

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Хорея-акантоцитоза	
<b>Определение на заболяването</b>	
<p>Невроакантоцитози (НА) са група генетични заболявания, характеризиращи се с наличие на еритроцити акантоцити и прогресивна дегенерация на базалните ганглии. Те са изключително редки с приблизително разпространение на всяко заболяване по-малко от 1 до 5 на 1 000 000 жители. Основните синдроми на НА включват автосомно-рецесивна Хорея-акантоцитоза (ХА) и Х-свързан синдром на McLeod (СМ), които имат фенотип, подобен на болестта на Хънтингтън с хореични движения, психиатрични прояви и когнитивни нарушения, както и миопатия и аксонална невропатия. В допълнение, кардиомиопатия може да възникне при синдрома на McLeod (СМ) (таблица 13). Също така акантоцити се появяват при част от пациентите с автосомно-доминантна болест на Huntington's disease-like 2 (HDL2), автосомно-рецесивна пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация (Трайков, 2007) и няколко наследствени заболявания на липопротеиновия метаболизъм, а именно абеталипопротеинемия (синдром на Bassen-Kornzweig) и хипобеталипопротеинемия водеща до витамин Е малабсорбция. Последните нарушения се характеризират с периферна невропатия и сензорна атаксия без екстрапирамидни и когнитивни нарушения (Jung НН, 2001; Jung НН, 2011).</p>	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
МКБ E78.6	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA2388	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	
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“	
<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>	

Невроакантоцитозите са изключително редки заболявания, но също така е много вероятно да не се диагностицират правилно. Има описани около хиляда случаи на ХА и няколко стотин случаи на СМ в света.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
1. Dobson-Stone, C., Velayos-Baeza, A., Jansen, A., Andermann, F., Dubeau, F., Robert, F., Summers, A., Lang, A. E., Chouinard, S., Danek, A., Andermann, E., Monaco, A. P. Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis. <i>Neurogenetics</i> 6: 151-158, 2005.	
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>	
Според проведените проучвания заболяването отговаря на критериите за изключително рядко заболяване.	
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>	
<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	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
1. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.	
<b>Алгоритми за диагностициране на заболяването</b>	
<u>Алгоритми за диагностициране на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. <u>Анамнезата:</u> Хорея-акантоцитоза (ХА) е прогресивно автозомно-рецесивно невродегенеративно заболяване с начало на неврологичните симптоми обикновено около двадесетгодишна възраст. Често първите прояви могат да бъдат когнитивни нарушения или психиатрични симптоми, появяващи се няколко години преди неврологичните прояви. В някои случаи, припадъците могат да предхождат появата на двигателните нарушения с десет години. В хода на заболяването, повечето пациенти развиват характерен фенотип включващ хорея, дистония на храненето с протрузия на езика, орофациална дискинезия, неволеви вокализации и дизартрия. Повечето пациенти развиват генерализирана хорея, а малка част развиват паркинсонизъм (Gooneratne IK, 2006; Schneider SA, 2010). Повечето пациенти имат повишени нива на креатин фосфокиназата (КК). Миопатията и аксоналната невропатия са по-леки, в сравнение със СМ. Невромускулните прояви включват арефлексия, сензомоторна променлива слабост и атрофия. Заболяването обикновено бавно прогресира с продължителност над 15-30 години. Може да се появи внезапна смърт, вероятно причинена от гърчове или автономни нарушения.  <b>Етиология</b> Гените, отговорни за различните невроакантоцитози са идентифицирани. ХА се причинява от различни мутации на гена VPS13A, разположен върху хромозома 9, кодиращ хореин. Ясни генотип-фенотип корелации не се наблюдават. Почти всички мутации водят до липса на хореин. СМ се причинява от мутации на гена ХК, кодиращ	

ХК протеин, който е носител на Кх еритроцитен антиген. При HDL2 се установяват тринуклеотидни повторения на junctophilin 3 ген (JPH3). Засегнатите индивиди имат 41-59 триплети на CTG / CAG експанзия (в нормалното население: 6-27). PKAN се причинява от мутации на пантотенат киназа 2 ген (PANK2), разположен върху хромозома 20p13 (Walker RH., 2007).

#### Диагноза

Търсенето на акантоцити в натривката от периферна кръв може да има отрицателен резултат. Негативният резултат не изключва невроакантоцитоза (De Franceschi L, 2014). За разлика от често неуловими акантоцити, в повечето случаи на ХА и СМ се повишават серумните нива на КК. При пациентите с ХА се установява липса на хореин в еритроцитите при Western blot. При СМ се установява липса на Кх антиген и редуцирани Kell антигени на еритроцитите при мъжете. Невроизобразяващите методи показват прогресивна атрофия на стриатума с изразено засягане на главата на опашатото ядро. За разлика от болестта на Хънтингтон не се наблюдава значителна корова атрофия. МРТ е често диагностично средство при ПКАН. Анализът на JPH3 гена за CTG експанзия е полезен при пациенти от африкански произход със съмнение за HDL2 (Dobson-Stone C, 2004; Storch A., 2005).

#### Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на НА зависи от присъстващите симптоми, които могат да бъдат разнообразни. Първоначалните симптоми могат да предполагат психиатрично заболяване, включително шизофрения, депресия, obsесивно-компулсивно разстройство, тикове, синдром на Tourette или може да се наблюдава паркинсонизъм, хорея, дистония, периферна невропатия, миопатия, кардиомиопатия и припадъци.

