

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

Подостра некротизираща енцефалопатия [болест на Leigh].

Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.

Определение на заболяването

Типичната поява на симптомите е преди 12 месечна възраст, но в редки случаи заболяването може да се прояви по време на юношеството или дори при млади възрастни. Регрес в нервно-психическото развитие, мускулна хипотония, рецидивиращи повръщания и двигателни нарушения са често срещани първоначални симптоми. По-късно се появяват пирамидална и екстрапирамидна симптоматика, нистагъм, дихателни нарушения, офталмоплегия, периферна невропатия и епилепсия.

Прогнозата на заболяването е лоша, като продължителността на живота е само няколко години за повечето пациенти.

Синдромът на Leigh има множество причини, всички водещи до дефект в аеробното производство на енергия, включващи от комплекса на пируват дехидрогеназа до пътя на окислително фосфорилиране. По-често се дължи на патогенни варианти в ядрения геном. Идентифицираните до момента гени, мутации в които причиняват заболяването, кодират или една от подединиците на комплекса пируват дехидрогеназа (PDH), една от субединиците на респираторни комплекси I или II, или протеин, участващ в сглобяването на респираторен комплекс IV. Между 10 и 30% от пациентите със синдром на Leigh носят митохондриални ДНК (мтДНК) мутации, най-честите от които са 8993T>G или 8993T>C в гена *MTATP6*, кодиращ субединица на АТФ синтаза. Този вариант на болестта се нарича унаследен от майката синдром на Leigh (MILS – Mother Inherited Leigh Syndrome). При MILS е много висок процента (над 95%) на мутиралата мтДНК. По-ниският процент на тази мутация се свързва с по-лек фенотип като синдрома на NARP (неврогенна атаксия и пигментен ретинит). Генетичната причина за редица случаи на синдрома на Leigh остава неизвестна, въпреки наличието на специфичен биохимичен дефект в някои от случаите.

В повечето случаи синдромът на Leigh се предава автозомно рецесивно. Дефектите на PDH, дължащи се на аномалии на субединица E1alpha, са X-свързани, а промените в мтДНК се предават по майчина линия. Определянето на риска от повторение в семейството и провеждането на генетична консултация са възможни само при идентифициране на причината за заболяването.

Няма специфично лечение за болестта на Leigh. Множество различни витамини или кофактори, сред които витамин B1 (тиамин), витамин B2 (рибофлавин) и коензим Q10, се прилагат при тези пациенти. Тяхната ефективност зависи от основния дефект. При пациенти с дефицит на пируват дехидрогеназа се провежда кетогенна диета.

Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да

включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен) G31.8

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Код на заболяването по Orpha code ORPHA: 506

Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Такива липсват.

Към момента ни е известен само един случай на живо дете с болестта на Leigh. Момиче на 4 години от град Варна, носител на мутация $m.8993T>G$ в ген *MT-ATP6*.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

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

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Според актуалните данни от ежегодното литературното проучване¹, проведено от Orphanet:

- Birth prevalence – 2.8 на 100 хиляди;
- Prevalence – 2.0 на 100 хиляди.

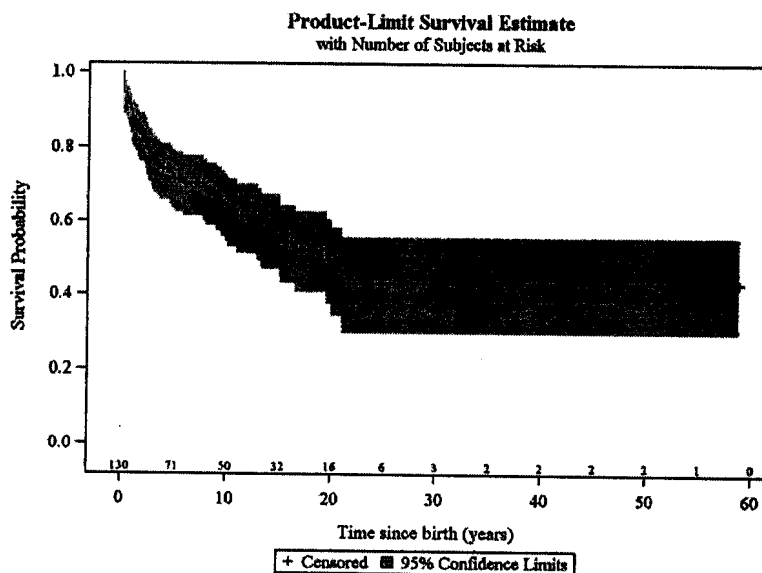
Изследване на Lim et. al.² в Нюкасъл обхващащо 72 деца с Leigh синдром показва следната статистическа картина на преживяемостта:

- Сред наблюдаваните пациенти смъртта настъпва в интервала между 2.7 и 12.9 годишна възраст;
- Медиана на настъпване на смъртта – на 4.0 годишна възраст;
- Средна стойност – 7.3 годишна възраст;
- Стандартно отклонение – 6.0 години;

- 95% доверителен интервал – 3.1 до 14.3 години.

Друго статистическо изследване³ обхваща 130 пациенти, от които 73.1% европейци показва:

- Сред наблюдаваните пациенти смъртта настъпва в интервала между 1 месец и 21 годишна възраст;
- Медиана на настъпване на смъртта – на 2.4 годишна възраст;
- Крива на оцеляване на Каплан-Майер:



Сходна е и статистиката от изследване⁴ направено сред японската популация, което дава основание да се смята, че прогресирането на заболяването е консистентно в различните популации.

