

# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2015 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с ретки генетични заболявания – опитът в България

Ивайло Търнев<sup>1,17</sup>, Теодора Чамова<sup>1</sup>, Стайко Сарафов<sup>1</sup>, Мариана Господинова<sup>2</sup>, Ивanka Синигерска<sup>3</sup>, Андрей Киров<sup>4,5</sup>, Велина Гергелчева<sup>6</sup>, Тихомир Тодоров<sup>4,5</sup>, Ара Капрелян<sup>7</sup>, Людмила Ангелова<sup>8</sup>, Маргарита Грудкова<sup>9</sup>, Красимир Генев<sup>8</sup>, Христина Димитрова<sup>9</sup>, Иван Стайков<sup>10</sup>, Кристина Кастрева<sup>11</sup>, Огнян Каменов<sup>11</sup>, Десислава Богданова<sup>12</sup>, Иван Иванов<sup>13</sup>, Иван Литвиненко<sup>14</sup>, Пенка Переновска<sup>15</sup>, Венета Божинова<sup>16</sup>, Албена Тодорова<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София; <sup>2</sup> Клиника по кардиология, Медицински институт на МВР, София; <sup>3</sup> Национална генетична лаборатория, УСБАЛАГ „Майчин дом“, МУ – София; <sup>4</sup> Катедра по медицинска химия и биохимия, МУ – София; <sup>5</sup> Генетична медико-диагностична Лаборатория „Геника“, София; <sup>6</sup> Клиника по неврология, Болница Софиямед, София; <sup>7</sup> Катедра по неврология, МУ – Варна; <sup>8</sup> Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ – Варна; <sup>9</sup> Клиника по неврология, ВМА; <sup>10</sup> Клиника по неврология, Болница „Токуда“; <sup>11</sup> Фондация „Здравни проблеми на малцинствата“; <sup>12</sup> Клиника по неврология, УСБАЛНП „Св. Наум“; <sup>13</sup> Катедра по педиатрия, МУ – Пловдив; <sup>14</sup> Катедра по педиатрия, МУ – София; <sup>15</sup> Клиника по детски болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София; <sup>16</sup> Детска неврологична клиника, УСБАЛНП „Св. Наум“; <sup>17</sup> Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ

### Резюме

През последните години екипът на Българското дружество по невромускулни заболявания разработи и стартира няколко селективни скринингови програми за ранна диагностика на лечими наследствени заболявания: болест на Ротре, транстиретинова фамилна полиневропатия и болест на Niemann Pick тип С. Скрининговите програми се провеждат в партньорство с пациентските организации и са съпроводени от широка информационна кампания сред специалистите и общопрактикуващите лекари.

През април, 2012 започна скрининговата програма за болестта на Ротре в България. Тя включва ретроспективно изследване на пациенти с недиагностицирани миопатии от регистрите на Българското дружество по невромускулни заболявания и проспективно изследване на кохорта от недиагностицирани пациенти, посещаващи университетските клиники и ЕМГ кабинетите. На 240 пациенти е изследвана ензимната активност на алфа-глокозидаза и при 5 от тях, при които е установена намалена ензимна активност, е диагностицирана болест на Ротре.

През март, 2014 започна селективната скринингова програма за изследване на носителство на мутации в транстиретиновия ген, причиняващи транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР ФАП). Целевата група на програмата са роднините на диагностицираните пациенти от 60 засегнати фамилии. Общо 281 членове на фамилиите за изследвани. Проведените генетични изследвания установиха, че 136 от тях са носители на мутации, причиняващи ТТР ФАП. Всички участници в скрининга са информирани писмено за техния носителски статус. На установените асимптоматични носители е осигурено индивидуално генетично консултиране и регулярно клинично проследяване, а на диагностицираните пациенти в първи стадий – лечение с тафамидис.

През април, 2015 стартира и скрининговата програма за болестта на Niemann-Pick тип С. Провеждаме ретроспективно изследване на пациенти с недиагностицирани атаксии, дистонии, когнитивни нарушения, вертикална позледна пареза и психиатрични разстройства от регистри на университетските неврологични клиники в страната и проспективно изследване на кохорта от недиагностицирани пациенти, които имат същата конституция от симптоми. До момента в скрининга са включени 23 изследвани лица.

В заключение българският опит показва, че скрининговите програми са ефективен метод за идентифициране на пациенти с ретки генетични заболявания, ранното им диагностициране и ранното започване на лечение

**Ключови думи:** скрининг, болест на Ротре, транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, болест на Niemann-Pick тип С.

