

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

D84.0 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите

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:

Заболяването е описано в повече от 200 деца и се характеризира със забавено отделяне на пъпния чукан, рекурентни мекотъканни инфекции, хроничен периодонтит, значима лимфоцитоза и висока честота на смъртност в ранна възраст. Този дефект се дължи на нарушена неутрофилната адхезия и левкоцитни мембранни гликопротеинови комплекси (Mac-1, LFA-1, p150, p95). Унаследяването е по автозомно рецесивен начин, като при хетерозиготите няма значима клинична изява. Понастоящем терапията се свежда до трансплантация на костен мозък.

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

Най-честата проява на заболяването е забавеното отделяне на пъпния чукан, омфалит, персистираща левкоцитоза.

Язви на устната лигавица, тежки деструктивни периодонтит, гингивити с апикална загуба на костна маса и евентуална загуба на постоянни зъби са основни проблеми на пациентите с LFA-1 дефицит.

Рекурентни инфекции с *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella*.

Пациенти с ниска експресия и функция на CD18, резултат от хипоморфни мутации имат по-малко често тежки инфекции, но с персистираща левкоцитоза.

Некротизиращи кожни язви със забавено зарастване на рани.

Дефекта в хемотаксиса и адхезията, нарушават способността левкоцитите да мигрират към мястото на инфекция и невъзможност да образуват гной и еритема. Биопсично изследване на язвите показва слабо оформена гранулационна тъкан и оскъден фиброзен ексудат без левкоцити.

Улцерозни стомашно-чревни нарушения могат да наподобяват идиопатична възпалителна болест на червата.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

LFA-1 дефицит е резултат от мутации в CD18 (ITGB2), локализиран на хромозома 21q22. Тези пациенти имат нарушена полиморфонуклеарна клетъчна адхезия, водещо до нарушен хемотаксис и трафик; ниска НК и Т клетъчна цитотоксична активност, загуба на комплемент медираната фагоцитоза и бактериално убиване.

Известни са голям брой точкови мутации, някои от които водят до биосинтеза на дефектен протеин с единична аминокиселинна замяна, докато други водят до дефекти в снаждането и синтез на малки, и нестабилни протеини. Голям процент от мутациите в CD18 настъпват във високо консервативни участъци (описани над 20).

Носителите на LFA-1 дефицит имат 40-60% от нормалната експресия на CD18 и липса на клинични симптоми. Секвенционният анализ показва наличието на един нормален и един абнормен ген.

Тъй като левкоцитите експресират CD18 на повърхността си около 20 г.с., кордоцентеза направена в този период може да се използва за пренатална диагноза. В семейства с точно установен молекулен дефект може да се проведе хорион биопсия и мутационен анализ.

ЛЕЧЕНИЕ:

- a. Консервативна антибиотична терапия за редуциране на инфекциите;
- b. Приложение на интравенозни антибиотици, след антибиограма при инфекции;
- c. Трансфузия на гранулоцити непосредствено след левкофереза, при инфекции, които не могат да бъдат контролирани по друг начин;
- d. Костно мозъчна трансплантация..

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)

D84.0

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

ORPHA99842

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 1 е диагностициран дефект в LFA-1.

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

Etzioni A. Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects. Curr Opin Immunol 2009;21(5):481–6.

Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, et al. Heterogeneous mutations in the beta subunit common to the LFA-1, Mac-1, and p150,95 glycoproteins cause leukocyte adhesion deficiency. Cell 1987;50(2):193–202.

Roos D, Meischl C, de Boer M, et al. Genetic analysis of patients with leukocyte adhesion deficiency: genomic sequencing reveals otherwise undetectable mutations. Exp Hematol 2002;30(3):252–61.

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

За сега не са провеждани епидемиологични проучвания, но заболяването е описано в повече от 200 деца.

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,

Критерии за диагностициране на заболяването

Съществуват клинични критерии за поставяне на диагноза LFA-1 дефицит, ревизирани от ESID през 2014 година включващи:

ДЕФИНИТИВНИ:

Пациенти от мъжки или женски пол, показващи намален интензитет на експресия на CD18 върху неутрофилите по-малко от 5% и поне един от следващите критерии:

- a. Мутация в $\beta 2$ интегринов ген.
- b. Липса на $\beta 2$ интегрин мРНК в левкоцити.

