

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Болест на Wilson
<b>Определение на заболяването</b>
<p>Болестта на Wilson е рядко заболяване на медната обмяна с болестност 1 на 30,000 живородени.</p> <p>Диагнозата на заболяването се поставя въз основа на клиничните симптоми и лабораторните изследвания при наличие на два от следните симптоми: пръстен на Kayser-Fleischer, типични неврологични симптоми и ниско серумно ниво на церулоплазмин. Диагнозата е по-сложна при пациенти с чернодробно засягане.</p> <p>Изборът на медикамент се определя от наличието или липсата на симптоми, вида манифестация (чернодробна или невропсихична) или от това дали пациентът е диагностициран пресимптоматично. Досега най-голям е опитът за стартово лечение с d-Penicillamine, но наскоро публикувани данни показват ефективност и на Trientine като начална терапия. Все още няма публикувани големи проучвания за ефективността на комбинираното лечение с цинк и хелаторен препарат като начална терапия.</p>
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
E83.0
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
ORPHA905
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
В последните 10 години в Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ са диагностицирани и проследявани над 130 пациенти с болестта на Wilson, като 51 % от тях са с преобладаваща неврологична симптоматика.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Търнев И, Михайлова В. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014.</li> <li>2. Todorov T, Savov A, Mihaylova V, Buettner J, Koseva O, Krustev Z, Jelev H, Tournev I, Penkov V, Konstantinova D, Tankova L, Tzolova N, Kremensky I, Schmidt H. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. Genet Couns.2007;18(4):445-50</li> <li>3. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Kotsev I, Angelova L, Kosseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. Neurologist, 2012, 18 (4), 184-9.</li> <li>4. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Cherninkova S, Raycheva M, Savov A, Kremensky I, Tournev I. Wilson's disease in two consecutive generations in a Bulgarian Roma family. J Neurol. 2007;254(10):1462-3.</li> <li>5. Михайлова В, Търнев И. Болест на Wilson – клинично генетични аспекти. Българска неврология, 2005, 5, 135-140.</li> </ol>

6.	Чернинкова С, Михайлова В, Търнев И, Тодоров Т, Димитрова Н, Желев Хр. Регресия на пръстена на Kayser-Fleischer при болест на Wilson след лечение с d-penicillamine – индикатор за клинично подобрене? Български Офталмологичен Преглед 2006, №2, 33-37.
7.	Михайлова В, Тодоров Т, Търнев И, Георгиев Г, Кръстев Н, Косева О, Кръстев З, Чернинкова С, Шотеков П, Савов А, Кременски И. Пресимптоматична диагноза и терапевтично поведение при болест на Wilson Българска Неврология юли 2006, 105-108.
8.	Михайлова В, Търнев И, Желев Х, Сарафов С, Литвиненко И, Шотеков П, Тодоров Т. Дисфагия и дисфония като начална манифестация на болест на Wilson, диагностицирана като „Миастения гравис”, Българска Неврология юли 2006, 101-104.
9.	Михайлова В, Търнев И, Желев Х, Коцев И, Косева О, Кръстев З, Георгиев Г, Кръстев Н, Шотеков П, Петрова Д, Танкова Л, Стойнов С, Тодоров Т. Диагностични затруднения при болестта на Wilson – най-честите начални погрешни диагнози Българска Неврология, ноември 2006, 124-127.
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>	
Болестта при болестта на Wilson се определя като 1/30,000 с честота на носителство 1/90 [Bachmann et al 1991, Reilly et al 1993, Olivarez et al 2001]. Проучвания от последните години определят по-голяма честота, достигаща до 1/10 000, особено в изолатни групи.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
1.	Coffey AJ, Durkie M, Hague S, McLay K, Emmerson J, Lo C, Klaffke S, Joyce CJ, Dhawan A, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Kirk R, Elizabeth Allen K, Nicholl D, Wong S, Griffiths W, Smithson S, Giffin N, Taha A, Connolly S, Gillett GT, Tanner S, Bonham J, Sharrack B, Palotie A, Rattray M, Dalton A, Bandmann O. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. Brain. 2013;136(Pt 5):1476–87.
2.	Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. Ann Hum Biol. 2015:1-8.
3.	Gialluisi A, Incollu S, Pippucci T, Lepori MB, Zappu A, Loudianos G, Romeo G. The homozygosity index (HI) approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population. Eur J Hum Genet. 2013
4.	Hahn SH. Population screening for Wilson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2014;1315:64-9. doi: 10.1111/nyas.12423.
5.	Olivarez L, Caggana M, Pass KA, Ferguson P, Brewer GJ. Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. Ann Hum Genet. 2001;65:459–63.
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>	
Болестта на Wilson отговаря на критериите за рядка болест.	
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>	
Диагнозата на заболяването се поставя въз основа на клиничните симптоми и лабораторните изследвания при наличие на два от следните симптоми: пръстен на Kayser-Fleischer, типични неврологични симптоми и ниско серумно ниво на церулоплазмин. Диагнозата е по-сложна при пациенти с чернодробно засягане. Необходима е комбинация от няколко лабораторни показатели за поставянето на диагноза. В последните години беше предложена точкова система за поставяне на диагнозата. Сбор от четири и повече поставя диагнозата с голяма вероятност.	