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

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

1. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. 2022. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf
2. Lim AZ, Ng YS, Blain A, Jiminez-Moreno C, Alston CL, Nesbitt V, et al. Natural History of Leigh Syndrome: A Study of Disease Burden and Progression. *Ann Neurol* . 2022;91(1):117–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716721/>
3. Sofou K, De Coo IFM, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis* . 2014;9(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731534/>
4. Ogawa E, Fushimi T, Ogawa-Tominaga M, Shimura M, Tajika M, Ichimoto K, et al. Mortality of Japanese patients with Leigh syndrome: Effects of age at onset and genetic diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(4):819–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967322/>

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

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

Данните изложени в предходната точка доказват съответствието на заболяването с дефиницията на рядко заболяване от Закона за здравето, който изисква то да е с честота не по-голяма от 5 на 10 хиляди.

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

Критерии за диагностициране на заболяването

Leigh синдром може да бъде свързан с дефицит на който и да е ОХРНОС ензим (изолиран или в комбинации)^{1,2}. Причиняващите го мутации са в гени, намиращи се както в ядрената, така и в митохондриалната ДНК (mtDNA). Дефицит на коензим Q10 и нарушен пируват метаболизмът също са известни причини за заболяването.

Дефицитът на ОХРНОС може да доведе до лактатна ацидоза/ацидемия. Пируватът се натрупва и в крайна сметка се метаболизира до лактат от лактат дехидрогеназата, или трансаминиран в аланин от аланин аминотрансфераза, което води до увеличаване на тези две вещества в кръвта, урината и цереброспиналната течност. Допълнителни ефекти от дефицита на респираторната верига включват повишено генериране на реактивни кислородни радикали, нарушена вътреклетъчна калциева хомеостаза и променена митохондриална морфология.

Първият случай на заболяването е описано от Денис Арчибалд Лий през 1951 г. при аутопсия на 7-месечно момче с прогресираща неврологична симптоматика. От първото описание въз основа на хистопатологични находки, множество тестове подкрепят диагнозата, разкривайки нарушения в митохондриалния метаболизъм. В момента над 75 ядрени и митохондриални гени са свързани с този синдром и техният брой продължава да нараства. В класическата форма болестта на Leigh обикновено започва преди 2-годишна възраст, дори се проявява в неонаталния период, като се наблюдават хипотония, епилепсия, респираторен стрес, забавено нервно-психическо развитие, атаксия и лактатна ацидоза. Типичните образни изследвания на мозъка показват симетрична хиперинтензивност в T2-претеглени изображения при ядрено-магнитен резонанс (MRI) на базални ганглии и/или мозъчен ствол с пик на лактат в засегнатите области в спектроскопията. Освен това бялото мозъчно вещество, таламуса, гръбначния и малкия мозък също могат да бъдат засегнати. Тези образни находки са отговор на дисфункция на ОХРНОС и по-ниско генериране на АТФ.

Невроните с по-висока нужда от енергия в случаите на понижени запаси от АТФ предизвикват каскаден стрес, водещ до глиоза и вакуолизация на невронната тъкан с течение на времето. Късната форма на проявление на Leigh синдром се представя по по-хетерогенен начин, с поведенчески/психиатрични находки, интелектуален регрес, двигателни нарушения, главоболие, загуба на памет или дори имитация на множествена склероза. Макар и болшинството симптоми да обхващат предимно централна нервна система може да има и различни от неврологичните симптоми. Това състояние се класифицира като синдром подобен на Leigh (Leigh-Like Syndrome) и включва сърдечни, чернодробни, гастроинтестинални, хематологични нарушения и дисморфия. Като основна за тези състояния са нарушеното митохондриално производство на АТФ. Стресови ситуации (инфекция, продължително гладуване, ваксина, анестезия, операция) могат да предизвикат остра декомпенсация поради повишен енергиен разход и влошаване на симптомите. Тези пациенти са уязвими и трябва да бъдат подложени на внимателен преглед. ЯМР може да предостави ценна информация и да помогне при вземането на решения, но се изисква в някои случаи

пациентът да премине през анестезия, която може да влоши състоянието му. Анестетиците, както и някои антиепилептични лекарства, могат да потиснат още повече метаболизма и да увредят производството на АТФ. При образните изследвания, в зависимост от генетичната причина, тази патология може да покаже различни находки. При дефицитът на комплекс I обикновено е налице засягане на базалните ганглии, лезии, подобни на инсулт (мутации в mtDNA) и левкоенцефалопатия (мутации в nDNA). При комплекс IV – цитохром с оксидаза – дефицитът находката е подобна. Дефицит на комплекс V, свързан главно с *ATP6* и *ATP8* гени, показва засегнати базални ганглии и мозъчен ствол, с атрофия на малкия мозък, но без инсулто-подобни лезии. Дефектите в генната транскрипция могат да се презентират с други находки като: калцификати в базалните ганглии, кортикална и церебеларна атрофия и подобни на инсулт лезии при митохондриална миопатия, енцефалопатия, Лактатна ацидоза и епизоди, подобни на инсулт (MELAS). Понтоцеребеларна хипоплазия се наблюдава при *RARS2* и свързано засягане на пирамидалния тракт и гръбначния мозък с лактатен пик в спектроскопията, които са добре известни за *DARS2*. Специфична и понякога обратима дистрофия на бялото вещество, щадяща перивентрикуларния ръб е предполагаемо засягане на *EARS2* и тежка кортикална атрофия с хиперинтензивност в путамена е характерна за *FARS2*. Дефекти в поддръжката показват кортикална и мозъчна атрофия с инсулто-подобни лезии се свързват с *POLG* ген, като *SUCLA2/SUCLG1* показват засягане на базалните ганглии и церебрална атрофия. В случай, че има такива значими характеристики, молекулярната диагноза може да бъде по-лесна. При липса на насочващи белези от образните изследвания и поради неспецифичността на клиничната картина, най-често при диагностиката на заболяването се използва секвениране от нова генерация (NGS) на ядрения и митохондриалния геном.

