

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Спорадична форма на болест на Кройцфелд-Якобс	
<b>Определение на заболяването</b>	
<p>Прионовите заболявания са невродегенеративни заболявания, дължащи се на натрупване на малки патогенни инфекциозни частици, съдържащи протеин без нуклеинова киселина, които се характеризират с дълъг инкубационен период и прогресивен ход след появата на симптомите. Прионите са уникално устойчиви на редица процедури за обеззаразяване. Прионопатиите оформят следните заболявания-Куру, болест на Creutzfeldt-Jakob (CJD) и неговите варианти, Gerstmann - Straussler - Scheinker (GSS) синдром и фатална фамилен инсомния (ФФИ). Те са в резултат на натрупване на абнормни изоформи на прионония протеин в невроналните и невроналните клетки на мозъка. Натрупването на този протеин или фрагменти от него в невроните води до апоптоза и клетъчна смърт. Съществува силна връзка между мутации в гена, кодиращ нормалния прионов протеин при хора (PRNP) – локализиран върху късото рамо на хромозома 20 и форми на прионовите заболявания с наследствена предразположеност (фамилен CJD, GSS, ФФИ). Клинично, прионопатия трябва да се подозира при всеки случай на бързо прогресираща деменция с атаксия, миоклонус или при хора с патологична инсомния и автономни нарушения.</p>	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
МКБ А 81.0	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA204	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	
Точната честота в България не е установена. Направен е дисертационен труд за присъждане на научна степен – доктор на науките, на тема „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</li> <li>2. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2012 ;27(2):131-5.</li> </ol>	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>	
Представлява от 1-9 на 1 000 000.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
Hewitt PE1, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and	

<p>blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. Vox Sang. 2006 Oct;91(3):221-30.</p> <p>Ducrot C1, Arnold M, de Koeijer A, Heim D, Calavas D. Review on the epidemiology and dynamics of BSE epidemics. Vet Res. 2008 Jul-Aug;39. . Epub 2008 Jan 11.</p>	
<p><b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b></p>	
<p>Заболяването е много рядко заболяване.</p>	
<p><b>Критерии за диагностициране на заболяването</b></p>	
<p>Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция и съобразно предложени критерии от Зер, 2009 и Хет, 2010, както и приложение на DSM 5 критериите за леко и изразено неврокогнитивно нарушение.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt– Jakob disease. Brain 2009; 132: 2659–2668.</li> <li>2. Heath CA, Cooper SA, MD, Murray K, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt–Jakob disease. Ann Neurol 2010; 67: 761–770.</li> </ol>	
<p><b>Алгоритми за диагностициране на заболяването</b></p>	
<p><u>Алгоритми за диагностициране на заболяването:</u> съгласно национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. До момента са установени 5 прионовни заболявания при човека: Куру , болест на Creutzfeldt-Jakob (CJD) , вариант на болест на Creutzfeldt-Jakob (vCJD известен също като нов вариант CJD), Gerstmann - Straussler - Scheinker синдром (GSS) и фатална фамилна инсомния (ФФИ).</p> <p>През 2008 г. е описана нова прионова болест наречена "протеиназа-чувствителна прионопатия". Пациентите проявяват деменция на средна възраст 62 години с изяви невропсихиатрични симптоми и прогресивен двигателен спад (атаксия и/или паркинсонизъм). Средната продължителност на заболяването е около 20 месеца. Много от пациентите имат фамилна анамнеза за деменция, което предполага възможна генетична причина. Ликворният маркер за протеин 14-3-3 е отрицателен при всички пациенти. МРТ на главен мозък демонстрира дифузна атрофия. Не се установяват промени при електроенцефалограма (ЕЕГ), освен наличието на дифузни бавни вълни. Невропатологичните изследвания откриват спонгиформена дегенерация в кората на главния мозък, базалните ганглии и таламуса с относително съхранени мозъчен ствол и малък мозък. Всички тези случаи имат 129VV генотип.</p> <p><b>Болестта на Creutzfeldt-Jakob (CJD) и неговите варианти (vCJD)</b></p> <p>Болестта на CJD е най-често срещаната човешка прионова болест. Заболяването е включено в списъка на „редките заболявания“ (ORPHA204; <a href="http://www.orpha.net">http://www.orpha.net</a>). Тя най-често (85-95%) се среща като спорадично заболяване (sCJD), но има описани (5-15%) и фамилни форми на заболяването (fCJD). Ятрогенните форми (iCJD) обикновено са по-малко от 1%. Клинично се проявява с бързо прогресиращ когнитивен спад, често съчетан с поведенчески нарушения и миоклонус. Фамилната история за CJD, анамнезата за психоза, множеството хирургически процедури и пребиваването за повече от 10 години във ферма са значими рискови фактори за sCJD. До сега не са установени данни за повишен риск от развитие на sCJD при преливане на кръвни продукти.</p>	

