

ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ в
 съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда
 за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните
 мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на здравеопазването, обн., ДВ,
 бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:	
Наименование на заболяването	
Кортикобазален синдром (Corticobasal syndrome)	
Определение на заболяването	
Кортикобазалният синдром е рядко невродегенеративно заболяване, което се характеризира с многостранни моторни нарушения и когнитивни нарушения като асиметрична ригидност, брадикинезия, апраксия на крайник и зрително-пространствени нарушения.	
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)	
G31.0	
Код на заболяването по Orpha code	
ORPHA454887	
Епидемиологични данни за заболяването в Република България	
Точната честота не е установена. В проучване в източна Европа и Азия се съобщава за честота от 0.02 случая на 100,000 население на Кортикобазална дегенерация. При около 25% от случаите на КБС се установява, че се дължат на кортикобазална дегенерация (КБД).	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
1. Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. <i>Mov Disord.</i> 2010 Feb 15. 25(3):349-56.	
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз	
Точната честота не е установена. В проучване в източна Европа и Азия се съобщава за честота от 0.02 случая на 100,000 население на Кортикобазална дегенерация.	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
1. Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, et al. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. <i>Mov Disord.</i> 2010 Feb 15. 25(3):349-56.	
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето	
Заболяването е с разпространение под 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз.	
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.

Признаците и симптомите на заболяването: КБС е с голяма клинична вариабилност между пациентите. Някои пациенти развиват относително чист моторен синдром, докато други пациенти развиват комбиниран моторен и когнитивен дефицит. Началото на заболяването е бавно и незабележимо обикновено в шестото или седмото десетилетие от живота. Първоначално симптомите са с типично едностранно засягане с преобладаващо засягане на ръката пред крака. Заболяването започва предимно като двигателно заболяване с ригидност, брадикинезия и тремор, асоциирани с фронтални симптоми, кортикална сензорна загуба, феномен на чуждия крайник, стимулно индуцирани миоклонии и прогресивна апраксия на крайник, която с прогресията на заболяване може евентуално да обхване двустранно асиметрично крайниците. Нарушенията в походката и постуралната нестабилност са чести, докато дистонията и афазията (говорна апраксия, нарушена флуентност и аграфия) са по-редки. В допълнение абнормностите на очните движения и поведенческите нарушения могат също да бъдат представени. Много пациенти развиват деменция в напредналите стадии на заболяването.

Етиологията и патогенезата: При около 25% от случаите на КБС се установява, че се дължат на кортикобазална дегенерация (КБД). КБД е обособена тауопатия със селективна агрегация на 4 повтора на тау протеин с характерна антигенна и ултраструктурна характеристика. Причините са неизвестни и обикновено няма данни за наследственост (предполага се генетично предразположение, но понастоящем е слабо разпознато). Други причини за КБС включват прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП) патология, фронтотемпорален лоб дегенерация, дължаща се на тау или TAR DNA-свързан протеин 43 (TDP-43) патология и Алцхаймерова болест (AD) патология.

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

1. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci*. 2011 Nov. 45(3):350-3.
2. Heilman KM, Rothi LJG. Apraxia. Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1985. 131-50.
3. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008. 25(2):178-85.
4. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011 May. 7(5):263-72.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Алгоритми за диагностициране на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция.

Анамнезата: КБС е с голяма клинична вариабилност между пациентите. Някои пациенти развиват относително чист моторен синдром, докато други пациенти развиват комбиниран моторен и когнитивен дефицит. Началото на заболяването е бавно и незабележимо обикновено в шестото или седмото десетилетие от живота. Първоначално симптомите са с типично едностранно засягане с преобладаващо засягане на ръката пред крака. Заболяването започва предимно като двигателно заболяване с ригидност, брадикинезия и тремор, асоциирани с фронтални симптоми,

кортикална сензорна загуба, феномен на чуждия крайник, стимулно индуцирани миоклонии и прогресивна апраксия на крайник, която с прогресията на заболяване може евентуално да обхване двустранно асиметрично крайниците. Нарушенията в походката и постуралната нестабилност са чести, докато дистонията и афазията (говорна апраксия, нарушена флуентност и аграфия) са по-рядко. В допълнение абнормностите на очните движения и поведенческите нарушения могат също да бъдат представени. Много пациенти развиват деменция в напредналите стадии на заболяването.

Диференциалната диагноза на заболяването: Прогресивна нефлуентна афазия; Поведенчески вариант на Фронтотемпорална деменция; Прогресивна супрануклеарна парализа; Мултисистемна атрофия; Задна кортикална атрофия; Алцхаймерова болест (типична/амнестична форма) и идиопатична Паркинсонова болест.

