

**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.**

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<p><b>Наименование на заболяването</b></p> <p>Наследствена оптична невропатия на Лебер, МКБ H47.2, Orpha code: ORPHA104</p> <p>Синоними:  Наследствена оптична невроретинопатия  Леберова наследствена оптична атрофия  Леберова херeditарна оптична атрофия  Херeditар на оптична атрофия на Лебер  Леберова оптична атрофия  оптична атрофия на Лебер  Леберова оптична невропатия  LHON</p>
<p><b>Определение на заболяването</b></p> <p>Наследствената оптична невропатия на Лебер (LHON) е митохондриално невродегенеративно заболяване, засягащо зрителния нерв и характеризизиращо се с внезапна загуба на зрението при млади и възрастни носители на засегнатите гени MT-ND1, MT-ND4 and MT-ND6.</p> <p>Заболеваемостта в популациите варира от 1-9/ 100 000 (1/15,000 - 1/50,000) души.</p> <p>Внезапна, безболезнена, остра или подостра загуба на централното зрение, наблюдавана във възрастта между 18 и 30 години. Засяга двете очи едновременно или последователно, като загубата на зрение на второто око настъпва седмици или месеци след ангажирането на първото.</p> <p>При много от пациентите се наблюдава разширение на размера на централния скотом, който с течение на времето увеличава степента на слепотата. Могат да присъстват и други неврологични симптоми, известни като „Лебер плюс“, включващи моторни нарушения, дистония, постурален тремор и церебеларна атаксия.</p> <p>LHON се причинява от мутации на митохондриалната ДНК (mtDNA). Повече от 90% от мутациите засягат нуклеотидни позиции 11778, 3460 or 14484, като продуцират дефекти в дихателно—верижния комплекс на субединица 1 на гените MT-ND1, MT-ND4 and MT-ND6.</p> <p>Заболяването LHON засяга по-често лица от мъжки пол, като при някои от тях се наблюдава непълна пенетрация на мутациите. За да се появи заболяването при тези индивиди се обсъждат влиянието на други генетични и епигенетични фактори.</p> <p>Диагнозата се основава на офталмоскопско изследване. Белези на LHON са оток на главата на оптичния нерв, торзия на съдовете, перипапиларна телеангиектазия, микроангиопатия и централни скотоми в зрителното поле.</p> <p>Извършването на Оптична кохерентна томография (OCT) потвърждава отока на неврофиброзния слой.</p> <p>При флуоресцинова ангиография се наблюдават червено-зелена дисхроматопсия и псевдопапилоедем.</p> <p>Таблицата на Снелен за оценка на зрителната острота отчита показания 20/200 или по-надолу.</p> <p>Диференциална диагноза се провежда с оптичен неврит при Мултиплена склероза, синдром на Волфрам и класически тип на автозомална оптична атрофия.</p> <p>Тъй като LHON се унаследява чрез майката, жените носители предават мутациите на своите деца, за разлика от мъжете носители. Наличието на генетичния дефект може да се открие чрез генетични</p>

изследвания.

За момента няма дефинитивно лечение на LHON.

Използват се помощни средства за намалено зрение, за подпомагане зрението на пациентите. Няколко фармацевтични съединения са показали положителни резултати за възстановяване на зрението. Идебенон ( придобит статут на лекарство „сирак“ за LHON), синтетичен аналог на коензим Q10, е довело до визуално подобрене след прием в продължение на една година. В момента се изпитват Хинони трето поколение. Необходимо е пациентите да се въздържат от употреба на алкохол, тютюн и някои антибиотици, които пречат на митохондриалното окислително фосфорилиране.

Времето за поява на симптомите (младите пациенти са с по-добра прогноза ) и типа на мутацията (пациенти с MT-ND6 мутации, показват най-високи степени на възстановяване) са фактори, които определят изхода на заболяването. Някои пациенти, особено тези с мутация 14484, показват спонтанно частично възстановяване на зрението 1-2 години след появата на заболяването.

При 30 до 50% от мъжете носители и 80 до 90% от жените носители, не се развива последваща слепота. Пълната слепота (без възприемане за светлина) е рядкост. Докато подобрието в зрителните полета обикновено е непълно, възстановяването на зрителната острота може да бъде драматично.

**Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

H47.2

**Код на заболяването по Orpha code**

ORPHA104

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

Без отклонения от средно европейското. Липса на епидемиологични проучвания за страната.