Освен двата митохондриални гени *ATP6* и *ATP8*, по-подробен списък¹ на известните до момента ядрени гени, причиняващи болест на Leigh или болест подобна на Leigh е даден в таблици 1 и 2.

Таблица 1. Ядрени гени участващи в OXPHOS, причиняващи болест на Leigh и болест подобна на Leigh¹

Biochemical defect	Associated nuclear genes
Complex I Deficiency	<i>NDUFA1, NDUFA2, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA12, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUF88, NDUFS4, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2</i>
Complex II Deficiency	<i>SDHA</i>
Complex III Deficiency	<i>UQCRCQ</i>
Complex IV Deficiency	<i>NDUFA4, COX8A</i>
Assembly factors deficiency	
Complex I	<i>NDUFAF2, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, C17ORF89, FOXRED1, NUBPL</i>
Complex II	<i>SDHAF1</i>
Complex III	<i>BCS1L, TTC19</i>
Complex IV	<i>SURF1, COX10, COX15, SCO2, PET100</i>
Cofactors and biosynthesis	
Pyruvate Dehydrogenase Complex	<i>PDHA1, PDHX, PDHB, DLAT, DLD</i>
Biotinidase Deficiency	<i>BTBD</i>
Thiamine Deficiency	<i>TPK1, SLC19A3</i>
Lipoic acid	<i>LIPT1, LIAS, BOLA3</i>
Amino acid	<i>HIBCH, ECHS1</i>
Coenzyme Q10 Deficiency	<i>PDSS2, COQ9</i>

Таблица 2. Ядрени гени участващи в други митохондриални функции, причиняващи болест на Leigh и болест подобна на Leigh¹

Mitochondrial function	Associated nuclear genes
Mitochondrial DNA maintenance	<i>FBXL4, POLG, POLG2, SUCLA2, SUCLG1, TWNK, SLC25A4, MPV17</i>
Mitochondrial translation	<i>GTPBP3, TRMU, EARS2, FARS2, IARS2, GFM1, GFM2, LRPPRC, TACO1, MTFMT, C12orf65, MRPS34, MRPS39 (PTCD3), NARS2, TSFM</i>
Mitochondrial dynamics	<i>SLC25A46, DNM1L, MFN2, RRM2B</i>
Mitochondrial material import/export	<i>SLC25A19</i>
Membrane phosphocomponents	<i>SERAC1</i>
Sulfur dioxygenase	<i>ETHE1</i>
AAA oligomeric +/- ATPase	<i>CLPB, SPG7</i>
RNA import	<i>PNPT1</i>
RNA-specific adenosine deaminase	<i>ADAR, RNASEH1</i>
Nuclear translocation system	<i>RANBP2</i>
Nuclear pore complex	<i>NUP62</i>
Manganese transportation	<i>SLC39A8</i>

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система

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

1. Schubert MB, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):1–14. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-1297-9>
2. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(3):257–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772060/>

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Алгоритъмът за диагностициране на болестта на Leigh е както следва¹:

1. Медицинска история (анамнеза)

- Кръвнородстен брак, подобни случаи в семейството, повтарящи се спонтанни аборти.
- Начало на заболяването/неврологично влошаване след период на метаболитен стрес (напр. инфекция, продължително гладуване, операция и др.).
- Психомоторна регресия/загуба на придобити умения.
- Изключване на диференциални диагнози (перинатална асфиксия, керниктер, интоксикация с въглероден оксид или метанол, тиамин дефицит, болест на Уилсън, чувствителна към биотин болест на базалните ганглии, енцефалит и др.).

2. Физикален преглед

- Симптоми, предполагащи дисфункция на базалните ганглии и/или мозъчния ствол (дистония, нистагъм, вегетативна дисфункция и др.).
- Специфични находки (сензореврална глухота, хипертрихоза и др.).

3. Лабораторни параметри

- Лактатна ацидоза/ацидемия.
- Плазмени аминокиселини (хипераланинемия).
- Органични киселини в урината (пируват, лактат, междинни продукти от цикъла на лимонена киселина (Citric acid), 3-метилглутаконова киселина, етилмалонова киселина)
- Ацилкарнитини.
- Общ лабораторен панел (чернодробни/бъбречни показатели, креатинин киназа, амоняк и др.).

4. ЯМР/магнитен резонанс със спектроскопия (MRS)

- Симетрични лезии, предполагащи синдром на Leigh (базални ганглии, мозъчен ствол)
- Пик на лактата в MRS

5. Оценка на находките и първичен генетичен анализ

- Генно секвениране, ако съвкупността от находки предполага специфичен генетичен дефект (напр. *SUCLA2*, *SERAC1*, *SURF1*).

6. Култивиране на фибробласти и/или мускулна биопсия

- Критична оценка на симптомите и резултатите от параклиничните изследвания. Достатъчно силни доказателства за инвазивна процедура?
- Продължаване само с кожна биопсия: кърмачета на възраст под 3 месеца със съмнение за дефицит на пируватдеhidрогеназен комплекс, затруднения при анестезия/критично клинично състояние.
- Продължаване с кожна биопсия и мускулна биопсия: в неясни случаи на пациенти за предпочитане на възраст над 3 месеца; подозрения за мутации на митохондриална ДНК.

7. Повторна оценка на находките и генетична диагностика

- Скрининг на митохондриална ДНК, ако дефектът на оксидативно фосфорилиране (OXPHOS) изглежда тъканно специфичен; *POLG* генните мутации трябва да бъдат

взети предвид.

