

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Разстройства в обмяната на пирувата и глюконеогенезата
<b>Определение на заболяването</b>
Дефицитът на пируват дехидрогеназа (PDHD) е рядко неврометаболично заболяване, характеризиращо се с широк спектър от клинични признаци с метаболитни и неврологични компоненти с различна тежест. Проявите варират от често фатална, тежка, неонатална ацидоза до неврологични разстройства по-късно. Шест подтипа, свързани със засегнатата субединица на PDH комплекса, са разпознати със значително клинично припокриване. Клиничната картина са характеризира с тежка лактатна ацидоза, хиперамонемия, лошо хранене, летаргия, тахипнея и неврологична симптоматика. Симптомите могат да се появят в периоди на стрес или заболяване.
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
<b>E74.4</b>
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
<b>ORPHA:765</b>
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
Липсват данни за честотата на дефицита на пируват дехидрогеназата в България. В момента се проследяват 16 пациенти с PDH под 18-годишна възраст.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
За България данните са 16 доказани пациенти с дефицит на пируват дехидрогеназа
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
Няма данни за честотата на заболяването, посочена в Орфанет 1 на 1000000
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
Training state and fasting-induced PDH regulation in human skeletal muscle. Gudiksen A, et al. Pflugers Arch 2018
Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in Metabolic Remodeling: Differential Pyruvate Dehydrogenase Complex Functions in Metabolism

Park S, et al. Diabetes Metab J 2018 - Review. PMID 30136450

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Дефицита на пируват дехидрогеназата е в съответствие с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравеопазването.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

Критериите за поставяне на диагнозата дефицит на пируват дехидрогеназата са ранно начало на неврологично заболяване и необяснима лактатна ацидоза, особено ако има структурни мозъчни аномалии. В много случаи концентрацията на лактат в цереброспиналната течност (CSF) е непропорционално повишена в сравнение с лактата в кръвта. Окончателната диагноза се поставя чрез доказване на аномална ензимна функция.

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

8. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медуцина под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
9. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16
10. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41
11. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53
12. Радева Б., Наумова, С.Михайлова, Д. Авджиева, М.Станчева, Нови генетични варианти на компликс V-АТФ синтетаза; АТФ6, Педиатрия, 1/2007, 19-21
13. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352
14. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella, E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Всички пациенти със съмнение за дефицит на пируват дехидрогеназата трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично заведение, от специалисти с опит в областта на метаболитните болести. Екипът трябва да включва специалисти в областта на: педиатрията, клиничната генетика, неврологията, болести на обмяната, молекулярна генетика, генетичната консултация.

Биохимичните аномалии могат да варират от тежка лактатна ацидоза появяващи се малко след раждането до леко повишено ниво, което обикновено следва хранене с високо съдържание на въглехидрати. В някои случаи повишаването на нивата на лактат в кръвта се наблюдава само по време на остри епизоди. Екскрецията на ненормално големи количества от аминокиселината аланин (аланинурия) може да възникне само по време на остри епизоди. Образни изследвания като магнитен резонанс (MRI) и магнитно-резонансна спектроскопия (MRS) могат да разкрият структурни нарушения на мозъка, свързани с тежко заболяване. Окончателна диагноза може да бъде поставена чрез доказване на аномални нива на PDC ензима в левкоцити, фибробласти или от тъканна биопсия.

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

1. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медецена под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
2. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16
3. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41
4. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53
5. Радева Б., Наумова, С. Михайлова, Д. Авджиева, М. Станчева, Нови генетични варианти на комплекс V-АТФ синтетаза; АТФ6, Педиатрия, 1/2007, 19-21
6. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352
7. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella,  
E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

**Алгоритми за лечение на заболяването**

Пациентите, с доказан дефицит на пируват дехидрогеназата трябва да се считат за много рискови относно развитието на различна степен на коматозни състояния, интелектуален дефицит. Някои засегнати индивиди реагират на лечение с тиамин (витамин В1), карнитин или липоева киселина. Тиаминът може да се наложи да се прилага във високи дози, за да бъде ефективен. Диета с ниско съдържание на въглехидрати и високо съдържание на мазнини (кетогенна диета) се използва за лечение на симптомите на PDCD.. Пероралният цитрат често се използва за лечение на ацидоза

Всички тези прояви трябва да бъдат активно профилактирани – откривани и

премахвани своевременно. Необходимо е регулярното изследване на амоняк, пълна кръвна картина, серумно желязо, общ белтък, албумин, калциеви нива, електроенцефалограма, рентгенография за проследяване на костната възраст и структура и психометрия.

