

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
<b>Миастения гравис; G 70.0</b> СИНОНИМИ: Автоимунна миастения, Придобита миастения, Болест на Ерб – Голдфлам. Заболяването се характеризира с болестна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, която флукутира и включва променливи комбинации от очни, булбарни, мускули на крайниците и дихателни мускули.
Определение на заболяването
Миастения гравис (МГ) е автоимунно заболяване, причинено от антитела против ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други AChR-свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Характеризира се с болестна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, поради нарушено предаване на нервните импулси на нивото на нервно-мускулния синапс. Миастенната криза е най-тежката клинична проява на заболяването МГ и се дефинира като развитие на дихателна недостатъчност и необходимост от неинвазивна или инвазивна вентилация. Лечението на МГ е според клиничната форма и най-общо е симптоматично, имуномодулиращо и имunosупресивно.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
<b>G70.0</b>
Код на заболяването по <b>Orpha code</b>
<b>ORPHA:589</b>
Епидемиологични данни за заболяването в Република България

В отговор на заявление за достъп до обществена информация са получени данни от НЗОК за броя здравноосигурени лица (ЗОЛ) в България, диагностицирани с МГ (код по МКБ-10 – G70.0) и чието лечение се заплаща с публични средства и за 2019 г. той е 1 283 лица в системата на извънболничната помощ. Съгласно Националния статистически институт (НСИ), броят на населението на България към 31 декември 2019 е 6 951 482 души. Това означава болестност от 1.85 на 10 000 души (95% CI 1.75 – 1.95 на 10 000 души). Данните на НЗОК за разпределението по пол са следните – 791 (61.7 %) жени спрямо 492 (38.3%) мъже. Съотношението жени към мъже е съответно 1.6 към 1. Разпределението по възраст показва 1 234 (96.2%, 95% CI 95.0% – 97.1%) пациенти над 18-годишна възраст. Тези данни от НЗОК отразяват реално само пациентите, получаващи лечение към съответния момент. Съответно нелекуваните, непроследяваните, както и недиагностицираните случаи остават извън тези официални данни. (1).

За 2020 г. в отговор на заявление за достъп до обществена информация получените данни от НЗОК за броя здравноосигурени лица (ЗОЛ) в България, диагностицирани с МГ (код по МКБ-10 – G70.0) и чието лечение се заплаща с публични средства е 1 472 лица в системата на извънболничната помощ. (2)

Съгласно Националния статистически институт (НСИ), броят на населението на България към 31 декември 2020 г. е 6 916 548 души. Макар болестността съобразно тези данни е по-висока, тя не надминава 2.2 на 10 000 души.

По данни на Националния център по обществено здраве и анализи, предоставени за конкретна научна разработка броя на изписаните и починалите по МКБ G70, разпределени по пол за година, както и изчислената честота в промили за периода 2005-2014 г. в България са следните: хоспитализирани по МКБ G.70 в България са 282 за 2005 г. и бележат плавен ръст на 400 души към 2014г. Това представлява 3,6 на 100 000 души за 2005г. и 5,5 на 100 000 души за 2014г. Съотношението жени:мъже към 2014 година е 2:1, а изчислено в промили е равно на 4 ‰ за мъжете и 7 ‰ за жените. Средно починалите за година са 7 на 100 000, като изключение прави 2014г. с 19 починали. Изчислена в промили общата смъртност е 0,096 ‰ (изкл. за 2014г е 0,27 ‰), също два пъти повече за сметка на женския пол. По данни на НЗОК предоставени за 2015г. делът на хоспитализациите в страната с тежката форма на заболяването – миастенна криза е 12%. (3)

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

1. Иванов З, Стефанов Г, Искров Г, Стефанов Р. Епидемиология на миастения гравис. Редки болести и лекарства сираци 2020;11(4):24-31
2. Отговор на заявление за достъп до обществена информация от НЗОК за броя здравноосигурени лица (ЗОЛ) в България, диагностицирани с МГ (код по МКБ-10 – G70.0)
3. Автореферат от дисертация „Миастенни кризи- диагностика, мониториране и съвременни терапевтични подходи“, В. Денева, МУ- София, 2017

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

МГ има болестност 1/5000 и заболяемост от 1/250 000 до 1/33 000 в Европа. МГ засяга еднакво мъже и жени, като преди 40-годишна възраст преобладават пациентите от женски пол, а след 50-годишна възраст се наблюдава постепенно изравняване (1). МГ, отключена в зряла възраст, представлява 85-90% от случаите на МГ в Европа и Америка. Съотношението мъже – жени е 1 към 3 преди 40-годишна възраст, изравнява се за популацията между 40 и 50 години и достига до съотношение 1.5 към 1 за по-възрастната популация. При около 15% от пациентите с очни симптоми не се стига до генерализиране на заболяването. При около 20% от пациентите може да възникне миастенна криза. Развитие на тимом се наблюдава при 10-15% от случаите. Прогнозата за естествения ход на тази форма на МГ е постепенно подобряване, но редки тежки случаи могат да бъдат животозастрашаващи. Общата прогноза при лечение е благоприятна (2)