Симптоми	Точки
Пръстен на Kayser-Fleischer Наличие Липса	 1 0
Невропсихични симптоми (или типична МРТ находка в мозъка*) Наличие Липса	 2 0
Coombs-негативна хемолитична анемия повишена серумна мед)  Наличие Липса	  1 0
Куприурия (при липса на остър хепатит) Норма 1-2x горна граница на нормата >2x горна граница на нормата Норма, но >5x горна граница на нормата ден след 2x0.5g d-Penicillamine	  0 1 2 2
Чернодробна концентрация на мед** Норма До 5x горна граница на нормата >5x горна граница на нормата	 -1 1 2
Роданин позитивни хепатоцити (само при	

липса на възможност за количествено измерване на мед)		
Липса		0
Наличие		1
Церулоплазмин (нефелометричен метод, норма>0.2g/l)***		
Норма		0
0.1-0.2		1
<0.1		2
Генетично изследване		
Наличие на две мутации в АТР7В		4
Наличие на една мутация в АТР7В		1
Липса на мутации в АТР7В		0

\*МРТ и ЕЕГ изследване са необходими, ако неврологичният преглед не може със сигурност да изключи наличието на неврологични симптоми

\*\*Чернодробната биопсия не е задължителна за диагнозата на болните с неврологични прояви.

\*\*\*Други стойности се прилагат при използване на ензимен метод за измерване нивото на церулоплазмина

Оценка на диагнозата

≥4            диагноза болест на Wilson твърде вероятна

2-3            диагноза болест на Wilson вероятна, но са необходими още изследвания

0-1            диагноза болест на Wilson малко вероятна

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

1. Търнев И, Михайлова В. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014.
2. Todorov T, Savov A, Mihaylova V, Buettner J, Koseva O, Krustev Z, Jelev H, Tournev I, Penkov V, Konstantinova D, Tankova L, Tzolova N, Kremensky I, Schmidt H. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. Genet Couns.2007;18(4):445-50
3. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Kotsev I, Angelova L, Koseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. Neurologist, 2012, 18 (4), 184-9.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Диагнозата на заболяването се поставя въз основа на клиничните симптоми и лабораторните изследвания при наличие на два от следните симптоми: пръстен на Kayser-Fleischer, типични неврологични симптоми и ниско серумно ниво на церулоплазмин. Диагнозата е по-сложна при пациенти с чернодробно засягане. Необходима е комбинация от няколко лабораторни показатели за поставянето на диагноза. В последните години беше предложена точкова система за поставяне на диагнозата. Сбор от четири и повече поставя диагнозата с голяма вероятност.

Симптоми	Точки
Пръстен на Kayser-Fleischer	
Наличие	1
Липса	0
Невропсихични симптоми (или типична МРТ находка в мозъка*)	
Наличие	2
Липса	0
Сoombs-негативна хемолитична анемия (повишена серумна мед)	
Наличие	1
Липса	0
Куприурия (при липса на остър хепатит)	