## Selective screening programs for early diagnostics and treatment of patients with some rare genetic neurogenetic – Bulgarian experience

Ivailo Tournev<sup>1,17</sup>, Teodora Chamova<sup>1</sup>, Stayko Sarafov<sup>1</sup>, Mariana Gospodinova<sup>2</sup>, Ivanka Sinigerska<sup>3</sup>, Andrey Kirov<sup>4,5</sup>, Velina Guergeltcheva<sup>6</sup>, Tihomir Todorov<sup>4,5</sup>, Ara Kaprelyan<sup>7</sup>, Lyudmila Angelova<sup>8</sup>, Margarita Grudkova<sup>9</sup>, Krasimir Genov<sup>8</sup>, Hristina Dimitrova<sup>9</sup>, Ivan Staykov<sup>10</sup>, Kristina Kastreva<sup>11</sup>, Ognyan Kamenov<sup>11</sup>, Desislava Bogdanova<sup>12</sup>, Ivan Ivanov<sup>13</sup>, Ivan Litvinenko<sup>14</sup>, Penka Perenovska<sup>15</sup>, Veneta Bozhinova<sup>16</sup>, Albena Todorova<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Nervous Diseases, Alexandrovska University Hospital, Medical University of Sofia; <sup>2</sup> Cardiology Clinic, Medical Institute of the Ministry of Interior, Sofia; <sup>3</sup> National Genetic Laboratory, Maychin Dom University Hospital, Sofia; <sup>4</sup> Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia; <sup>5</sup> Genetic and Medical Diagnostic Laboratory “Genika” Sofia; <sup>6</sup> Neurology Clinic, Sofamed University Hospital, Sofia; <sup>7</sup> Department of Neurology, Medical University of Varna; <sup>8</sup> Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University of Varna; <sup>9</sup> Neurology Clinic, Military Medical Academy; <sup>10</sup> Neurology Clinic, Tokuda Hospital; <sup>11</sup> Ethnic Minorities Health Problems Foundation; <sup>12</sup> Neurology Clinic, St. Naum University Hospital; <sup>13</sup> Department of Pediatrics, Medical University of Plovdiv; <sup>14</sup> Department of Pediatrics, Medical University of Sofia; <sup>15</sup> Pediatrics Clinic, Alexandrovska University Hospital, Medical University of Sofia; <sup>16</sup> Child Neurology Clinic, St. Naum University Hospital; <sup>17</sup> Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University

### Abstract

In the last years Bulgarian Neuromuscular Disorders Society's team developed and started several selective screening programs for early diagnostics and treatment of patients with treatable rare genetic disorders: Pompe disease, transthyretin familial amyloid polyneuropathy and Niemann-Pick disease type C. The screening programs have been performed in partnership with the patient organizations and have been associated with health information campaign among specialists and general practitioners.

In April, 2012 a screening program for Pompe disease was initiated in Bulgaria. The study is based on two main stand points – retrospective study of patients with undiagnosed myopathies from registers of Bulgarian Neuromuscular Disorders Society and prospective study of a cohort of undiagnosed patients who are visiting university hospitals and EMG centers in Bulgaria. Twenty four centers were included in the program. Two hundred fifty patients have been tested by now, evaluating the activity of GAA on DBS and 5 patients with decreased activity were subsequently diagnosed with Pompe disease.

In March, 2014 we started a selective screening carrier testing program for transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR FAP). The target group of this program is the relatives of the patients from 60 affected families. A total of 281 individuals belonging to affected families were examined. The genetic results showed that 136 are carriers of some mutations causing TTR FAP. All participants in the screening were informed in writing about their carrier status and consultations were provided individually. Genetic counseling was offered to the detected carriers. Also, we have ensured a clinical follow up study of the asymptomatic carriers and treatment of the diagnosed patients at first stage by tafamidis.

In April, 2015 we initiated a screening program for Niemann-Pick disease type C. We conducted a retrospective study of patients with undiagnosed ataxia, dystonia, cognitive dysfunctions, vertical gaze palsy and psychiatric disorders from registers of university neurological clinics in the country and prospective study of a cohort of undiagnosed patients who have the same constellation of symptoms. Till now 23 patients were included in the screening.

In conclusion Bulgarian experience showed that the screening programs are effective method for identification of patients with rare genetic disorders, early diagnostics and early start of the treatment.