## Диагностични критерии на спорадична CJD (Zerr, et al., Brain, 2009)

### I – Клинични симптоми

1. деменция
2. церебеларни или зрителни симптоми
3. пирамидни или екстрапирамидни симптоми
4. акинетичен мутизъм

### II – Тестове

1. ЕЕГ данни за периодични комплекси остра вълна
2. 14-3-3 протеин в ликвора (при пациенти с продължителност на заболяването под 2 години)
3. Високо сигнални лезии в нуклеус каудатус и путамен или поне два кортикални региона (темпорално-париетално-окципитално) при МРТ на главен модзък (DWI/FLAIR)

### Вероятна CJD

- Две от критериите на I и поне една от критериите на II

### Възможна CJD

- Две от критериите на I и продължителност на заболяването под 2 години

Вариантът на болестта на CJD (vCJD) е специфично заболяване с клинични, диагностични и патологични характеристики различни от sCJD. Първоначално е съобщено през 1996 г. и оттогава са описани около 230 случая. Заболяването се предава на човека чрез консумация на заразено месо от говеда. Не са налице доказателства за вертикално предаване на vCJD (майка на дете), въпреки че потенциално дългия инкубационен период не изключва тази възможност.

Ятрогенната CJD (iCJD) е в резултат от прилагането на трупни човешки хипофизни хормони, дурални трансплантанти, използването на дура матер в радиографски процедури за емболизация, корнеални трансплантанти, чернодробна трансплантация и използването на заразени неврохирургични инструменти или стереотаксични електроди. Инкубационният период за iCJD е неизвестен и вероятно зависи от начина на предаване. Едно проучване показва, че средно 9-10 години се смятат за инкубационен период на iCJD, придобит след прилагане на човешки растежен хормон.

### Диференциалната диагноза на заболяването:

Други автоимунни, инфекциозни, злокачествени и токсично-метаболитни причини трябва да се имат предвид при диференциалната диагноза на пациенти суспектни за CJD.

Мозъчната биопсия е златен стандарт за дефинитивна диагноза. Въпреки това, често пъти, типичната клинична картина, в съчетание с данните от МРТ на главен мозък, ЕЕГ и данните от ликворното изследване са достатъчни за да се изключат другите причини и да се установи вероятната диагноза.

Отличителен белег на vCJD спрямо sCJD, е явния трофизъм към лимфоидни органи като сливиците. Изследването на PrP, екстрахиран от сливиците чрез биопсия може да осигури чувствителен и специфичен метод за диагностициране на vCJD, в съчетание с съответната клинична картина. От друга страна, откриването на 14-3-3 протеин в ликвора не е чувствителен маркер за диагноза на vCJD. При пациентите със sCJDр МРТ на главен мозък обикновено показва абнормни сигнали в путамена и главата на каудата. ЕЕГ данните за периодични комплекси остра вълна имат висока специфичност и ниска чувствителност за диагностициране на CJD. Изследването на 14-3-3 протеин в ликвора е специфичен тест с ниска

чувствителност за диагностицирането на sCJD.

Клиничните фенотипове на sCJD са свързани с молекулярните подтипове определени от генотипа на кодон 129 на PRNP гена и типа на патологичния прионов протеин (PrP<sup>Sc</sup>). Генотипът на PRNP е хомозиготен или хетерозиготен за метионин (M) или валин (V) при кодон 129. Използването на тази молекулярна класификация създава шест клинични фенотипове на sCJD:

- MM1 и MV1 варианти (миоклоничен, Heidenhain вариант) съставляват около 70% от случаите със sCJD и корелират с фенотипа при "Класическата CJD" - напреднала възраст на дебюта на заболяването, бързо прогресираща деменция с ранни и видни миоклонуси и кратка продължителност на заболяването (средно 3,9 месеца).
- VV2 вариантът (атаквичен вариант) се наблюдава при по-малко от 15% от случаите със sCJD и се проявява с атаксия при дебюта, често като изолиран симптом, късна поява на деменция и по-голяма продължителност на заболяването (средно от 7-9 месеца).

