

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:	
Наименование на заболяването	
Болестта на Nasu-Hakola	
Определение на заболяването	
Мутациите в DAP12 и TREM2 са асоциирани с болестта на Насу-Хакола (БХК) с автозомно-рецесивно унаследяване (Hakola, 1972; Nasu et al, 1973; Verloes et al, 1997). Това изключително рядко заболяване носи и названието на Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOSL) или membranous lipodystrophy (MLD).	
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)	
МКБ E75.2	
Код на заболяването по Orpha code	
ORPHA2770	
Епидемиологични данни за заболяването в Република България	
Точната честота 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	
По-малко от 1 на 1000000 По-голяма честота на заболяването във Финландия и Япония	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paloneva, J., Manninen, T., Christman, G., Hovanes, K., Mandelin, J., Adolfsson, R., Bianchin, M., Bird, T., Miranda, R., Salmaggi, A., Tranebjaerg, L., Kontinen, Y., Peltonen, L. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. Am. J. Hum. Genet. 71: 656-662, 2002. Note: Erratum: Am. J. Hum. Genet. 72: 225 only, 2003. 	
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето	
Според проведените проучвания заболяването отговаря на критериите за изключително рядко заболяване.	

Критерии за диагностициране на заболяването	
<u>Диагностициране на заболяването (дефиниция на случай):</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, предложени диагностични и изследователски критерии на Расковски (K. Rascovsky, et al., 2011) в съчетание с клиничната картина на заболяването и генетична верификация.	Национален ФТД-П (К. Rascovsky, et al., 2011) и генетична
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011; 134 (Pt 9): 2456–2477. 2. Paloneva, J., Manninen, T., Christman, G., Hovanes, K., Mandelin, J., Adolfsson, R., Bianchin, M., Bird, T., Miranda, R., Salmaggi, A., Tranebjaerg, L., Konttinen, Y., Peltonen, L. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. Am. J. Hum. Genet. 71: 656-662, 2002. 	
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.</p> <p><u>Анамнезата:</u> Клинични подтипове</p> <p>Обичаен ход и хистопатологични находки при БНХ</p> <p>Обикновено клиничният ход на БНХ се разделя на 4 фази:</p> <p>1 – латентна фаза с нормално развитие до 2-3 декада; 2 – първите симптоми на БНХ се появяват в костна фаза в трета декада, с болки в глезените и краката, обикновено последвани от фрактури – на типични места в китките и глезените вследствие на минимална травма. Фрактурите се дължат на поликистични костни лезии и загуба на костни трабекули; 3 – ранната неврологична фаза се манифестира постепенно в 4-тата декада с развитие на челен синдром, с прогресивна загуба на преценка и еуфория, социална дезинхибиция, нарушение в концентрацията, загуба на критичност и либидо. Паметовите нарушения са по-леко изявиени в началото. В някои случаи се наблюдава засягане на горния двигателен неврон, нарушение в походката и патологични рефлексии. Могат да се развият хорео-атетозни движения, миоклонии и епилепсия. 4 – в късната неврологична фаза пациентите прогресират до тежка деменция и вегетативно състояние и умират към 50 годишна възраст. Невропатологичните находки включват напреднала загуба на церебрални аксони и миелин, предимно във фронталните и темпоралните дялове. Загубата на миелин съпътства изразена астроцитна реакция и активация на микроглия. Базалните ганглии са редуцирани на размер. В костите на китките, глезените, както и в дисталните части на дългите кости на крайниците се наблюдават кистични костни лезии. Хистопатологично кистичните кухини съдържат спирални липидни мембрани, аморфен липиден материал и мастни клетки. В допълнение на кистичните костни лезии се наблюдава и загуба на костни тръбекули. Черепът и аксиалния скелет остават незасегнати.</p> <p><u>Диференциалната диагноза на заболяването:</u> Диференциална диагноза</p> <p>Необходими са лабораторни, ликворни и невроизобразяващи изследвания за изключване на други невродегенеративни, съдови, инфекциозни, възпалителни, неопластични/ паранеопластични и метаболитни заболявания, някои от които могат да</p>	

бъдат лечими.

Молекулярна генетика на БНХ

Петте екзона на TREM2 гена кодират 693 bp комплементарна ДНК, която се транслира в полипептид с 230 аминокиселини. Петте екзона на DAP12 гена 342 bp комплементарна ДНК, която се транслира в полипептид с 113 аминокиселини. Върху мембраната на миелоидната клетка TREM2 и DAP12 протеини са експресирани като комплекс. Интеракцията между TREM2 и един неидентифициран лиганд води до фосфорилиране на тирозинови опашки в цитоплазмения домейн на DAP12. Това от своя страна медира клетъчна активация чрез цитоплазмени протеин тирозин кинази SYK и ZAP50. Мутациите в DAP12 са съобщавани само във финландски и японски пациенти, дължащи се на ефекта на родоначалника. Около 30% от случаите на БНХ в другите популации се дължи на мутация в DAP12. До момента ясна генотип-фенотип корелация между типа на мутацията в TREM2 гена, дебюта и хода на заболяването не се наблюдава. Същото се наблюдава и при DAP12 гена (Klünemann et al., 2005).