**Keywords:** screening, Pompe disease, transthyretin familial polyneuropathy, Niemann-Pick disease type C

### Кореспонденция :

Проф. д-р Ивайло Търнев, гм  
e-mail: itournev@gmail.com

### Correspondence :

Prof. Ivailo Tournev, MD, PhD  
e-mail: itournev@gmail.com

## Въведение

През последните години екипът на Българското гружество по невромускулни заболявания разработи и стартира няколко селективни скринингови програми за ранна диагностика на лечими наследствени заболявания: болест на Ротре, транстиретинова фамилна полиневропатия и болест на Niemann Pick тип C. Основната цел на тези скринингови програми е откриването на болни с тези заболявания в предсимптоматичен или ранен стадий, когато лечението е най-ефективно. Скрининговите програми се изпълняват в партньорство с пациентските организации и са съпроводени от широка информационна кампания сред специалистите и общопрактикуващите лекари, по време на която те се запознават с клинична характеристика на заболяванията, методите на тяхното диагностициране и възможностите за лечението им.

## Болест на Ротре

Болестта на Ротре, наречена още гликогеноза тип II или дефицит на кисела малтаза, е рядко метаболитно, мултисистемно, лизозомно заболяване с автосомно-рецесивен тип на унаследяване. Обусловено е от мутации в ген, локализиран върху 17q25, кодиращ ензима кисела алфа-глюкозидаза (GAA), който метаболизира лизозомния гликоген до глюкоза [1, 2, 3, 4, 5]. Намалената или липсваща активност на този ензим води до натрупване на гликоген в лизозомите с последваща структурна дезорганизация и клетъчна дисфункция в различни тъкани [6]. Гликогенът основно се натрупва в мускулната тъкан на скелетните мускули, сърцето и гладките мускули [7] и в по-малка степен в други тъкани и органи, което обуславя и основните клинични прояви на болестта.

Честотата на заболяването варира в различните популации от 1 на 40 000 до 1 на 300 000 [8, 9, 10]. В Южен Китай и Тайван честотата ѝ достига до 0.5-1 % от общата популация, поради което в съображение влиза и масов неонатален скрининг, даващ възможност за своевременно идентифициране и лечение на болните [5, 11].

При болестта на Ротре се установява клинично разнообразие по отношение на възрастта на начало, скоростта на прогресия и тежестта на органно засягане [2, 5]. Въз основа на широкия си спектър на клинична изява, тя се класифицира на следните форми: класическа и некласическа инфантилна, с начало в ранна детска възраст, ювенилна и с начало в зряла възраст [1, 5]. Класическата инфантилна форма на болестта на Помпе е най-тежка. Характеризира се с генерализирана мускулна хипотония – „синдром на вялото бебе“, забавено моторно развитие, бързо прогресираща мускулна слабост, както и сърдечно

засягане в рамките на хипертрофична кардиомиопатия, кардиомегалия, обструкция на изходящия тракт на лявата камера и сърдечна недостатъчност [2, 12]. При формите с късно начало – в детска, юношеска или по време на зрелостта основните симптоми са свързани с ангажиране на скелетните и дихателните мускули [2, 5].

Лечението на болестта на Помпе е комплексно: патогенетично ензим-заместително лечение, кардиологично лечение, лечение на белодробното възпаление и дихателни грижи (при обструктивна сънна апнея назален С-РАР, при нощна хиповентилация Bi-РАР, O2-през нощта или постоянно при хипоксия); умерена рехабилитация; общи социални и психологични грижи, генетично консултиране и пренатална диагностика. От 2006 г. ензим-заместителната терапия (ЕЗТ) с кисела алфа-глюкозидаза е уговорена за лечение на болестта на Помпе. При пациенти с детските форми на заболяването е установено подобрение на двигателните, дихателните и сърдечните функции с редукция на левокамерната хипертрофия, което води до удължаване на преживяемостта [3, 4, 13]. При късните форми на заболяването ЕЗТ води до стабилизиране на мускулната сила и дихателната функция, с изразена вариабилност на ефекта при отделните болни [12, 14, 15]. Препоръчителната доза е 20 мг/кг, приложени венозно всеки 2 седмици.