- Скрининг на кандидат-ядрени гени, ако дефектът на OXPHOS изглежда повсеместен.
- При неясни случаи трябва да се има предвид цялостното секвениране на екзома или генома.

Към настоящия момент в световен мащаб технологиите за секвениране от ново поколение са масово достъпни и са се наложили като златен стандарт при диагностицирането на редки заболявания, какъвто е и случая с болестта на Leigh^{2,3}.

Що се отнася до диференциалната диагноза има няколко заболявания, които наподобяват болестта на Leigh¹. При начало на заболяването в неонаталния период е важна диференциалната диагноза с перинатална асфиксия. Лезии двустранно централно в сивото вещество на базалните ганглии, както в таламуса, свързани с двигателни увреждания, са възможни следствия на тази патология. Ако тежката неонатална хипербилирубинемия остане нелекувана, тя може да причини керниктер, състояние, при което билирубинът се натрупва в базалните ганглии и причинява необратими мозъчни увреждания. В днешно време това състояние рядко се среща в развитите страни, тъй като хипербилирубинемията може да бъде ефективно лекувана чрез фототерапия или обменни трансфузии.

Енцефалопатията на Wernicke (WE) е често недиагностицирано заболяване, причинено от недостиг на тиамин, което в еднаква степен засяга деца и възрастни. Симетрични лезии се наблюдават на ЯМР в няколко зони на ЦНС, включително в мамиларните тела и таламуса. Засягането на базалните ганглии и путамена основно се наблюдават при педиатрични случаи на WE. Типични симптоми са атаксия, общо чувство на обърканост и офталмоплегия. Прилагането на тиамин води до незабавно подобрене на неврологичните симптоми.

Други метаболитни нарушения, особено органични ацидурии могат да доведат до симетрични находки в базалните ганглии. Това включва метилмалонова ацидемия, пропионова ацидемия и глутарова ацидемия тип I. Тяхната проява обикновено е през първата година от живота. Анализ на кръв, урина и цереброспинална течност могат да разграничат тези състояния от митохондриалните заболявания. Болести на натрупване на желязо или мед в мозъка, като болестта на Уилсън или *PANK2* и *PKAN* мутации, също могат да имитират болест на Leigh и трябва да бъдат изключени.

Отравянето с метанол може да причини симетрична некроза на путамината, както и дифузни промени в бялото вещество и субарахноиден кръвоизлив. Други токсични причини за симетрични лезии на базалните ганглии включват отравяне с въглероден оксид и цианид.

Болестта на базалните ганглии, реагираща на биотин (BBGD) е автозомно рецесивно заболяване, причинено от мутации в гена *SLC19A3*, който кодира транспортер на тиамин. Ако не се лекува, може да доведе до тежки неврологични увреждания и смърт. Характеристиките на ЯМР находката включват симетрични двустранни лезии в каудалното ядро и путамена, както и региони на кората и мозъчния ствол. Може напълно да имитира Leigh и е изключително трудно да се разграничи от митохондриалните нарушения. Лечението с биотин и тиамин може да доведе до забележително клинично и радиологично подобрене и трябва да се извършва при всеки пациент със съмнение за болест на Leigh.

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):257–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772060/>
2. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse HF, Hwu WL, et al. Management of Leigh syndrome: Current status and new insights. *Clin Genet*. 2018;93(6):1131–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905387/>
3. Lim AZ, Ng YS, Blain A, Jiminez-Moreno C, Alston CL, Nesbitt V, et al. Natural History of Leigh Syndrome: A Study of Disease Burden and Progression. *Ann Neurol* [Internet]. 2022;91(1):117–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716721/>

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за лечение на заболяването

Първопричината, т.е. генният дефект, е към днешна дата нелечима¹. Поради широката вариация на фенотипните прояви при митохондриите заболявания и в частност при болестта на Leigh, ранно идентифициране и скрининг за лечими аспекти са необходими. Ако е възможно, пациентът трябва да бъде насочен към специализиран митохондриален център за първоначална диагностика и координация на изследването и лечението.

Въпреки липсата на специфично лечение в литературата има доказателства за добър ефект и забавяне на прогресирането на болестта, чрез субстанции, които:

- Подпомагат метаболитните пътища на петте комплекса от респираторната верига.
- Имат доказани антиоксидантни свойства, а някои от тях са специфично насочени към митохондриите.
- Имат противовъзпалително действие, което облекчава ефектите на настъпващата поради заболяването клетъчна глиоза и вакуолизация.

Неизчерпателен списък на такива субстанции включва:

- Тиамин^{1,2,4,6}
- Биотин^{1,2,4,6}
- Рибофлавин^{2,4,6}
- Коензим Q10^{1,2,4,6,8}
- Idebenone (дериват на коензим Q10)^{1,2,4}
- MitoQ^{2,8} – дериват на коензим Q10, силен антиоксидант таргетиращ митохондриите
- EPI-743 (все още експериментално)^{1,2,4,8} – счита се, че е около 1000x по-потентен от Idebenone
- N-acetyl-cysteine^{1,8}
- Генна заместителна терапия^{1,4,8} – внасяне на здрав ген с аденовирус. Скоро започват клинични изпитвания за пациенти с мутация в ген *SURF1*⁷. В бъдеще се очакват разработки и за други често срещани мутации при болестта на Leigh.
- L-carnitine^{2,4,6,8}
- Витамин Е^{2,4}
- Витамин Д²

- L-arginine ^{2,6}
- L-citruline ²
- Фолинова киселина ⁶
- Алфа-липоева киселина ^{1,8}
- Креатин ^{6,8}
- NADH ⁸
- Dichlore Acetate ^{1,2,4,6,8}

Епилепсията е честа проява от болестта. Прилагат се стандартните препарати, като задължително се избягва приложението на натриев валпроат, фенобарбитал и фенитоин, поради тяхното прохибитивно действие върху електрон транспортната верига ^{2,3}. Кетогенна диета също се прилага в този контекст, но ефективността ѝ все още не еднозначно доказана.

