di Donato I, Rezzuto M, Improda N, Melis D, Salerno M. Ital J Pediatr. 2014 Jun 2;40:51. doi: 10.1186/1824-7288-40-51</p> <p>CHARGE syndrome: an overview on dental and maxillofacial features. Inchingolo F, Pacifici A, Gargari M, Acitores Garcia JI, Amantea M, Marrelli M, Dipalma G, Inchingolo AM, Rinaldi R, Inchingolo AD, Pacifici L, Tatullo M. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(15):2089-93.</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.</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 и лабораторни критерии за поставяне на диагноза имунодефицит, свързан с други уточнени значителни дефекти, ревизирани от ESID през 2014 година включващи:</p> <p>Наличие на един от следните критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Поне една тежка инфекция; ➤ Променен ход и честота на леките инфекции; ➤ Поне една изява на имунна дисрегулация; ➤ Нарушение във физическото развитие; ➤ Засегнати членове от семейството;

- Поне едно нарушение във функционално имунологично изследване;
- Изключване на вторична причина за имунологичното нарушение;
- Ако липсва друга работна диагноза

Синдром на CHARGE

Диагнозата първоначално е клинична. Магнитен резонанс на темпоралния лоб показва липса или хипопластични промени.

Диференциална диагноза включва синдром на Erickson, синдром на Калман, синдром 22q11.2 делеция и други синдроми хромозомна микроделеция. Управлението на този синдром изисква мултидисциплинарен подход с участието на диетолози, гастроентеролози, ендокринолози, кардиолози, хирурзи, отоневролози, професионално терапия, физиотерапия и психолози.

Смъртността е висока по време на неонаталния период често се дължи на комбинацията от сърдечни заболявания, хонална атрезия, Т-клетъчен дефицит и мозъчни аномалии.

Синдром на Turner

Диагнозата първоначално е клинична. Нисък ръст, липсата на спонтанен пубертет и инфертилитет, поради липсата на естрогенова секреция.

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

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

Алгоритъмът за диагностика на пациенти с тези заболявания (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)) е 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 – Имуноглобулини Г, А, М, Д и субкласове на Иг Г;
 - функционално – комплементна система.
 - Оценка на клетъчен имунен отговор :
 - количествено- имунофенотипизация на лимфоцити;
 - функционално изследване на Т, В и НК клетки.
 - HLA-типизиране, с оглед провеждане на трансплантация.

3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, урея, креатинин, витамин Д, С-реактивен протеин, СУЕ, хормони.

4. Микробиологично изследване на секрети, урина и хемокултури.

5. Образни изследвания - Ro графия на бял дроб, ултразвуково изследване на коремни органи, КАТ или ЯМР на корем, гръден кош и глава.

6. Аудиометрия.

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

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

Лечението на пациентите с тези заболявания 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 и рехабилитация при пациенти с първични имунни дефицити) са съобразени с международните изисквания.

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.

При пациентите се провежда терапия, съобразена с даденото заболяване или лечение на настъпилите в резултат на основното заболяване усложнения. Дозата и начина на приложение се определят от клиничното състояние на пациента, резултатите от лабораторни и имунологични изследвания, съобразено и с публикуваните резултати от Европейски и Световни рандомизирани и контролирани клинични изпитвания на новите медикаменти.

Дународни клинични изпитвания

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 това заболяване 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, хепатоспленомегалия
- Имунологични изследвания:
 - изследване на серумното ниво на фракциите на комплемента, имуноглобулини – класове и субкласове.
 - изследване способност за активизиране на комплемента по трите пътя
- провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК, чернодробни ензими, електролити и микроелементи, урея, креатинин, протеинурия с цел ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти.
- При показания се извършват и др. функционални и инструментални изследвания- ФИД, КАТ, ФГС,ФКС
- Консултация с други специалисти –хематолози, ревматолози, невролози, нефролози, УНГ 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

Най-честите усложнения са от страна на дихателна система, което налага дихателна гимнастика и постурален дренаж.

Физиотерапия и гимнастика с цел усвършенстване на финната двигателна моторика.

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 други неуточнени имунни дефицити се извършват скринингови имунологични изследвания. При пациенти с установена промяна се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел потвърждаване на диагнозата.

Провежда се скринингово изследване на генетични мутации при родственици първа линия на пациентите, с оглед доказване на диагнозата и фамиленост.

Провежда профилактика на вирусните инфекции през есенно-зимния период с ваксини или имуномодулиращи препарати, за получаването на които се издава протокол..

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

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 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 и в XLP с оглед разработване

на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.

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)

Дете от мъжки пол, родено в 41 г.с., чрез Sectio Caesarae, поради маточна дистония с множество малформативни стигми - caput quadratum, къса шия, скъсени проксимално крайници, микропенис, лошо модулирани ниско разположени ушни миди, ниско разположен пъп. Провеждани множество аспирации на орофаринкс и стомах – аспирирани гъсти гноевидни материи. Плач – дрезгав, хрипав, на моменти афоничен. Доказани двустранни пневмонични изменения във върхови белодробни полета. Започнато антибиотично и инфузионно лечение. Предвид неповлияващия се респираторен дистрес и неуточнен генетичен статус детето е насочено към детска клиника. Не са провеждани имунизации. Констатирана лека митрална стеноза. Проведени имунологични изследвания показващи относителна лимфопения, не се установяват периферни зрели Т лимфоцити. Повишени по процент В и НК клетки. Изследването насочва към тежък комбиниран имунен дефицит с Т-В+НК+ фенотип. Препоръчана е терапия с интравенозен имуноглобулин и при необходимост агресивно антибиотично лечение. След генетично изследване е необходимо да се обсъди подходящо терапевтично поведение – трансплантация на ХСК. Иг са в норма за възрастта.

Проведено контролно изследване след 3 месеца, при което не се установи динамика в изследваните клетъчни популации.

Детето почина, преди да бъде поставена генетична диагноза, на клиничните данни, както и тези от имунологичните изследвания, насочват към най-вероятна диагноза синдром на CHARGE.

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.