В публикация на данни от клиничен регистър към национален център за диагностика и лечение на МГ в Словакия се установява болестност от 24.75 / 100 000 на 31 декември 2015 г. като са обхванати 2074 пациенти, 892 са мъже (43.0%) и 1193 са жени (57.0%). Средната възраст при настъпване се измества от 35,8 години през 1977-1989 г. на 60,0 години през -2010-2015 г. Заболеваемостта се е увеличила от 0,36/100 000 през 1977-1989 г. на 1,74/100 000 през 2010-2015 г. Максимално увеличение на заболяемостта от МГ е регистрирано сред възрастните хора ( $\geq 50$  години), особено в групата пациенти на възраст 70-79 години (0,34/100 000 през 1977-1989 г.  $\rightarrow$  7,10/100 000 през 2010-2015 г.) и 80- 89 години (0,00/100 000 през 1977-1989 г.  $\rightarrow$  5,31/100 000 през 2010-2015 г.). Средната смъртност от МГ е 0,27/100 000. (3). Според проучване публикувано през 2021 в Полша на 1 януари 2019 г. 8 702 пациенти с МГ са били на симптоматично лечение (съотношение жени: мъже: 1,65: 1). Заболеваемостта на МГ е 2,36/100 000. Средната възраст на инцидентите през 2018 г. е 61,37 години, 59,17 години за жените и 64,12 години за мъжете.

Заболеваемостта на МГ с ранно начало ( $< 50$  години) е 0,80/100 000 и 4,98/100 000 за МГ с късно начало (МГКН), като преобладават мъжете в МГКН. Болестността е 22,65/100 000. При жените се наблюдава постоянно увеличаване на заболяемостта на симптоматичен МГ от първото десетилетие на живота до 80-89 години. При мъжете нарастването на заболяемостта се появява през 6 -то десетилетие. Най -голямото разпространение се наблюдава във възрастовата група 80-89 години: 59,65/100 000 при жените и 96,25/100 000 при мъжете. (4)

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

1. Orphanet. Myasthenia gravis: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=667&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Myasthenia-gravis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Myasthenia-gravis&title=Myasthenia%20gravis&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=667&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Myasthenia-gravis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Myasthenia-gravis&title=Myasthenia%20gravis&search=Disease_Search_Simple)
2. Orphanet. Adult-onset myasthenia gravis. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=22629&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=myasthenia-gravis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Adult-onset-myasthenia-gravis&title=Adult-nset%20myasthenia%20gravis&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=22629&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=myasthenia-gravis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Adult-onset-myasthenia-gravis&title=Adult-nset%20myasthenia%20gravis&search=Disease_Search_Simple)
3. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, et al. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. Neuroepidemiology. 2018;50(3-4):153-159.
4. Sobieszczuk E, Napiórkowski Ł, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. Myasthenia Gravis in Poland: National. Neuroepidemiology 2021;55:62–69; DOI: 10.1159/000512973

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

Съобразно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето "Рядко заболяване" е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз. От данните представени по-горе смятаме, че Миастения гравис е рядко заболяване и в България, тъй като болестността е 1.85 на 10 000 души.

Макар болестността на МГ в Словакия, Полша и Европа за да варира, те остават в границите на 5 на 10 000 и МГ е класифицирана като рядко заболяване на територията на Европейския съюз.

## Критерии за диагностициране на заболяването

Диагнозата миастения гравис се базира на клиничните характеристики на заболяването, на специфични електромиографски, серологични и образни изследвания, както и на повлияването на симптомите от специфични медикаменти. Пациентите с МГ проявяват болестна уморемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, поради нарушено предаване на нервните импулси на нивото на нервно-мускулния синапс. Миастенната криза е клинична форма на заболяването, при която диагноза се развива дихателна недостатъчност и необходимост от неинвазивна или инвазивна вентилация. Миастенна криза настъпва при около 15-30% от болните с миастения. Етиологията на миастения гравис е свързана с влиянието на генетични и фактори на околната среда. Патогенезата е с автоимунна, при участие на тимусната жлеза. Нарушението на нервно-мускулното предаване е свързано със значителна редукция на количеството на ацетилхолиновите рецептори в постсинаптичната мембрана на нервно-мускулния синапс. Увреждането се дължи на антитяло-медиран и комплемент-зависим автоимунен отговор с продукцията на антитела.