Клинична картина на останалите невроакантоцитози:

Синдромът на McLeod (СМ) се характеризира с отсъствието на антигена Кх и слаба експресия на Kell антигени. При повечето пациенти се откриват акантоцити и повишени нива на КК. Пациентите развиват СМ през няколко десетилетия. Началото на неврологичните симптоми варира между 25-60 годишна възраст и продължителността на заболяването може да бъде повече от 30 години, обикновено по-дълга от тази при ХА. Около една трета от пациентите със СМ имат прояви на хорея неразличима от тази наблюдава при болестта на Хънтингтон. Допълнителните неволеви движения включват лицеви дискинезии и вокализации. Чести са психичните прояви като депресия и психоза, които могат да се появят много години преди двигателните нарушения. Една подгрупа от пациенти с СМ развиват когнитивни нарушения, особено в по-късните етапи на болестта. Генерализирани пристъпи се наблюдават при половината от пациентите. Почти винаги присъстват повишени нива на КК и около половината пациенти със СМ развиват мускулна слабост и атрофия в хода на заболяването. Невромускулните прояви показват аксонална сензомоторна невропатия и миопатия. Около 60% от пациентите MLS развиват кардиомиопатия. Сърдечните усложнения са честа причина за смърт. Huntington's disease-like 2 (HDL2) се проявява обикновено в млада възраст. Подобно на болестта на Хънтингтон, възрастта на появата е обратно пропорционална на размера на тринуклеотидната експанзия. Пациентите могат да развият психични нарушения като дебют на заболяването, а по-късно се появяват хорея, паркинсонизъм и дистония. За разлика от ХА и СМ, не се наблюдават невромускулни нарушения и

<p>припадъци. При около 10% от пациентите се откриват акантоцити. Нивата на КК са нормални. Невроизобразяването разкрива двустранна атрофия на стриатума (Henkel K, 2006; Walterfang M, 2008).</p> <p>Пантотенат киназа-асоциирана невродегенерация (ПКАН) е автозомно-рецесивно заболяване, включено в група от заболявания, известни като невродегенерация с натрупване на желязо в мозъка. ПКАН е единственото заболяване от тази група, при което може да се наблюдават акантоцити. Обикновено се проявява в детството с бърза прогресия и продължителност над 10 години. Началните прояви включват орофациална дистония и дистония на крайник, хореоатетоза и спастичност. Повечето пациенти развиват пигментна ретинопатия, а една трета от тях когнитивни нарушения. Дебюта на заболяването може да бъде по-късно, с по-изразена проява на ригидност при атипичните форми на ПКАН. Типичните промени на МРТ по типа на "очи на тигър" подпомагат диагнозата.</p> <p><b>Генетична консултация</b></p> <p>ХА е необичайно автозомно-рецесивно заболяване, тъй като неговият дебют е в началото на зрялата възраст, когато родителите на пациентите е малко вероятно да решат да имат повече деца. Всички гени са известни и могат да се използват рутинни методи за пренатално тестване.</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p>2. <b>Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p> <p>3. Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</p>	<p>болестта на</p>
<p><b>Алгоритми за лечение на заболяването</b></p>	
<p><u>Алгоритми за лечение на заболяването:</u> Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.</p> <p><u>Терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност:</u></p> <p><b>Лечение</b></p> <p>Лечението е изцяло симптоматично. Разпознаването на усложнения като припадъци, проблеми с преглъщането и сърдечно засягане е от съществено значение. Невропсихиатричните нарушения могат да окажат голямо влияние върху качеството на живот и тези симптоми могат да бъдат по-податливи на фармакотерапия. Припадъците обикновено се повлияват от стандартните антиконвулсанти. Ламотрижин и карбамазепин може да доведат до влошаване на неволевите движения. Сърдечните усложнения при СМ трябва да бъдат проследявани редовно. Резултатите от дълбока мозъчна стимулация (DBS) при ХА и СМ са променливи.</p> <p><b>Прогноза</b></p> <p>Всички НА имат прогресивен ход и в крайна сметка са фатални. Внезапната смърт може да се дължи на припадък или евентуално автономна дисфункция. В напредналите фази пациентите са податливи към аспирационна пневмония или други системни инфекции (Walker RH, 2007).</p> <p><u>Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.:</u> Възможностите за превенция биха били още по-значими, ако добавим и други модифициращи фактори за деменция като средиземноморска диета и активни социални и развлекателни</p>	

<p>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.</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>Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</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><b>Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015.</b></p>	
<p>Мехрабиан Ш. „Клинико-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.</p>	
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></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</p>	

предотвратяват невронната загуба. Световната здравна организация извежда превенцията като основен елемент за противодействие на епидемията от деменции. 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 консултативни, медикаментни и обслужване на тежко инвалидизираните болни, така и на индиректните разходи за обществото, личността и семейството.

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

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen 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 консултативна и генетичните изследвания. 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 проучвания при различни суб-типове на FTD и сродни заболявания. Открит е първия случай на хорей-акантоцитоза в България.

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

1. Мехрабиан Ш. „Клинично-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания“, 2016. Дисертационен труд.