Норма	
1-2x горна граница на нормата	0
>2x горна граница на нормата	1
Норма, но >5x горна граница на нормата	2
ден след 2x0.5g d-Penicillamine	2
Чернодробна концентрация на мед**	
Норма	-1
До 5x горна граница на нормата	1
>5x горна граница на нормата	2
Роданин позитивни хепатоцити (само при липса на възможност за количествено измерване на мед)	
Липса	0
Наличие	1
Церулоплазмин (нефелометричен метод, норма >0.2g/l)***	
Норма	0
0.1-0.2	1
<0.1	2
Генетично изследване	
Наличие на две мутации в АТР7В	4
Наличие на една мутация в АТР7В	1

Липса на мутации в АТР7В	0
--------------------------	---

\*МРТ и ЕЕГ изследване са необходими, ако неврологичният преглед не може със сигурност да изключи наличието на неврологични симптоми

\*\*Чернодробната биопсия не е задължителна за диагнозата на болните с неврологични прояви.

\*\*\*Други стойности се прилагат при използване на ензимен метод за измерване нивото на церулоплазмина

Оценка на диагнозата

≥4                    диагноза болест на Wilson твърде вероятна

2-4                    диагноза болест на Wilson вероятна, но са необходими още изследвания

0-1                    диагноза болест на Wilson малко вероятна

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

1. Търнев И, Михайлова В. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014.
2. European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56:671–85.
3. Mihaylova V, Todorov T, Jeleв H, Kotsev I, Angelova L, Kosseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. Neurologist, 2012, 18 (4), 184-9.
4. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008;47:2089–111.
5. Todorov T, Savov A, Mihaylova V, Buettner J, Koseva O, Krustev Z, Jeleв H, Tournev I, Penkov V, Konstantinova D, Tankova L, Tzolova N, Kremensky I, Schmidt H. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. Genet Couns.2007;18(4):445-50

**Алгоритми за лечение на заболяването**

Изборът на медикамент се определя от наличието или липсата на симптоми, вида манифестация (чернодробна или невропсихична) или от това дали пациентът е диагностициран пресимптоматично. Досега най-голям е опитът за стартово лечение с d-Penicillamine, но наскоро публикувани данни показват ефективност и на Trientine като начална терапия. Все още няма публикувани големи проучвания за ефективността на комбинираното лечение с цинк и хелаторен препарат като начална терапия.

След стабилизиране на клиничните симптоми и биохимичните отклонения, обикновено два до шест месеца след начало на терапията, лечението продължава с поддържаща

доза хелатор или цинк. Пресимптоматичните болни трябва да се лекуват или с поддържаща доза хелатор или с цинк. Прекъсването на терапията води до рецидивирание на симптомите и чернодробна недостатъчност.

Многобройни проучвания показват ефективността на d-Penicillamine като начално лечение на симптоматични пациенти. Първоначално влошаване на неврологичните симптоми е наблюдавано при 10 до 50% от болните. Пациентите с чернодробна симптоматика показват възстановяване на синтетичната чернодробна функция и подобрене на клиничните симптоми като асцит и иктер през първите два до шест месеца от лечението, като допълнително подобрене може да се очаква до края на първата година от началото на терапията.

d-Penicillamine има многобройни нежелани странични ефекти. Сериозни странични ефекти са причина за прекратяване на терапията при 20 до 30% от пациентите. Ранни алергични реакции може да се наблюдават в първите 1 до 3 седмици. При наличието на такива лечението трябва да бъде прекратено и да се назначи алтернативен медикамент. Късни реакции са нефротоксичност и лупус-подобен синдром с хематурия, протеинурия, наличие на антинуклеарни антитела и синдром на Goodpasture. Поради костномозъчна токсичност са възможни и тежка тромбоцитопения или панцитопения. Наблюдавани са и кожни промени – прогерия, еластозис перфоранс серпингиоза, пемфигус и пемфигоид, лихен планус, афтозен стоматит. Много късни странични реакции включват нефротоксичност, тежки алергични реакции след рестартиране на терапията (след като приемът на медикамента е бил прекъснат), миастения гравис, полимиозит, загуба на вкус, ИгА дефицит, ретинит. Хепатотоксичност също е описана.

Поносимостта към d-Penicillamine може да се повиши като лечението започне с ниски дози 250-500 мг/дн и постепенно се повишава с 250 мг на всеки четири до седем дни до максимална доза 1000-1500 мг/дн в два до четири приема. Поддържащата доза обикновено е от 750 до 1000 мг/дн. в два приема. При децата дозирането е 20мг/кг/дн в два до три приема. Най-добре е приемът да бъде един час преди или два часа след хранене. След започване на лечение с d-Penicillamine се наблюдава намаление на серумното ниво на церулоплазмина. В хода на продължителното лечение серумният церулоплазмин или остава нисък или се увеличава. Последното се наблюдава при болните с тежка чернодробна недостатъчност поради възстановяване на синтетичната функция в хода на лечението.