При много от децата със синдром на Leigh се налагат хирургични интервенции и анестезия. Макар и много различни анестетици да са били използвани успешно при тези пациенти, сериозни, неочаквани усложнения са възникнали по време и след излагане на анестетик. Това води до широко разпространеното мнение сред анестезиолозите, че митохондриалните пациенти са с повишено ниво на риск от стреса след операция и анестезия. Дефекти във функцията на митохондриалната електрон транспортна верига могат да доведат до свръхчувствителност към инхалаторни анестетици при деца. Опитът от приложението на такива препарати е синтезиран в няколко публикации ^{3,5,6}.

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Schubert MB, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. Orphanet J Rare Dis 2020;15(1):1–14. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-1297-9>
2. Lehmann D, McFarland R. Overview of Approaches to Mitochondrial Disease Therapy: 2018;6:232640981775296. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409817752960>
3. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the mitochondrial medicine society. Genet Med. 2017;19(12):1–18. <http://www.gimjournal.org/article/S1098360021047663/fulltext>
4. 1. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse HF, Hwu WL, et al. Management of Leigh syndrome: Current status and new insights. Clin Genet. 2018;93(6):1131–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905387/>
5. Hsieh VC, Krane EJ, Morgan PG. Mitochondrial Disease and Anesthesia: 2017 May 9 [cited 2022;5:232640981770777. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409817707770>
6. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Practice patterns of

mitochondrial disease physicians in North America. Part 2: treatment, care and management. Mitochondrion. 2013;13(6):681–7.

7. Ling Q, Rioux M, Hu Y, Lee MJ, Gray SJ. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene replacement therapy for SURF1-related Leigh syndrome. Mol Ther - Methods Clin Dev. 2021;23:158–68.
8. Weissig V. Drug Development for the Therapy of Mitochondrial Diseases. Trends Mol Med. 2020;26(1):40–57. <http://www.cell.com/article/S1471491419302382/fulltext>

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Статистически данни за прогнозната продължителност на живота вече беше представена в раздел „Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз“ на настоящото заявление.

Митохондриалните болести, в т.ч. болестта на Leigh, имат мултисистемни прояви, което обуславя необходимостта от задълбочена и мултидисциплинарна медицинска грижа в процеса на проследяване^{1,2}. Консенсусът¹, издаден от Mitochondrial Medicine Society дава следните насоки за видовете изследвания и тяхната честота:

Таблица 3. Консенсус за видовете изследвания и тяхната честота¹

Изследване	При диагностиране	На интервал от 1-2 години	При необходимост	Коментари
Аудиологично изследване	X	X		
Кардиология:				
Кръвно налягане	X	X		
Ехокардиограма	X	X		Ехокардиограмата може да се прави и по-рядко при пациенти с нисък риск, след няколкогодишно наблюдение
ЕКГ	X	X		
Холтер			X	Холтер запис в зависимост от основната диагноза и риска от сърдечен блокаж; до всеки 3-6 месеца за нарушения, свързани с висок риск от аритмии, при пациенти с делеция на мДНК
ЯМР на сърце			X	
Ендокринология:				Ендокринният скрийнинг силно се препоръчва при пациенти с мДНК делеции
Основни показатели	X	X		
Ca, Mg, phosphate	X	X		
Cortisol-АСТН-aldosterone-renin			X	
Ca и phosphate в урина	X	X		
Гонадотропини			X	
Хемоглобин А1с	X	X		
Паратиронден хормон	X		X	
TSH, FT3, FT4	X	X		
Витамин Д	X	X		
Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия			X	Прилага се при необичайни фрактури
Гастроентерология:				
Амилаза-липаза			X	
Трансаминаза	X	X		
Фекална еластаза			X	

Изследване	При диагностициране	На интервал от 1-2 години	При необходимост	Коментари
Оценка на гълтателния рефлекс			X	
Растеж и антропометрични параметри	X	X		Препоръчва се при всяко посещение
Хематология:				По-рутинно при тези с висок риск или симптоматична дисфункция на костния мозък
ПКК с диф. Броене	X		X	
Желязо и съпътстващи параметри, вкл. феритин			X	
Имунология			X	При хронични инфекции
Неврология:				
Оценка на развитието и когнитивните функции	X	X		Клинична оценка или невропсихологични тестове; тестване се препоръчва при регресия
ЕЕГ			X	
Офталмология:				
Преглед	X	X		
Електроретинограма			X	
Оптична кохерентна томография			X	
Психиатрия:				
Скрининг за нарушения настроението и безпокойство	X	X		
Пулмология:				
Дихателна функция			X	Особено при миопатия, ако е неамбулаторна или с дисфункция на мозъчния ствол
Полисомнограма			X	
Нефрология:				
Пълен метаболитен панел с Mg и phosphate	X	X		
Албумин/кретин в урина	X	X		

Препоръчват се следните периодични (на 1-2 години) или при необходимост консултации със специалисти^{1,2}:

- Аудиолог
- Кариолог
- Ендокринолог
- УНГ
- Гастроентеролог
- Генетик
- Хематолог
- Имунолог
- Нефролог
- Невролог
- Офталмолог
- Ортопед
- Плаиативна грижа
- Физиотерапевт
- Психиатър
- Психолог (вкл. семейно консултиране)
- Пулмолог
- Социален работник
- Оценка на съня
- Терапевтични услуги, като физиотерапия, логопедия и трудотерапия

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: A consensus statement from the mitochondrial medicine society. *Genet Med.* 2017;19(12):1–18. <http://www.gimjournal.org/article/S1098360021047663/fulltext>
2. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Practice patterns of mitochondrial disease physicians in North America. Part 2: treatment, care and management. *Mitochondrion.* 2013;13(6):681–7.