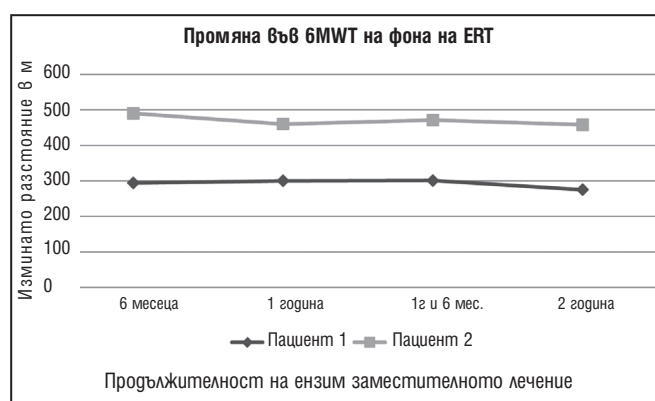
До началото на 2012 г. в България нямаше диагностицирани пациенти с болест на Ротре. През април 2012 г. у нас стартира изпълнението на скринингова програма за определяне на болестността на болестта на Ротре. Изпълнението на този селективен скрининг се основава на ретроспективно проучване на пациенти с недиференцирани миопатии от регистрите на Националната генетична лаборатория, Българското гружество по невромускулни заболявания и Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, както и проспективно проучване на пациенти, изследвани в 24 центъра- университетски клиники и ЕМГ кабинети [16].

Основни влючващи критерии са мускулна слабост тип пояс-крайник с или без дихателна слабост и повишена клеатин фосфокиназа (КФК). При тези болни се изследва активността на кисела алфа-глюкозидаза в суха капка кръв, което даде възможност от 250 скринирани пациенти за период от 3 г. да се идентифицират 5 засегнати с болестта на Помпе и един безсимптомен носител [17].

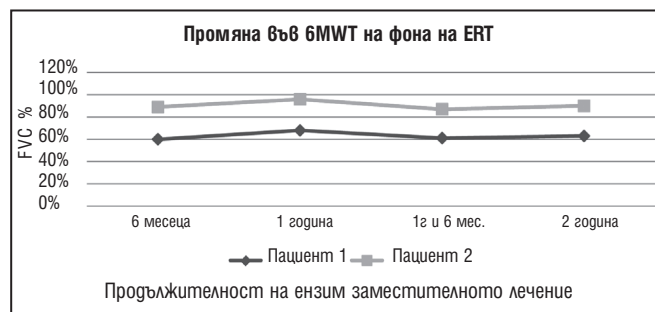
Един от пациентите е с детска форма на заболяването и мутации g.-32-13T>G в интрон 1 и c.1726G>A; p.(Gly576Ser) в екзон 12 на GAA гена, като неговата сестра, която е със 7 г. по-голяма и е носител на патогенните мутации е без клинично проявена слабост или повишена КФК на този етап [18]. При останалите 4

болни, двама от които сибси, началото е в зряла възраст. Средната възраст на начало при засегнатите с форма при възрастни е 41.5 (SD 6.8) г. Те са двойни хетерозиготни носители за  $g.-32-13T>G$  в интрон 1 и  $c.1655T>C$ ;  $p.(Leu552Pro)$  в екзон 12 на GAA гена. Диагнозата в българската кохорта болни с Ротре е поставена 6.3 (SD 2.9) г. след началото на клиничните прояви.

Идентифицирането на тези 5 болни с Ротре даде възможност при 4 от тях да се започне ензимзаместително лечение с Муозуте. При две от болните, които са на лечение от по-дълъг период от време – 2 г. се установява стабилизиране на мускулната сила и дихателните капацитети (Диаграма 1).



1 А. Оценка на мускулното засягане чрез 6 minutes walking test.



1 Б. Оценка на вентилаторните показатели – FVC (форсиран витален капацитет).

Диаграма 1. Ефект от терапията с Муозуте при пациенти с болест на Ротре за период от 2 г.

## Транстриетинова фамилна полиневропатия (ТТР-ФАП)

ТТР ФАП е животозастрашаващо наследствено заболяване с аутозомно-доминантен тип на унаследяване, което се дължи на амилоидни отлагания във всички тъкани, но най-много в периферните нерви, сърцето и стомашночревния тракт. Заболяването е описано за първи път от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade през 1952 и ендемично в Северна Португалия [19]. Генът, отговорен за него, кодира плазмения белтък транстриетин, който циркулира като тетрамер от 4 идентични субединици