Ефективността на лечението се мониторира с измерването на 24 часовата екскреция на мед в урината. Този показател трябва да бъде между 200 и 500µg (3-8 µmol) по време на лечението. Несвързаната с церулоплазмин мед трябва да се нормализира при адекватно лечение.

Заедно с приема на d-Penicillamine е необходим и ежедневен прием на пиридоксин 25-50 мг за да се избегне неговия недостиг.

През последните години придобихме значителен опит и в лечение с trientine. Медикаментът е ефективен за лечение на болестта на Wilson и е особено показан при болни, които имат непоносимост и/или странични реакции от d-Penicillamine. Първоначално влошаване на неврологичната симптоматика е наблюдавано и при прием на Trientine, но е значително по-рядко в сравнение с d-Penicillamine. Trientine има малко странични ефекти. Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност. Панцитопения в хода на лечението е изключителна рядкост. Тъй като Trientine свързва желязо и образуваният комплекс е токсичен, едновременен прием с железни препарати не трябва да се прилага.

Обикновено стартовата доза за лечение е от 750 до 1500мг/дн в 2-3 приема, а поддържащата доза е от 750 или 1000мг/дн. При деца обикновено се назначава 20мг/кг/дн. в два или три приема. Подобно на d-Penicillamine, Trientine трябва да се



приема един час преди или два часа след хранене.

Ефективността на лечението се мониторира с измерването на 24 часовата екскреция на мед в урината. Този показател трябва да бъде между 200 и 500 $\mu\text{g}$  (3-8  $\mu\text{mol}$ ) по време на лечението. Несвързаната с церулоплазмин мед трябва да се нормализира при адекватно лечение.

Третият медикамент с който имаме опит за лечение на болестта на Wilson е цинка. Цинкът има различен механизъм на действие от този на d-Penicillamine и Trientine: цинкът индуцира синтезата на металотионеин (богат на цистеин белтък, ендегенен хелатор на метали) в ентероцитите. Металотионеинът има много по-голям афинитет за мед, отколкото за цинк, така че свързва предимно медта в ентероцита и предотвратява навлизането ѝ в порталната циркулация. Веднъж свързана с металотионеин в ентероцитите, медта се губи във фекалиите при нормалната десквамация на епитела. Цинкът може да индуцира също и хепатоцелуларния металотионеин, което протектира хепатоцитите от медната токсичност. Цинкът има много малко странични ефекти. Основният проблем при приема на цинк е индуцирането на гастрит. Влошаване на чернодробната функция при започване на лечението рядко е наблюдавано, като е описан и случай с летален изход. Цинкът има имуносупресивна активност и намалява хемотаксиса на левкоцитите. Повишение на серумната липаза и/или амилаза може да се наблюдава, без наличие на клинични данни за панкреатит. Влошаване на неврологичните симптоми е необичайно при лечение с цинк. Въпреки че в момента цинкът се използва като поддържаща терапия, цинк е назначаван и като първо средство на избор при лечение на асимптомни и пресимптоматични болни. Czlonkowska A и сътр. (1996) препоръчват цинк и като начална терапия за лечение на болни с неврологични прояви, на базата на проведено проучване върху шестдесет и седем новодиагностицирани болни, от които тридесет и четири са лекувани с d-Penicillamine, а тридесет и три с цинк за дванадесетгодишен период на проследяване, като четирдесет и осем от болните са с неврологични прояви. Сравнението между двете групи болни показва подобен терапевтичен ефект на двата медикамента, като цинкът се понася много по-добре от d-Penicillamine. Публикуваните големи проучвания върху болни с болестта на Wilson, лекувани с цинк показват добра ефективност. Има няколко съобщения за успешно лечение и при деца. Комбинираната терапия цинк и хелатор (d-Penicillamine или Trientine), приемани поотделно на голям интервал се използва, но все още няма публикувани големи проучвания.