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

1. „Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis“ И. Миланов, М. Миланова, Българска неврология, 2021
2. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., Verschuuren, J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, 2021, 19, 96, 3, 114-123
4. Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol. Sci.*, 2019, 40, 6, 1111-1124.
4. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G., Wiendl, H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J. Neurol.*, 2016, 263, 8, 1473-1494

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагнозата миастения гравис се базира на клиничните характеристики на заболяването, както на специфични електромиографски, серологични и образни изследвания, както и на отговора на повлияването на симптомите от специфични медикаменти.



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

1. „Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis“ И. Миланов, М. Миланова, Българска неврология, 2021

2. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., Verschuuren, J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, 2021, 19, 96, 3, 114-123

4. Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurol. Sci.*, 2019, 40, 6, 1111-1124.

4. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G., Wiendl, H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J. Neurol.*, 2016, 263, 8, 1473-1494

#### Алгоритми за лечение на заболяването

Въпреки че има широко разпространено съгласие относно използването на много медикаменти за лечение на миастения, няма международно приет стандарт за това. Тъй като myasthenia gravis е хетерогенно заболяване, не съществува най-добър терапевтичен подход за всички пациенти.

#### Алгоритъм за лечение на МГ

Алгоритъм за лечение на генерализирана myasthenia gravis

1. Започване на лечение с pyridostigmine
2. При пациенти с анти-AChR антитела и на възраст под 50 години да се обмисли тимектомия.
3. Ако симптомите не се овладеят с pyridostigmine се започва лечение с кортикостероиди.

4. Ако симптомите се възвърнат при намаляване на дозата на кортикостероидите на 7,5 – 10 mg/дневно (15-20 mg при алтернираща схема) или повече, се започва и имunosупресивно лечение.

Алгоритъм за лечение на очна myasthenia gravis

1. Започване на лечение с pyridostigmine

2. Ако симптомите не се овладеят с pyridostigmine се започва лечение с кортикостероиди.

3. Ако симптомите се възвърнат при намаляване на дозата на кортикостероидите на 7,5 – 10 mg/дневно (15-20 mg при алтернираща схема) или повече, се започва и имunosупресивно лечение.

4. При пациенти с анти-AChR антитела и очна форма на МГ, които не отговарят адекватно на лечение с pyridostigmine и които са с контраиндикации за имunosупресивно лечение или са рефрактерни на такова лечение или го отказват, може да се приложи тимектомия.

Имunosупресивното лечение се осъществява с различни медикаменти съобразно ефективността и страничните им ефекти и изборът е индивидуален за всеки пациент. Медикаменти с доказана ефективност са: Азатиоприн, Микофенолат мофетил, Циклоспирин, Такролимус, Циклофосфамид, Ритуксимаб, Екулизумаб. Всеки от тях има специфична схема за приложение за пациенти с миастения гравис с клинично и лабораторно проследяване на ефективността и страничните ефекти.

Тимектомия трябва да се приложи при почти всички пациенти с тимом. При тимусна хиперплазия се преценява според възрастта на изява на заболяването и серологичния профил на пациентите. Всички пациенти на които им предстои тимектомия трябва да имат стабилен контрол на миастенните симптоми, постигнат периперативно с правилно лечение.

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

1. „Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis“

И. Миланов, М. Миланова, Българска неврология, 2021

2. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., Verschuuren, J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology, 2021, 19, 96, 3, 114-123

3. Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol. Sci., 2019, 40, 6, 1111-1124.

4. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G., Wiendl, H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J. Neurol., 2016, 263, 8,

## Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на пациенти с миастения няма унифициран протокол и зависи от тежестта на клиничната картина и успеваемостта на терапията. Поради възможните бързи влошавания и резистентността на терапията при някои пациенти се налага често проследяване на кратки времеви интервали, включително седмични до стабилизиране на симптомите. В зависимост от прилаганата терапия и съпътстващи заболявания се провеждат регулярни лабораторни анализи и консултации с други специалисти като ендокринолози, гръдни хирурзи, гастроентеролози, офталмолози, физиотерапевти. Към момента у нас липсват официално разработени здравни платформи в доболничния сектор за проследяване и рехабилитация на пациентите с миастения гравис, основани на техните специфични здравни потребности.

Най - тежкото усложнение при миастения е миастенната криза, която е животозастрашаващо състояние и се среща 15-30%. (1, 2)

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

1. Henning R Stetefeld<sup>1</sup>, Michael Schroeter . Myasthenic crisis. Fortschr Neurol Psychiatr. 2018 May;86(5):301-307
2. Henning Stetefeld , Michael Schroeter . SOP myasthenic crisis. Neurol Res Pract. 2019 Jul 29;1:19.

## Алгоритми за рехабилитация на заболяването



Към момента липсват официални алгоритми за рехабилитация със специализирани физикални програми за пациенти със миастения гравис. Пациентите с МГ трябва да намерят оптималния баланс между физическа активност и почивка. Не е възможно да се излекува слабостта, чрез активна физическа подготовка. Подходът трябва да е индивидуализиран.