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Болестта на Leigh има сходни характеристики както останалите митохондриални болести¹. Поради тази причина препоръките в тази насока са аналогични.

Многобройни проучвания на животински модели и хора с различни митохондриални миопатии (кодирани както от nDNA, така и от mtDNA) демонстрират ползите от упражненията за издръжливост при митохондриално заболяване^{1,2}. Проучванията за ефекта от тренировки за издръжливост при митохондриални пациенти показват повишена митохондриална биогенеза, антиоксидантна ензимна активност, мускулна митохондриална ензимна активност, максимално поглъщане на кислород и повишена периферна мускулна сила. Други открития включват подобрени клинични симптоми и намаляване на нивата на лактат в кръвта в покой и след тренировка. Констатациите се запазват във времето.

Повечето проучвания не съобщават за вредни ефекти при пациенти с митохондриална миопатия от бавно ускорено упражнение, било то за съпротивление или издръжливост. По-специално, няма съобщения за повишени нива на креатин киназа, отрицателно хетероплазмено изместване или повишени мускулно-скелетни наранявания при митохондриални пациенти по време на контролирани прогресивни упражнения, насочени към физиологична адаптация.

Консенсусът, публикуван от Mitochondrial Medicine Society, препоръчва²:

1. Индуцираната от упражнения митохондриална биогенеза е подходяща цел за подобряване на функцията при пациенти с митохондриално заболяване.
2. Упражненията за издръжливост могат да увеличат активността на митохондриалните ензими в мускулите и оценките за качество на живот и могат да намалят енергийните разходи

за дейности от ежедневиия живот. Упражненията за резистентност могат да увеличат мускулната сила и набирането на сателитни клетки в мускулните влакна при митохондриални пациенти.

3. Комбинацията от прогресивно и съпротивително упражнение е оптимална за пациенти с митохондриално заболяване и се смята за безопасна, когато се прилага по контролиран, прогресивен начин с обучение, започващо с ниска интензивност и продължителност.

4. Пациентите с митохондриални болести трябва да преминават сърдечен скрининг преди започване на тренировъчна програма.

5. Непоносимостта към упражненията е явление при пациенти с митохондриално заболяване, но декондиционираният митохондриален пациент трябва да бъде насърчаван да се упражнява. Лекарите трябва да насърчават спазването на програмите за упражнения за митохондриални пациенти.

6. Доказано е, че високоинтензивните интервални тренировки предизвикват подобна митохондриална адаптация в сравнение с упражненията за издръжливост при здрави възрастни и диабетици, но ефективността и безопасността не са достатъчно проучени при пациенти с митохондриално заболяване.

Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse HF, Hwu WL, et al. Management of Leigh syndrome: Current status and new insights. Clin Genet. 2018;93(6):1131–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905387/>
2. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 2015;17(9):689–701. <https://www.nature.com/articles/gim2014177>
- 3.

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

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

Като възможни причини за Leigh синдром могат да бъдат мутации както в митохондриалната, така и в ядрената ДНК¹. Следователно е важно е да се определи дали дефектът е унаследен автозомно, Х-свързано или по майчина линия за да може да се проведе адекватно генетично

консултиране. Ако майката вече е загубила дете от болестта или е известно, че е носител на мутация в мтДНК, при нея трябва да се направят допълнителни изследвания. Пренаталната диагноза е осъществима, при известни мутации. Целта е да се предостави оценка на риска за плода за развитие на заболяване антенатално. Трябва да се определи процента хетероплазмия на мтДНК при майката, чрез изследване на проба от кръв и урина и на плода чрез изследване на биопсия на хорионни вѐси (CVB) или амниоцентеза^{3,4}. Приемайки нивата на патогенност над 60%, в много случаи не е възможно да се гарантира, че потомството ще бъде здраво, като се имат предвид възможните промени в тези числа до раждането. Един вариант, който има стабилни нива на мутационно натоварване през целия период на бременността и в повечето засегнати тъкани, включително кръвта, е m.8993T>G/C, което благоприятства правилната диагноза и консултиране по време на бременност. Като се има предвид, че мутантният товар може да се промени по време на бременност и да варира от тъкан до тъкан, се препоръчва повишено внимание при консултирането. Ако е отрицателен, няма индикация за прекъсване на бременността. Ако е под 10% или над 90%, генетичното консултиране може да бъде лесно. Между тези стойности определянето на прогнозата е несигурно. По отношение на автозомно-рецесивното унаследяване, наличието на патогенни варианти в двата алела означава сигурно засегнат плод. Окончателното решение след генетична консултация се взема от семейството.

Предаването на митохондриално заболяване зависи от дела на мутиралата мтДНК, носена от яйцеклетката на засегнатата майка². Хомоплазмените мутации ще се предават на всяко дете в хомоплазмено състояние. Но при жени с хетероплазмени мутационни натоварвания, нивото, предавано на децата им, е по-трудно да се предвиди. Това се дължи на така наречения bottleneck ефект⁵. Единствените методи за избягване на предаването на мутирала мтДНК са тези, които зависят от даряването на яйцеклетки, включително митохондриално дарение, където остава малък риск от пренасяне на мутация. Други методи като PGD са процедури за намаляване на риска и е малко вероятно да предотвратят напълно предаването на мутиралата мтДНК.