Лабораторни, образни и хистологични изследвания: При МРТ на глава се отбелязва обикновено кортикална атрофия, която е по-локализирана около централните сулкуси/допълнителното моторно поле и горния фронтален сулкус в сравнение с темпорална/париетална кора (като последното е по характерно за болест на Алцхаймер). Патологичната диагноза на КБД е възможна само при аутопсия и се дефинира с невронноклетъчна загуба, глиоза, атрофия на кортикални и субкортикални структури в задна фронтална и/или париетална област и субстанция nigra, както и широко разпространено депозирание на хипофосфолириран 4-повтори тау в невроните и глиата. В допълнение много пациенти могат да имат придружаваща патология, която трябва да се вземе предвид.

Генетични изследвания и медико-генетично консултиране: Фамилен КБС е изключително рядък. Генетична консултация може да се проведе само в тези изключително редки случаи.

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. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci.* 2011 Nov. 45(3):350-3.
3. Heilman KM, Rothi LJG. Apraxia. Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1985. 131-50.
4. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008. 25(2):178-85.
5. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol.* 2011 May. 7(5):263-72.
6. Whitwell JL, Jack CR Jr., Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010. 75:1879-1887.

Алгоритми за лечение на заболяването

Алгоритми за лечение на заболяването: Съгласно Национален консенсус за ранна

<p>диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция. <u>Терапевтичните подходи към заболяването, в това число конзервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност:</u> Терапията е симптоматична и фокусирана върху подобрене на функциите и палиативни грижи. Дистонията би могла да се третира с ботулинов токсин. Лечение с Леводопа би могло да има макар и не продължителен отговор върху паркинсонизма. <u>Препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др.:</u> Физикалната терапия и хирургични интервенции не са показали ефект върху симптомите. Говорна терапия може да се предложи при пациенти с изразена афазия.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i>. 2008. 25(2):178-85.
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</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> Качеството на живот е намален при КБС пациентите с постепенната загуба на тяхната способност за независимо функциониране. Прогнозата е лоша със средна продължителност на живот между 5.4-7.9 години след начало на заболяването.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и други форми на деменция, април 2015. 2. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 1998 Feb. 64(2):184-9.
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p><u>Алгоритми за рехабилитация на заболяването:</u> когнитивна рехабилитация, когнитивна стимулация, психосоциални интервенции, репетитивна транскраниална магнитна стимулация, подкрепа на близки и лица, грижещи се за болните; използване на подпомагачи 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>Shehata HS1, Shalaby NM, Esmail EH, Fahmy E. Corticobasal degeneration: clinical characteristics and multidisciplinary therapeutic approach in 26 patients. <i>Neurol Sci</i>. 2015 Sep;36(9):1651-7. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. <i>Curr Treat Options Neurol</i>. 2014 Mar;16(3):282.</p>

<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</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).</p> <p><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).</p> <p>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><u>Рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др.</u></p> <p>В последните години редица автори (Barnes, Yaffe, 2011; Norton S, 2014) предлагат доказателства за ролята на различни модифициращи рискови фактори за развитие на заболявания, протичащи с деменция като артериална хипертония на средната възраст, захарен диабет, затлъстяване в средна възраст, липса на физическа активност и нисък образователен ценз.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. <i>Lancet Neurol.</i> 2011;10(9):819-28. 2. Biessels GJ. Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. <i>Lancet Neurol.</i> 2014 Aug;13(8):752-3. 3. Dimitrov I, Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. <i>Am J Alzheimers Dis Other Demen.</i> 2012 ;27(2):131-5. 4. 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.
5. 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
6. 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.
7. 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, включващи пациенти с кортикобазален синдром. Бяха открити мутации в гранулин гена и МАРТ гена с подлежаща клинична картина на кортикобазален синдром. Подробните клинично-генетични проучвания са описани в дисертационния труд : Клинично-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания. Подробен невропсихологичен профил на кортикобазален синдром е описан от нашия екип и е включен в част от дисертацията на д-р Скелина, на тема – „Невропсихологични проучвания при Паркинсон плюс синдром“.

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

1. Павлова Р, Кънева Р, Петрова М, Трайков Л. Клинично-генетични корелации при невродегенеративни заболявания протичащи с паркинсонизъм – атипични паркинсонови синдроми. Българска Неврология, 2012, 12, 1, 5
2. Скелина С, Павлова Р, Петрова М, Райчева М, Трайков Л. Невропсихологичен профил и тежест на когнитивните нарушения при атипичните паркинсонови синдроми. Българска неврология, бр. 2, 2015
3. Трайков Л, Петрова М, Райчева М, Мехрабиан Ш. Когнитивни нарушения при кортикобазална дегенерация. Българска Неврология, 2006, 6, 3, 149-152.