Дозата е в милиграми елементарен цинк. За възрастни и големи деца дозата е 150мг/дн в три приема. Цинковите препарати са соли на цинка, като ефективността на препарата не зависи от вида на солта. Въпреки това видът сол влияе върху поносимостта, напр. ацетатът предизвиква най-рядко гастроинтестинални реакции, глюконатът се понася по-добре от сулфата. При малки деца под 50 кг дозата е 75мг/дн. в три приема, при деца под пет години няма определена доза.

Ефективността на лечението се мониторира с измерването на 24 часовата екскреция на мед в урината. Този показател трябва да бъде по-малък от 75 $\mu\text{g}$  (1.2  $\mu\text{mol}$ ) по време на лечението. Несвързаната с церулоплазмин мед трябва да се нормализира при адекватно лечение. Необходимо е от време на време също да се измерва и екскрецията на цинк в урината.

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

1. Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, Benhamou JP, Valla D. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut. 2001;48:849-52.
2. European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's

<p>disease. <i>J Hepatol.</i> 2012;56:671–85.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. <i>Hepatology.</i> 2008;47:2089–111.</li> <li>Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. <i>Mov Disord.</i> 2003b;18:853–9.</li> <li>Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. <i>Gastroenterology.</i> 2011;140:1189–98.</li> </ol>
<p><b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b></p> <p>Целта на терапевтичното мониториране е както да се обективизира клиничното и биохимично подобрение, така и да се открият навреме нежеланите странични реакции от медикамента. Болните трябва да бъдат мониторирани поне два пъти годишно, като в началото на лечението при пациенти с влошаване на симптомите или поява на нежелани реакции мониторирането трябва да бъде дори по-често. Прегледът трябва да включва соматичен и неврологичен статус. При снемането на анамнеза трябва да се обърне внимание на наличието на психични симптоми, напр. депресия. Биомикроскопията е полезна при съмнение за липса на комплайънс с терапията. Пациенти с езофагеални варици, особено с анамнеза за хеморагия, трябва да бъдат редовно наблюдавани, тъй като кървенето от вариците е рисков фактор за летален изход от заболяването. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, аминотрансферази, коагулационен статус, общ белтък и албумин, билирубин, урина, както и показателите за медна обмяна (серумна мед, церулоплазмин, несвързана с церулоплазмина мед). Екскрецията на мед в урината за 24 ч е добър показател за мониториране на комплайънса. При пациенти на лечение с d-Penicillamine и Trientine този показател трябва да бъде между 200 и 500µg (3-8 µmol), а за болни на терапия с цинк не повече от 75µg (1.2µmol). При болните на терапия с цинк комплайънса може да бъде мониториран и чрез измерване серумното ниво на цинка и екскрецията на цинк в урина за 24 ч.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, Benhamou JP, Valla D. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. <i>Gut.</i> 2001;48:849–52.</li> <li>European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. <i>J Hepatol.</i> 2012;56:671–85.</li> <li>Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. <i>Hepatology.</i> 2008;47:2089–111.</li> <li>Walshe JM. The story of penicillamine: a difficult birth. <i>Mov Disord.</i> 2003b;18:853–9.</li> <li>Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. <i>Gastroenterology.</i> 2011;140:1189–98.</li> </ol>
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p> <p>Системната рехабилитация е от основно значение за тези болни. На този етап няма конкретен алгоритъм за рехабилитация при тези болни, предвид изразената клинична вариабилност на мултисистемно засягане. Препоръчва се индивидуализиран подход.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. <i>J Hepatol.</i> 2012;56:671–85.</li> </ol>

2. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47:2089–111.

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

В семейството на всеки новодиагностициран болен е необходимо да се осъществи скрининг за болестта на Wilson. Насочена анамнеза (прекаран иктер, хепатит, неврологични или психични симптоми), соматичен и неврологичен статус, лабораторни показатели (ПКК, трансаминази, албумин, билирубин, серумна мед, церулоплазмин, базална куприурия) и биомикроскопия трябва да бъдат осъществени при братята и сестрите на болния. При намалено серумно ниво на церулоплазмина, абнормни трансаминази и липса на пръстен на Kayser-Fleischer трябва да се направи чернодробна биопсия с количествено определяне на медта.