Повечето пациенти с МГ обаче са по-пасивни, отколкото е необходимо. Препоръчва се физическа активност и физическа подготовка с ниска до средна интензивност (1). Едно проучване показва явна полза от програма за силови тренировки за група пациенти с лека до умерена МГ (2), като заключението „физическата подготовка може да се извършва безопасно при лека МГ и осигурява известно подобряване на мускулната сила“. Физическите упражнения се понасят добре при пациенти с добре контролирана миастения гравис. Аеробни упражнения и леки силови тренировки могат да бъдат препоръчани и трябва да бъдат контролирани. (3)

Няколко проучвания доказват ползите от рехабилитация на дихателните пътища. Отслабването на мускулите, включително дихателните мускули, може да доведе до дихателна недостатъчност. Ето защо е важно да се въведе подобряване на дихателните упражнения в програмата.

В наличните публикации (2,4,5,) авторите предлагат различни форми на рехабилитация - тренировка за вдишване и издишване на мускулите, тренировка за дихателна мембрана или обучение за издръжливост. Всички използвани форми на рехабилитация носят благоприятен ефект върху здравето на пациентите, което потвърждава, че тренирането на дихателните мускули е важен и ефективен елемент от терапията (6)

Физикалната терапия и санаториалното лечение могат да спомогнат при възстановяване на двигателния и дихателния капацитет след болничен престой поради миастенна криза или влошаване на състоянието с обездвижване.

Пациентите с намален функционален капацитет поради лесно настъпваща умора, диплопия или булбарни нарушения следва да имат възможност за професионално ориентиране и преквалификация, психологическа и социална помощ.

При подравстващите и всички учащи пациенти с миастения могат да възникнат специални образователни нужди с намаляване на времетраенето на занятията и физическата натовареност.

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

1. Laura O'Connor , Elisabet Westerberg , Anna Rostedt Punga .Myasthenia Gravis and Physical Exercise: A Novel Paradigm Front Neurol. 2020 Jul 29;11:675
2. Nils Erik Gilhus. Physical training and exercise in myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2021 Mar;31(3):169-173.
3. Westerberg, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR. Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. Muscle Nerve 56: 207-214, 2017
4. Bruno Corrado, Benedetto Giardulli , Massimo Costa . Evidence-Based Practice in Rehabilitation of Myasthenia Gravis. A Systematic Review of the Literature. Funct Morphol Kinesiol 2020 Sep 27;5(4):71
5. Ressler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler C.M: The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. Neuromuscular Disorders 2007; 17 (5): 385–391.
6. Kwiatkowska Klaudia, Lamtych Martyna, Kubiak Karolina, Badiuk Nataliia. Physiotherapy in myasthenia gravis. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(12):1027-1038. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3242665> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7008>

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

Няма известни специфични методи за профилактика.

Подобряване на условията на живот и труд с ограничаване на вредните и токсични за организма въздействия, избягване на стреса са общо валидни за профилактиката на аутоимунните заболявания.

Ефективното мониториране на заболяването до голяма степен може да помогне за установяване на заплашващи миастенни кризи и предотвратяване на разгръщане на миастенната криза.

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

Не е приложимо

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

1. Диспансеризация с възможност за по-чести визити съобразно състоянието, лабораторни и инструментални изследвания и консултации.
2. Създаване на клинична пътека за заплашваща миастенна криза
3. Реимбурсиране на лекарствата с доказана ефективност и включени в “Националния консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis” от НЗОК: кортикостероиди и имunosупресори
4. Актуализация на финансирането на пътеките за Миастения гравис предвид поскъпване на лечението
5. Заплащане изследванията за антитела срещу ацетилхолинови рецептори и анти-MUSK, скенер и МРТ на медиастинум.
6. Създаване на клинична пътека за рехабилитация и физикална терапия след болничен престой за възстановяване двигателния и дихателния капацитет след болничен престой поради миастенна криза или влошаване на състоянието с обездвижване.
7. Създаване на възможност за професионално ориентиране и преквалификация, психологическа и социална помощ за пациентите с намален функционален капацитет въпреки оптималната терапия.

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

В Република България лечението на пациенти с миастения гравис е концентрирано в университетските здравни центрове и по-рядко при специалисти по нервни болести в доболничната помощ и общопрактикуващи лекари. Това се дължи на рядката честота на заболяването, неговата специфика, хетерогенността на клиничните прояви и нерядко от необходимостта от смяна на терапевтичния подход. Значителни ограничения създават липсата на реимбурсация на голяма част от медикаментите за лечение на заболяването както и липсата на социална и финансова подкрепа за пациенти с ограничен физически капацитет и доходи. Всички тези фактори са причина за едно по-ниско качество на живот на тези пациенти, повишаване на тревожността и влошаване на терапевтичната успеваемост.