Психосоциална помощ се налага поради хроничния характер на заболяването и чувството за стигматизиране, поради необходимостта от стриктно спазване на силно рестриктивна диета.

Диетолечението е основния начин за контрол над заболяването, заедно с кетогенна диета.

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

1. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медецена под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
2. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16
3. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41
4. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53
5. Радева Б., Наумова, С. Михайлова, Д. Авджиева, М. Станчева, Нови генетични варианти на комплекс V-АТФ синтетаза; АТФ6, Педиатрия, 1/2007, 19-21
6. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352
7. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella, E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

Всички пациенти с дефицит на пируват дехидрогеназата трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно, като за децата проследяването е два пъти годишно.

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

1. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медецена под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
2. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16

3. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41

4. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53

5 .Радева Б., Наумова, С.Михайлова, Д. Авджиева, М.Станчева, Нови генетични варианти на компликс V-АТФ синтетаза;АТФ6, Педиатрия,1/2007, 19-21

6. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352

7. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella,  
E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

#### **Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Специфична рехабилитация при пациентите с дефицит на пируват дехидрогеназата не съществува. Пациентите трябва да спазват препоръките, дадени от лекуващите специалисти за да се постигне по-добър ефект от лечението.

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

1. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медицина под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019

2. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16

3. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41

4. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53

5 .Радева Б., Наумова, С.Михайлова, Д. Авджиева, М.Станчева, Нови генетични варианти на компликс V-АТФ синтетаза;АТФ6, Педиатрия,1/2007, 19-21

6. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352

7. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella,

E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

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

В повечето случаи заболяването се дължи на мутации в PDHA1 гена и по този начин се наследяват като X-свързан доминиращ белег. Тъй като пациентите почти винаги имат тежки симптоми и значително намаляват продължителността на живота, повечето нови случаи са спорадични. Наследяването на всички други форми на PDHD е автосомно рецесивно.

Необходимо и провеждането на медико-генетична консултация на засегнатото семейство.

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

1. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медицина под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
2. Авджиева Д, Пантелеева Е., Митохондриални хепатопатии. Практическа педиатрия. 2015;6:10-16
3. Кадъм А, Авджиева-Тзавелла Д., Костова П., Тинчева Р. Кетогенна диета в България. MEDINFO 07 2014, 38-41
4. Avdjieva-Tzavella D., Mihailova S., Lukanov C., Naumova E., Simeonov E., Tincheva R., Toncheva D. Mitochondrial DNA mutations in two Bulgarian children with Autistic spectrum disorders. BJMG. 2012; 15(2): 47-53
5. Радева Б., Наумова, С. Михайлова, Д. Авджиева, М. Станчева, Нови генетични варианти на комплекс V-АТФ синтетаза; АТФ6, Педиатрия, 1/2007, 19-21
6. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism Rotterdam, The Netherlands, 3– 6 September 2019, Journal of Inherited Metabolic Disease, Volume 42, Suppl. 1, September 2019, Delchev T, Kathom H, Avdjieva-Tzavella D, Tincheva R, Three cases presenting with various clinical manifestations of homozygous R446\* mutation in the PDHX gene, E-106, pp 352
7. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, June 16-19 2018, R. S. Tincheva, T. N. Delchev, H. M. Kathom, D. M. Avdjieva-Tzavella, E-P06.03 - When mitochondria hide among the tiger stripes

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

Действащата в момента организация за установяване на пациентите с дефицит на пируват дехидрогеназата при клинични показания и последващото уточняване и проследяване в Клинична генетика на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, отговаря напълно на стандартите за добра медицинска практика и покрива всички световни препоръки за диагностика и проследяване на пациенти с това заболяване.

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

В Клинична генетика на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ се проследяват всички пациенти съмнение или доказан дефицит на пируват дехидрогеназата. В клиниката има изградени стандарти за диагностика, проследяване и мониториране, съвместно с Национална генетична лаборатория.

От 2016 г. в екипа участва и диетолог, който да изработва и мониторира диетолечението на пациентите.