ВЕРОЯТНИ:

Пациенти от мъжки или женски пол, показващи намален интензитет на експресия на CD18 върху неутрофилите по-малко от 5% и всички от следващите критерии:

- a. Рекурентни или персистиращи бактериални или гъбични инфекции;
- b. Левкоцитоза - левкоцити над $25 \times 10^9/l$;
- c. Забавено отделяне на пълен чукан и/или нарушено заздравяване.

ВЪЗМОЖНИ:

Новородени с значима левкоцитоза с левкоцити над $25 \times 10^9/l$ и поне едно от следващите три критерия:

- a. Рекурентни бактериални инфекции;
- b. Тежки дълбоки инфекции;
- c. Липса на гной в мястото на инфекция;
- d. показващи повишена хромозомна чупливост на култивирани клетки, след радиационно облъчване.

ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ:

- a. нормална CD18 и CD15a експресия върху неутрофили;
- b. Нормален неутрофил брой;
- c. Нормална неутрофилна адхезия.

Значимата левкоцитоза и рекурентни бактериални инфекции са основен белег на заболяването. Стафилококи, грам отрицателни чревни бактерии и гъбични инфекции са особено тревожни. Периодонтита е много чест белег. При тежките форми свързани с липса на експресия на CD18 върху неутрофили, настъпва ранна смърт, ако не се проведе костно мозъчна трансплантация.

При умерено тежките форми със слаба, но налична експресия на CD18 пациентите могат да доживеят до зряла възраст.

Някои от пациентите мога да имат нормална CD18 експресия, но с нарушена CD18 функция.

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

ESID, PAGID

Etzioni A. Genetic etiologies of leukocyte adhesion defects. Curr Opin Immunol 2009;21(5):481–6.

Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, et al. Heterogeneous mutations in the beta subunit common to the LFA-1, Mac-1, and p150,95 glycoproteins cause leukocyte adhesion deficiency. Cell 1987;50(2):193–202.

Roos D, Meischl C, de Boer M, et al. Genetic analysis of patients with leukocyte adhesion deficiency: genomic sequencing reveals otherwise undetectable mutations. Exp Hematol 2002;30(3):252–61.

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностиране 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 диагностиране на заболяването

Има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни с обикновен променлив имунодефит 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 левкоцити и лимфоцити
 - функционално изследване
- Оценка на фагоцитната функция

3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР, витамин Д.

4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, храчка, фецес)

5. Функционално изследване на дишането (ФИД)

6. Образни изследвания- Ро графия на гръден кош, 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. В ДД се взимат в съображение хронична грануломатозна болест (CGD) и LAD II дефицит.

Моля, посочете алгоритми за диагностиране 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 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите 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; Алгоритъм за провеждане на заместителна терапия при първични имунодефицити) са съобразени с международните изисквания. При пациентите се провежда антибиотична и/или антимикотична терапия. Дозата и начина на приложение се определят от клиничното състояние на пациента и резултатите от микробиологичното изследване.

Допълнителна симптоматична терапия и профилактика се провежда с антибактериални, антимикотични, пробиотици, витаминотерапия и др. медикаменти.

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

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 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите 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 ИгГ, А, М и Е;
 - изследване на CD 18 експресия;
 - изследване на CD 15a експресия;
 - изследване на клетъчен имунитет- имунофенотипизиране
 - изследване на фагоцитна активност.
- провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК и биохимия, 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 - хирурзи, гастроентеролози, стоматолози и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.

При пациентите с Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите могат да се развият следните усложнения:

- Хронични възпалителни заболявания на черва, формиране на фистули
- Сепсис
- Пневмонии

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 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите възникват усложнения от страна на дихателната система, които налагат паралелно с симптоматична терапия прилагането на рехабилитационни процедури - постурален дренаж и дихателна гимнастика.

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 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите се извършват скринингови имунологични изследвания. При пациенти с установена намалена експресия на CD18 се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел потвърждаване на диагнозата.

Провежда се скринингово изследване на CD18 при родственици първа линия на пациентите, с оглед доказване на мутацията и предлагане на пренатална диагноза.

При пациентите с Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите се провежда профилактика на вирусните инфекции през есенно-зимния период с ваксини или имуномодулиращи препарати, за получаването на които се издава протокол.

На всеки пациент с диагностициран Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите 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.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите 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. Трансплантацията на хемопоеични стволови клетки се финансира от МЗ по Наредба № 29 от 2007 година.

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 Дефект на функционалния антиген-1 (LFA-1) лимфоцитите 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 навремени 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