Предимплантационна генетична диагностика и/или пренатална диагностика се предлагат на жени, които имат хетероплазмени мутации на мДНК, но се стремят да използват собствените си яйцеклетки, за да имат бебе, и жени с митохондриално заболяване поради ядрена мутация². Предимплантационна генетична диагностика може да се предложи като част от цикъл на *in vitro* оплождане (IVF) преди бременността. Пренаталната диагностика се извършва чрез проба от хорионни вѐси през 11-12 гестационна седмица или амниоцентеза на 15-17 гестационна седмица. Тези техники не са подходящи за жени с хомоплазмени мутации.

Даряването на митохондриите е нов подход за предотвратяване на предаването на мутирала мтДНК от майка на дете². Пронуклеусите, съдържащи яДНК на двамата родители, се отстраняват от оплодената яйцеклетка и се поставят в донорска яйцеклетка, съдържаща здрава мтДНК от която пронуклеусът е предварително отстранен, техника, известна като пронуклеарен трансфер. Като алтернатива, тази техника за IVF може да се извърши преди оплождането, като се използва трансфер на вретено от майката и това може да е етично приемливо за някои двойки^{6,7}.

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Schubert MB, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–14. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-1297-9>
2. Lehmann D, McFarland R. Overview of Approaches to Mitochondrial Disease Therapy: 2018;6:232640981775296. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2326409817752960>
3. White SL, Collins VR, Wolfe R, Cleary MA, Shanske S, DiMauro S, et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis for the mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993. *Am J Hum Genet.* 1999;65(2):474–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10417290/>
4. Steffann J, Gigarel N, Corcos J, Bonnière M, Encha-Razavi F, Sinico M, et al. Stability of the m.8993T->G mtDNA mutation load during human embryofetal development has implications for the feasibility of prenatal diagnosis in NARP syndrome. *J Med Genet.* 2007;44(10):664–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17545557/>
5. Zhang H, Burr SP, Chinnery PF. The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond. *Essays Biochem.* 2018;225–34. [/essaysbiochem/article/62/3/225/78534/The-mitochondrial-DNA-genetic-bottleneck](https://essaysbiochem/article/62/3/225/78534/The-mitochondrial-DNA-genetic-bottleneck)
6. Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(4):361–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385334/>
7. Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, Cree LM, et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature.* 2010;465(7294):82–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393463/>

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации

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

Личните лекари да бъдат запознати с типичните клинични прояви на заболяването, за да могат своевременно да насочват пациентите към специалисти за по-нататъшно провеждане на необходимите изследвания и диагностициране. Генетичните изследвания да се покриват от НЗОК, тъй като те са ключови за поставяне на правилната диагноза.

Медицинското обслужване да включва предписване от медицинските специалисти на:

- медикаментозно лечение с добавки, които стимулират енергийния метаболизъм и отстраняването на свободните радикали, посочени по-горе в частта относно алгоритъма за лечение на заболяването. Тези добавки да се покриват от НЗОК, тъй като са изключително важни като поддържаща терапия на пациентите и се приемат ежедневно;
- физиотерапия, тъй като е доказана нейната полза за стимулиране на работата на митохондриите; препоръчително е тази физиотерапия да бъде провеждана по възможност всеки ден, поради което е важно да се покрива от НЗОК
- консултация (вкл. семейна) с психолог, тъй като справянето с множеството проявления на заболяването и засягането на различни системи и органи, изисква регулярна подкрепа от специалисти психолози; за пациентите, посещаващи

образователни институции е важна работата с психолозите в тези институции – не само за самия пациент, но и с останалите деца/ученици, които следва да бъдат възпитавани в приемане и подкрепа на пациентите; консултациите с психолог са от изключително значение за цялостното състояние на пациентите и затова следва да се покриват от НЗОК

- консултация с диетолог, тъй като голяма част от пациентите имат стомашно-чревни проблеми и понякога е необходима изготвяне и спазване на специална диета; правилното и регулярно хранене за тези пациенти е от критично значение и затова подобни консултации следва да се покриват от НЗОК
- консултация със специалист по проблеми на съня, тъй като голяма част от пациентите се сблъскват с такива, а пълноценния сън е изключително важен предвид цялостните проблеми с производството на енергия при пациентите; подобни консултации и терапия следва да се покриват от НЗОК
- консултация с логопед, тъй като поради отслабената мускулатура голяма част от пациентите имат нарушенията на речта и езика, гласови нарушения, нарушенията в гълтането (дисфагия); подобни консултации и терапия следва да се покриват от НЗОК
- други според специфичните нужди на пациента

Препоръчително е изграждане на експертен център с мултидисциплинарен екип, тъй като митохондриалните болести са комплексни и засягат множество органи и системи.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

До момента са известни два доказани случая на болестта на Leigh.

Пациент 1

Момиче на 5 години, носител на мутация $m.8993T>G$ в ген *MT-ATP6*. Детето е родено от патологична бременност (кървене във втори триместър), по естествен път. До около 5 месеца е с нормално психо-моторно развитие, след което родителите забелязват регрес – лош контрол на главата, спира да се обръща, изчезват плач и усмивки. Консултирана е от невролог и е започната рехабилитация с малко подобрение. Рехабилитацията включва Войта, конвенционални упражнения и масажи. В следствие симптомите се влошават и детето бива прието в СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“ през май 2018 г. Изключват се болест на Krabbe, метахроматична левкоцистоза, Направените MLPA и биохимични изследвания са нормални. Открит е дефицит на вит. B12 и е започната суплементация. Наблюдава се леко подобрение. ЯМР при престоя в болницата е отложен поради настинка.