Досега са идентифицирани около 15 различни мутации в TREM2 гена, включващи нонсенс, мисенс, малки делеции и сплайсайт хомозиготни мутации. Съвсем скоро са описани случаи с атипичен фенотип, представляващ П-ФТД и липсваща втора фаза от клиничната картина на заболяването (Таблица 38). В една турска фамилия са открити за първи път съчетани хетерозиготни мутации в TREM2 гена с клинична картина подобна на ФТД (Chouery et al., 2008; Giraldo et al., 2013; Guerreiro et al., 2013b; Le Ber et al 2014).

Генетична консултация

Генетичното изследване на симптоматични пациенти е от голямо значение, за да се потвърди диагнозата, когато има засегнати един или повече роднини. С появата на лекарства модифициращи заболяването, пригодени към различни невропатологични подтипове, резултатите от генетичните тестове вероятно ще повлияят терапевтичните решения. Често незасегнати роднини търсят съвети по отношение на предиктивното генетично тестване. Препоръчва се официална генетична консултация. Пресимптоматично генетично тестване може да се проведе при лица, които имат ясна фамилна анамнеза и когато е открити мутация в засегнат член от семейството.

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.**
2. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.

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:

Нефармакологични интервенции

При липса на ефективно фармакологично лечение за повлияване на симптомите и модифициране на заболяването е важно един мултидисциплинарен екип да определи подходящите нефармакологични интервенции, които поддържат ежедневната ангажираност на пациентите и осигуряват оптимално качество на живот. Лечението

трябва да бъде индивидуално в зависимост от проявите, степента на упадък, нуждите и наличните ресурси. Когато е необходимо, различни специалисти (невролози, психиатри, невропсихолози, социални работници, езикови експерти, физиотерапевти и рехабилитатори) трябва да консултират пациентите. Това е от съществено значение за оценката и наблюдението на реакциите на пациента към стимули, за да се структурира и променя жизнената среда и да се предприемат подходящи мерки за безопасност, както и да помогнат на болногледачите да разработят стратегии за овладяване и управление на поведенческите нарушения.

Редица проучвания са показали, че болногледачите на пациентите с ФТЛД са силно обременени в резултат на полагащите постоянни грижи. Те изпитват по-голям психологически дистрес и субективна тежест, отколкото болногледачите на пациентите с БА или други деменции. Специфичните проблеми на болногледачите на пациентите с ФТЛД включват забавеното диагностициране, несигурността на диагнозата, по-младата възраст на пациентите, поведенческите проблеми, депресията, липсата на информация, както и липсата на достъп до подходящи условия за обгрижване.

Повечето услуги на здравеопазването и социалните грижи не отговарят на нуждите на по-младите пациенти с деменция и грижещите се за тях, защото те са пригодени за по-възрастни хора и преди всичко за пациенти с БА.

Консултирането на пациентите и грижещите се за тях трябва да включва подробна информация за заболяването, очакваното влошаване на симптомите, препоръки за справяне с поведенческите нарушения, както и юридически и финансови консултации (Riedl et al., 2014).

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.**
2. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:297-310.

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.

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.**

<p>Guerreiro R. J. (2013). Using exome sequencing to reveal mutations in TREM2 presenting as a frontotemporal dementia-like syndrome without bone involvement. JAMA Neurol. 70, 78.</p>	
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</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>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:297-310.</p>	
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>	
<p>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> редица проучвания в последните години сочат, че продукцията и агрегацията на патологичните белтъци в човешкия мозък не винаги е свързано с клиничната изява на дементен синдром. Тези констатации поставят логично въпроса за наличието на протективни фактори, които предотвратяват невронната загуба. Световната здравна организация извежда превенцията като основен елемент за противодействие на епидемията от деменции. Успешните проучвания в областта на сърдечно-съдовите заболявания, дислипидемията и захарния диабет са доказателство за ефективността на превантивните мерки срещу комплексните рискови фактори. Установени са данни за позитивното влияние на когнитивната стимулация и физическата активност върху когнитивните функции. (Ngandu T, 2015). При спазване на системата за организация на диагностично лечебния и профилактичен процес ще се създадат реални условия в нашата страна за снижаване на процента болни с деменция с тежка загуба на автономията. С това ще се намалят както директните разходи за консумативи, медикаменти и обслужване на тежко инвалидизираните болни, така и на индиректните разходи за обществото, личността и семейството.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L,</p>	

Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Pajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9984):2255-63.

Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. Lancet Neurol. 2014;13(8):788-94

Sperling, R.A., et al., Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2011. 7(3): p. 280-92.

Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. Front Aging Neurosci 2010; 2: 32.

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

Основните дейности за диагноза и лечение на заболяването се осъществяват съобразно препоръките от национален консенсус за ранна диагностика и лечение на кортикобазалния синдром 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 заемат: медико-генетична консултация и генетичните изследвания и за диферциална диагноза ликворните биомаркери (съобразно новите диагностични критерии). Всички тези изследвания, 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 различни суб-типове на FTD и сродни заболявания. Открита е хомозиготна мутация в TREM2 причиняваща болест на Насу-Хакола. Описани са подробни невропсихологични характеристики на заболяването.

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

1. L Traykov-S.Mehrabian-H Thonberg-M Raycheva-Lotta Forsell- K.Stoyanova-Lena Lilius-M. Harangi-G Kovacs-B. Winblad-C. Graff. Double mutations in TREM2 and C9orf72 genes in a Bulgarian individual with atypical FTD phenotype and rapid progression. 10th International Conference on Frontotemporal Dementias ICFTD 2016, 31. Aug to 2. Sep, Munich, Germany.