- MV2 вариантът (с Куру плака) представлява около 9% от случаите и се проявява с атаксия, прогресивна деменция с преобладаващи психиатрични симптоми и по-голяма продължителност на заболяването (средно 17.1 месеца). 14-3-3 протеинът в ликвора е относително нечувствителен маркер за варианта MV2 (около 70%) и рядко се наблюдават и характерните ЕЕГ промени.

- MM2 вариантът може да се представи като таламичен или кортикален вариант. Някои пациенти имат по-ранна възраст на началото и дълъг ход на заболяването - със средна продължителност около 14 месеца. Протеинът 14-3-3 се установява при 61-91% от пациентите с MM2.

Таламичният вариант на MM2 има средна продължителност на заболяването около 15,6 месеца. Преобладащите прояви на заболяването са безсъние, психомоторна възбуда, атаксия и когнитивни нарушения. Този фенотип прилича на клиничната картина на ФФИ.

Кортикалният вариант на MM2 има средна продължителност на болестта около 15.7 месеца. Деменцията е преобладаващата проява, докато рядко се описват церебеларни и зрителни симптоми.

- VV1 вариантът се отличава с прогресивна деменция и по-голяма продължителност на заболяването (средно 15,3 месеца).

Генетични изследвания и медико-генетично консултиране: Генът, кодиращ нормалния протеин при хора (PRNP) се намира в късото рамо на хромозома 20. Прионовите заболявания с наследствена предразположеност (фамилна CJD, GSS, ФФИ) имат тясна връзка с мутации в този ген. Една мутация може да доведе до различни клинични фенотипове при различните индивиди или семейства. До сега са установени повече от 50 различни мутации в този ген. Кодон 129 на гена PRNP е полиморфен; нормалните индивиди имат или валин или метионин на това място. V129 и M129 не са патогенни сами по себе си. Пациентите с D178N мутация, които са хомозиготни за валин в кодона 129 вероятно развиват CJD, докато тези, които са хомозиготни за метионин са склонни да развиват ФФИ. Всички проучени семейства с GSS имат мутации в PRNP гена. Мутацията P102L е най-често срещаната мутация. При фамилна CJD, точкова мутация, включваща замяната на лизин с глутамин в кодон 200, е най-честата установена мутация в света. Мутацията D178N е преобладаващата мутация, установена в почти всички семейства с ФФИ. Тази мутация се открива и при случаи с фамилна CJD. Оказва се, че пациенти с тази мутация, които са хомозиготни за метионин в кодон 129 развиват подобни на ФФИ клинични симптоми, докато тези хомозиготни за валин развиват фамилна CJD. При всички случаи е задължително медико-генетично консултиране.

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

### библиографска справка

1. Appleby BS, Lyketsos CG. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1-12
2. Araújo AQ. Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9B):731-7.
3. de Villemeur TB. Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 2013; 112:1191-1193.
4. Head MW, Yull HM, Ritchie DL, et al. Variably protease-sensitive prionopathy in the UK: a retrospective review 1991-2008. *Brain* 2013; 136:1102-1115.
5. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virol J* 2011;8:559.
6. Ironside JW, Head MW. Biology and neuropathology of prion diseases. *Handb Clin Neurol* 2008;89:779-797.
7. Liberski PP, Sikorska B, Brown P. Kuru: the first prion disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:143-153.
8. Liberski PP. Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724:128-137.
9. Lloyd SE, Mead S, Collinge J. Genetics of prion diseases. *Curr Opin Genet Dev* 2013;23:345-351.
10. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline:diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt- Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;79: 1499-1506.
11. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-144.
12. Wang LH, Bucelli RC, Patrick E, et al. Role of magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and electroencephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2013;260:498-506.
13. Wood H. Prion disease: New approaches to CJD diagnosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:241.

### Алгоритми за лечение на заболяването

Алгоритми за лечение на заболяването: съгласно национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност: терапията е симптоматична и фокусирана върху подобрене на функциите и палиативни грижи.

Прионовите заболявания са винаги с фатален край, независимо от текущите усилия за откриване на терапевтично средство. Грижата за пациенти с прионове заболявания е

главно поддържаща. Изолираните опити за стабилизация или подобрене на състоянието след лечение с амантадин, ацикловир, интерферони, полианиони, видарабин и метизопринол не са положителни.