След като се прибира вкъщи, състоянието ѝ отново се влошава. Приета е УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. Установява се хипотония, липса на въртене, апатия и хипорефлексия. ЯМР показва находки типични за болест на Leigh. Измерени са нормално количество амоняк, лактат 4.1 mmol/l. Направеният метаболитен анализ разкрива повишени нива на сукцинат и

фумарат. След излизане от упойката за ЯМР, започват да се проявяват инфантилни спазми, за което ѝ е назначен натриев валпроат. Взети са кръвни проби от детето и двамата родители, които са изпратени за цялостно екзомно секвениране от ново поколение.

Веднага след това е насочена към СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“ в гр. София, където е проведена терапия със Синактен, която успешно прекратява пристъпите още в рамките на първите дни от приложението. Антиконвулсантната терапия продължава с леветирацетам. По време на престоя получава пристъп на хипервентилация и влошаване на общото състояние. Започва се лечение с вит. В1, коензим Q10 и L-carnitine, при което състоянието ѝ се подобрява, както и киселинно-алкалния статус. Няколко дни след изписването се появява тремор на устните и езика. Добавен е и клоназепам, при което всички пристъпи окончателно изчезват.

Резултатите от екзомното секвениране показват наличие на добре известен патогенен вариант – причинител на Leigh синдром, в *MT-ATP6*, m.8993T>G, в ниво на хетероплазмия 97%. Мутацията е налична у майката с хетероплазмени нива около 3%. Огромното разминаване в хетероплазмените нива на детето и майката се обясняват с bottleneck ефект¹.

С течение на времето митохондриалният коктейл от хранителни добавки е разширен значително на база научни публикации, в които в предклинични или клинични изпитвания има доказателства за положителен ефект при синдрома на Leigh или при митохондриални болести като цяло. Текущият списък е както следва (при тегло 18 кг):

Дата на промяна:	18.1.2022	
B1	300	mg/day
B2	150	mg/day
NADH	10	mg/day
B7	10	mg/day
L-methyl folate		
Folinic acid	15	mg/day
B12		
Uridine monophosphate	300	mg/day
Alpha-lipoic acid	50	mg/day
Mito Q	2	caps
L-Arginine		
L-citrulline	500	mg/day
Vitamin E	200	13 drops i.u.
PQQ	10	mg/day
N-Acetyl Cysteine	1200	mg/day
Taurine		
L-carnitine		
Acetyl-L-carnitine	425	mg/day
Lithium Orotate		
Tetrahydro-Curcuminoids		mg/day
Molibdenum		mcg/day
Piperine / bioperine		mg
gynko biloba		mg
Рибено масло	340	mg/day
Quercetin	500	mg/day

Някои от суплементите се дават и спират периодично. Назначеният коктейл дава много добри резултати, като от периода на диагностициране (1 г.) до момента (сега е на 4.5 години) детето показва значителен напредък, който се изразява в забавяне на регреса на болестта и почти пълна липса на декомпенсация по време на инфекции, като не се наблюдават промени в кръвно-газовия анализ и съществено повишаване на лактата.

Едновременно с това, по 3-4 пъти годишно детето посещава интензивна и комплексна

рехабилитационна програма в Словакия, с двуседмична продължителност – физиотерапия, стимулиращи и релаксиращи масажи, логопед, интегративна терапия и др.

Към момента липсват думи; издава отделни звуци; има значително подобрение в емоционалния статус и неговото изразяване; плачът като способност почти е възвратен, заедно с реакцията на болка; може да седи, пълзи и да се изправя, и придвижва с опора на ръцете; опората на таза е все още слаба; финната моторика изостава; в интелектуално отношение също изостава значително; зрение и слух – незасегнати от болестта. След двугодишен период с пълно отсъствие на пристъпи, в края на 2020 година антиепилептичните медикаменти са спрени.

Наблюдаващите лекари са:

- Д-р Димитър Стаматов, д.м. – Клиника по неврология, СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“, София
- Доц. д-р Даниела Авджиева, д.м. – Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“, София

Пациент 2^{2,3}

Момиченце с първа проява на заболяването – изоставане в растежа на 6 м. възраст. Около 1 година се появява хипертрихоза. За първи път е хоспитализирано в Клинична генетика на 2г.4м. От прегледа освен споменатите вече симптоми се установява и задръжка в моторното развитие, хипотония и атаксия. От параклиничните изследвания: леко повишен лактат; ЯМР – симетрични двустранни хиперинтенсни лезии в нуклеи дентати, мезенцефалните ядра, перидукталния паренхим и медула облонгата; ензимен анализ в мускулен биоптат – понижена активност на комплекс IV от дихателната верига, ДНК анализ – два патогенни варианта в *SURF1* гена. Детето почина на 3 г. възраст след влошаване на състоянието в хода на вирусна инфекция.

Библиография:

1. Zhang H, Burr SP, Chinnery PF. The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond. *Essays Biochem.* 2018;62(3):225–34. [/essaysbiochem/article/62/3/225/78534/The-mitochondrial-DNA-genetic-bottleneck](#)
2. Tincheva R, E.Ostergaard, F.Wibrand, M.Schwartz, I.Bradinova, D.Avdjieva A case with Leigh syndrome and SURF1 gene mutation. *Eur.J.Hum.Genet.*,12, (suppl.1), 2004
3. Тинчева Р.,Е.Остергаард, Ф.Вибранд, М.Швартц, Д.Авджиева, С.Михайлова, И.Брадинова, Нисък ръст, хипертрихоза, атаксия и нормален интелект- Leigh синдром., *Педиатрия*, 2/2004, 41-43

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Тук може да се представи публикуван случай на пациент.