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

Не

**Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Заболеваемост 1/30 000 Североизточна Англия, 1/40 000 Холандия, 1/50 000 Финландия

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

1. Valerio Carelli, Chiara La Morgia, and Alfredo A. Sadun . Mitochondrial dysfunction in optic neuropathies: animal models and therapeutic options. Curr Opin Neurol 2013, 26:52–58

2. Alfredo A. Sadun, MD, PhD, Chiara La Morgia, MD, Valerio Carelli, MD, PhD Leber's Hereditary Optic Neuropathy. Neurologic Ophthalmology and Otolaryngology, (2011), 13: 109-117

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

Заболяването е разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз и Република България.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

- Наличие на генетични мутации на митохондриална ДНК (mtDNA) G11778A, G3460A и T14484C
- Внезапна загуба на централно зрение на едното или двете очи едновременно
- Намаление на зрителната острота под 20/200
- OCT находки, доказващи ангажиране на очния нерв

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

<b>библиографска справка</b>
<p>1. Valerio Carelli, Chiara La Morgia, and Alfredo A. Sadun . Mitochondrial dysfunction in optic neuropathies: animal models and therapeutic options. <i>Curr Opin Neurol</i> 2013, 26:52–58</p> <p>2. Alfredo A Sadun, MD, PhD, Chiara La Morgia, MD, Valerio Carelli, MD, PhD Leber's Hereditary Optic Neuropathy. <i>Neurologic Optalmology and Otology</i>, (2011), 13: 109-117</p>
<b>Алгоритми за диагностициране на заболяването</b>
<p>Диагностицирането на ЛХОН се осъществява след прецизен офталмологичен (невроофталмологичен) преглед. Наблюдават се двустранна безболезнена, обикновено субакутно протичаща загуба на зрение. По-често първоначално се засяга зрението на едното око, а впоследствие и на другото око, като интервалът е от порядъка на 2-3 месеца, но може да бъде и по-дълъг. В около 20-25% от случаите зрението на двете очи се засяга едновременно. По правило зрителната острота е значително намалена (<math>\leq 20/200</math>), до практическа слепота.</p> <p>Извършва се периметрично изследване за наличие на двустранен голям централен скотом.</p> <p>Извършва се офталмоскопичното изследване и се търсят: 1/ хиперемия на папилата на зрителния нерв; 2/ перипапиларна телсангиостатична микроангиопатия, с тортуозност на ретиналните съдове; 3/ липса на изтичане на флуоресцеин; от папилата на зрителния нерв при ФА.</p> <p>След седмици или месеци папилата на зрителния нерв „избледнява“, т.е. развива се картина на двустранна оптична атрофия, като гореописаните симптоми изчезват.</p> <p>Извършва се оптично-кохерентната томография (ОСТ) за потвърждаване на отока на невро-фибрилерния слой на ретината.</p> <p>Окончателната диагноза се поставя с молекулярно-генетично изследване. Кардинален и единствен симптом при болшинството болни с ЛХОН е зрителна двустранна загуба, но в малък процент от случаите може да се наблюдава и добавена симптоматика – дискретна неврологична с-ка, сърдечни проводни нарушения, скелетни абнормности и в такива случаи състоянието се дефинира като „ЛХОН плюс синдром“.</p> <p>ДД: оптичен неврит при ДП, или с инфламаторна етиология, други херeditарни оптични невропатии, токсични оптични невропатии и др.</p> <p><b>Обобщение:</b> офталмологичен (невроофталмологичен) преглед: изследване на зрителна острота → периметрия → офталмоскопия → флуоресцинова ангиография → ОСТ → молекулярно генетично изследване</p>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Алгоритми за лечение на заболяването</b>
Идебенон 900 mg/ден per os, за 24 седмици
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<p>1. Nuri Gueren, Dharmesh Faldu. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy: rationale and efficacy : Expert Opinion on Investigational Drugs 2013 Informa UK, Ltd. e-ISSN 2167-8707,</p> <p>2. Carelli V, Ghelli A, Cevoli S, Cortelli P, Lugaresi E, Baruzzi A, et al. Idebenone therapy in Leber's hereditary optic neuropathy: report of six cases. <i>Neurology</i> 1998b; 50 (Suppl 4): A4</p> <p>3. T Klopstock, P Yu-Wai-Man, K Dimitriadis, J Rouleau, S Heck, M Bailie . A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy; <i>Brain</i> 2011;134 (9), 2677-2686</p>
<b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b>
<p>офталмологичен (невроофталмологичен) преглед: изследване на зрителна острота → периметрия → офталмоскопия → флуоресцинова ангиография → ОСТ</p>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b>
Неприложимо
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b>
Извършва се пренатална молекулярно-генетична диагностика на плод при бременност в семейства, засегнати от ЛХОН или роднини със заболяването
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>

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

Включване на медикаментозна терапия в ПЛС.

Програма за подпомагане диагностицирането на заболяването, чрез ангажиране на фармацевтичната индустрия.

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

Неприложимо.