В случаите при установени мутации в АТР7В (или хаплотип) при пробанда молекулярно-генетичното изследване трябва да се използва като първо средство на избор за фамилен скрининг. Провеждането на т.нар. «фамилен скрининг» сред сиблингите на новодиагностицираните болни е от изключително значение за поставяне на диагнозата още преди развитието на симптомите.

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

1. Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of АТР7В mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2015:1-8.
2. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Kotsev I, Angelova L, Kosseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. *Neurologist*, 2012, 18 (4), 184-9.
3. Sturm E, Piersma FE, Tanner MS, Socha P, Roberts EA, Shneider BL. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children with Wilson Disease: Results of an International Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015.
4. Todorov T, Savov A, Mihaylova V, Buettner J, Koseva O, Krustev Z, Jelev H, Tournev I, Penkov V, Konstantinova D, Tankova L, Tzolova N, Kremensky I, Schmidt H. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. *Genet Couns*.2007;18(4):445-50.

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

Диагностиката и проследяването на пациентите с болест на Wilson се осъществява по клинична пътека. Лечението се реимбурсира от НЗОК.

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

Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска” е специализирана за наследствени нервни и метаболитни заболявания. В последните 10 години в Клиниката са диагностицирани и проследявани над 130 пациенти с болестта на Wilson, като 51 % от тях са с преобладаваща неврологична симптоматика. Диагностичният алгоритъм включва неврологично изследване, невроофтальмологично изследване, МРТ на главен мозък, ехография на черен дроб, изследване на предизвикани потенциали, невропсихологично изследване, клинично-лабораторни изследвания на кръв и урина, молекулярно-генетично изследване.

Екипът има опит за лечение на заболяването с три медикамента - d-Penicillamine, trientine и цинк.

Към Клиниката по нервни болести е създадена Комисия за лечение на болестта на

Wilson, която е съставена от четирима невролози и специалисти с други специалности. Комисията оценява цялостното състояние на болните на всеки 6 месеца и мониторира провежданото лечение. При необходимост насочва болните за хоспитализация за провеждането на контролни изследвания или промяна в лечението.

1. Търнев И, Михайлова В. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. Изд. Медик Арт, София, 2014.
2. Todorov T, Savov A, Mihaylova V, Buettner J, Koseva O, Krustev Z, Jelev H, Tournev I, Penkov V, Konstantinova D, Tankova L, Tzolova N, Kremensky I, Schmidt H. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. *Genet Couns.*2007;18(4):445-50
3. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Kotsev I, Angelova L, Koseva O, Georgiev G, Ganeva R, Cherninkova S, Tankova L, Savov A, Tournev I. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. *Neurologist*, 2012, 18 (4), 184-9.
4. Mihaylova V, Todorov T, Jelev H, Cherninkova S, Raycheva M, Savov A, Kremensky I, Tournev I. Wilson's disease in two consecutive generations in a Bulgarian Roma family. *J Neurol.* 2007;254(10):1462-3.
5. Михайлова В, Търнев И. Болест на Wilson – клинично генетични аспекти. *Българска неврология*, 2005, 5, 135-140.
6. Чернинкова С, Михайлова В, Търнев И, Тодоров Т, Димитрова Н, Желев Хр. Регресия на пръстена на Kayser-Fleischer при болест на Wilson след лечение с d-penicillamine – индикатор за клинично подобрене? *Български Офталмологичен Преглед* 2006, №2, 33-37.
7. Михайлова В, Тодоров Т, Търнев И, Георгиев Г, Кръстев Н, Косева О, Кръстев З, Чернинкова С, Шотеков П, Савов А, Кременски И. Пресимптоматична диагноза и терапевтично поведение при болест на Wilson *Българска Неврология* юли 2006, 105-108.
8. Михайлова В, Търнев И, Желев Х, Сарафов С, Литвиненко И, Шотеков П, Тодоров Т. Дисфагия и дисфония като начална манифестация на болест на Wilson, диагностицирана като „Миастения гравис”, *Българска Неврология* юли 2006, 101-104.
9. Михайлова В, Търнев И, Желев Х, Коцев И, Косева О, Кръстев З, Георгиев Г, Кръстев Н, Шотеков П, Петрова Д, Танкова Л, Стойнов С, Тодоров Т. Диагностични затруднения при болестта на Wilson – най-честите начални погрешни диагнози *Българска Неврология*, ноември 2006, 124-127.