Прилагането на Quinacrine и хлорпромазин, за които бе установено, че инхибират формацията на PrP<sup>Sc</sup> в култивирани клетъчни линии на невробластом (ScN2) хронично заразени с приони, също не показва никаква полза при пациентите. Накрая, Флупиртин малеат, централно действащ неопиоиден аналгетик с цитопротективна активност ин витро в невроните, инокулирани с фрагмент на прионов протеин не е показал значителен ефект върху времето на преживяемост в сравнение с плацебо. Въпреки това, пациентите показват значително подобрене в когнитивните си оценки (ADAS-Cog и MMSE) без да достигат статистически значими разлики. Лабораторни модели, използвани за изучаване на прионовите заболявания могат да подпомогнат тестването на нови терапевтични средства. Научните постижения в разбирането на молекулярната патогенезата на прионовите заболявания се очаква да доведе до идентифицирането на нови мишени за лечение.

Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.: Възможностите за

<p>превенция биха били още по-значими, ако добавим и други модифициращи фактори за деменция като средиземноморска диета и активни социални и развлекателни дейности. Скоро публикуваното проучване FINGER предоставя за първи път обнадеждаващи данни в тази посока. Това проучване изследва ефекта от двугодишна многофакторна интервенция върху когнитивните функции при възрастни лица от общата популация с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения. Физикалната терапия и хирургични интервенции не са показали ефект върху симптомите. Говорна терапия може да се предложи при пациенти с изразена афазия.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p><b>1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p>	
<p><b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b></p>	
<p><u>Алгоритми за проследяване на заболяването:</u> съгласно национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. <u>Прогнозата на заболяването:</u> Прионовите заболявания са бързо-прогресиращи заболявания винаги с фатален край, независимо от текущите усилия за откриване на терапевтично средство. Грижата за пациенти с прионове заболявания е главно поддържаща.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p><b>1.Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p>	
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p>	
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването: когнитивна рехабилитация, когнитивна стимулация, психосоциални интервенции, подкрепа на близки и лица, грижещи се за болните, използване на подпомагащи технологии и помощни средства; Необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ за пациента и неговите близки.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p>1. Мехрабиан Ш, Райчева М, Стоянова К, Петрова М, Трайков Л. Болест на Алцхаймер и профилактика на когнитивните нарушения. Медикарт 2016.</p>	
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p>	
<p><u>Дейности за профилактика на заболяването:</u> ранното и правилно диагностициране и лечение би могло да промени хода на прогресията на когнитивните нарушения. Като се има предвид липсата на кардинално лечение, както и данните за начало на патогенетичните механизми много преди появата на първите симптоми, напълно обоснован е интереса към откриване на ефективни стратегии за превенция на заболявания, протичащи с деменция (Albert, 2011; Sperling, 2011). <u>Първична, вторична и третична превенция:</u> Приложени са ефективни мерки срещу разпространението и заразяването на прионовите заболявания, особено вариант на болест на Кройцфелд-Якобс при</p>	

<p>предаване на инфекцията от животни на хора. Въпреки това, има теоретичен риск от вторична трансмисия на инфекцията при това заболяване от човек на човек, например чрез кръв и кръвни продукти, органи и тъкани, или замърсени хирургически инструменти и медицински устройства. Описани са четири случая на това заболяване заразени чрез кръвни продукти, както и един случай на вторична инфекция чрез плазмен продукт.</p> <p>Рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др.</p> <p>Рисковите фактори се отнасят до заразяване от консумиране на животинско месо или заразяване на човек от човек при вариант на болест на Кройцфелд-Якобс.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>Beekes M. Variant Creutzfeld-Jakob disease (vCJD) : Epidemiology and prevention from human to human secondary transmission. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2010 Jun;53(6):597-605.</p>
<p><b>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</b></p>
<p><u>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите: Финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения.</u></p> <p>Основните дейности за диагноза и лечение на заболяването се осъществяват съобразно препоръките от национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. Основните диагностични процедури са реимбурсирани от националната здравна каса в рамките на болничен престой. Съществена част за диагноза и диференциална диагноза заемат ликворните биомаркери (съобразно новите диагностични критерии), медико-генетична консултация и генетичните изследвания, които, за съжаление, не са реимбурсирани от националната здравна каса. Ние предлагаме тези изследвания за пациенти с това рядко заболяване да бъдат реимбурсирани. Психосоциалните интервенции, психологическа подкрепа на пациента и близките му, осигуряване на социални услуги и координация на здравни и социални грижи се предлага да се осъществят в рамките на предложената национална стратегия за диагностика, лечение и грижи за пациенти с деменция. Нашият екип проведе подробно клинично-генетични проучване при пациенти с ФТД и сродни заболявания.</p>
<p><b>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</b></p>
<p>Мехрабиан Ш. Клинично-генетични проучвания при ФТД и сродни заболявания. 2016. Дисертационен труд.</p>