

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Синдром на Герстман-Щрауслер-Шайнкнер
Определение на заболяването
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 фамилна инсомния (ФФИ). Те са в резултат на натрупване на абнормни изоформи на прионовия 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 (фамилна 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.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
МКБ А А81.8
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA356
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
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“
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд. 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.
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Не е уточнена.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Arata, H., Takashima, H., Hirano, R., Tomimitsu, H., Machigashira, K., Izumi, K.,

Kikuno, M., Ng, A. R., Umehara, F., Arisato, T., Ohkubo, R., Nakabeppu, Y., Nakajo, M., Osame, M., Arimura, K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). <i>Neurology</i> 66: 1672-1678, 2006
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Заболяването е много рядко заболяване.
Критерии за диагностициране на заболяването
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.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt– Jakob disease. <i>Brain</i> 2009; 132: 2659–2668. 2. Heath CA, Cooper SA, MD, Murray K, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt–Jakob disease. <i>Ann Neurol</i> 2010; 67: 761–770.
Алгоритми за диагностициране на заболяването
<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>Синдром на Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)</p> <p>GSS се унаследява по автозомно-доминантен тип с виртуална пълна пенетрантност. Заболяването е включено в списъка на „редките заболявания“ (ORPHA356; http://www.orpha.net). Диагноза не може да се постави чрез обичайните лабораторни или образни изследвания. Откриване на мутации в PRNP гена е чувствителен и силно специфичен начин за диагностицирането на GSS. Невропатологичното изследване, макар да се използва по-малко на практика, също може да бъде полезно. Степента на деменцията при GSS варира между засегнатите семейства и индивидите на едно и също семейство. Част от вариабилната експресия на това заболяване може да се дължи на различията в мутациите в PRNP гена или съчетание с полиморфизмите</p> <p style="text-align: center;">в кодон 129.</p>
<u>Диференциалната диагноза на заболяването:</u>

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 MPT 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 MPT 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 CJD.

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^{Sc}). 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 (атаксия 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-генитично 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. *Virology* 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 прионовы заболявания

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^{Sc} 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 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.

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

1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.

Алгоритми за проследяване на заболяването

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

Прогнозата на заболяването: Прионовите заболявания са бързо-прогресиращи заболявания винаги с фатален край, независимо от текущите усилия за откриване на терапевтично средство. Грижата за пациенти с прионовите заболявания е главно поддържаща.

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

1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

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.

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

1. Мехрабиан Ш, Райчева М, Стоянова К, Петрова М, Трайков Л. Болест на Алцхаймер и профилактика на когнитивните нарушения. Медикарт 2016.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Дейности за профилактика на заболяването: 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).

Първична, вторична и третична превенция:

Приложени са ефективни мерки срещу разпространението и заразяването на прионовите заболявания, особено вариант на болест на Кройцфелд-Якобс при 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.

Рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др.

Рисковите фактори се отнасят до заразяване от консумиране на животинско месо или заразяване на човек от човек при вариант на болест на Кройцфелд-Якобс.

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

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.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

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.

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 клинико-генетични проучване при пациенти с ФТД и сродни заболявания. Открити са мутации в прионовия ген, предизвикващи прионовите заболявания.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Мехрабиан Ш. Клинико-генетични проучвания при ФТД и сродни заболявания. 2016. Дисертационен труд.