[20]. Синтезира се главно в черния дроб и действа като транспортен белтък на тироксина (свърза 20% от него) и ретинол (витамин А). ТТР ФАП се характеризира с огромна генетична и клинична хетерогенност в целия свят. Описани са над 130 различни мутации [21]. Разгърнатата клинична картина включва аксонална невропатия с късно начало, рестриктивна кардиомиопатия или проводни нарушения, гастроинтестинални и автономни прояви. Перифернонервното засягане често е първоначален симптом на заболяването с развитие на сензомоторна полиневропатия. Характерни са хипералгезията и нарушеният усет за температура. Честа е и вегетативната дисфункция, проявявана като сексуални или уринарни нарушения. Отлагането в субендотела на периферните кръвоносни съдове може да доведе до тежка ортостатична хипотония. Пациентите с отлагане на амилоид в сърцето имат симптоми от застойна сърдечна недостатъчност (т.е. диспнея при усилие, периферни отоци) и/или аритмии (т.е. сърцебиене, замаяност, синкоп) [22]. Пациентите със стомашно-чревни отлагания се оплакват от диария и/или запек. Срещат се също и гадене и повръщане, тежест в корема, рядко болка. В напредналите стадии се наблюдава синдром на малабсорбция, значителна загуба на тегло, астения и кахексия. Чест е също синдрома на карпалния тунел, който понякога предшества другите клинични прояви с повече от 20 години. В една трета от случаите при напредване на заболяването възниква бъбречно засягане, вкл. нефрозен синдром и прогресираща бъбречна недостатъчност. Могат да се установят и очни прояви – отлагане на амилоид в стъкловидното тяло и ретината.

Прогресията на ТТР-ФАП обикновено е постоянна. Пациентите в краен стадий на ТТР-ФАП са тежко инвалидизирани, недохранени, страдат от кахексия, имат уринарна и фекална инконтиненция, приковани са на легло или към инвалидна количка и са неспособни да се грижат сами за себе си. Прогресията на болестта може да бъде стадизирана според критериите за сензорна/моторна увреда, способността за придвижване и степента на увреждането в три стадия.

Създаден е световен регистър – ТНАОС за лонгитудинално проследяване естественото развитие на състоянието на болните и асимптомните носители за 10 годишен период [21]. Целта на регистъра е да се проучат вариабилността, прогресията, генотип/фенотип корелациите и регионалните различия в протичането на заболяването, да се подобри медицинското обслужване на пациентите, да се създаде международна общност от експерти и да се развият добри практики за лечение и грижи за пациентите с ФАП, да се оценят ефектите от

провежданото лечение. Българският екип стана член на TNAOS регистъра през 2014 г.

За сега първа и единствена медикаментозна възможност за повлияване на ТТР-ФАП е продуктът Виндакел /Тафамигс/, като показанието му е „лечение на транспиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане“. Лечението с продукта спира прогресията на невропатията при 60% от пациентите след 18 месечно лечение, като не се наблюдава прогресия на заболяването при над 50% от пациентите след 30 месеца [23]. Лечението с Виндакел поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус. Приема се перорално, един път дневно. По същество представлява нов специфичен стабилизатор на транспиретиновата молекула, предназначен да предотвратява образуването на неправилно нагънатите протеини и последващото им отлагане под формата на амилоидни фибрили. В момента се провеждат и две клинични изпитания с други две молекули за лечение на ФАП. Българският екип участва и в двете клинични изпитания.

ТТР-ФАП за първи път се диагностицира в България през 2008 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“. През 2010 г. екип от Клиниката изпълнява изследователски проект за клинично-генетичното изследване на ФАП в България, финансиран от МУ-София, като по време на проекта се откриват много нови болни. През 2013 г. е подготвен Консенсус за диагностика и лечение на ФАП с участието на невролози, кардиолози, гастроентеролози и генетици [24]. През 2013 г. започва реимбурсирането на лечението с Виндакел в България и в момента 30 болни в първи стадий са на това лечение.

Понастоящем са идентифицирани 60 засегнати семейства с четири различни мутации, причиняващи заболяването. Glu89Gln е най-честата ТТР мутация в България и се среща при 86% от болните. Тази мутация е специфична за балканско-средиземноморския район. В България ендемични области за тази мутация са Благоевградска и Кюстендилска области. Клиничният фенотип, свързан с нея, е добре дефиниран: средна възраст на началото 51.7 г с малки различия между мъжете и жените; повече от 2/3 от пациентите имат начало между 45-60 г.; случаи с начало преди 45 г. и след 60 г. са относително редки.

През 2014 г. започнахме провеждането на селективна скринингова програма за изследване на носителство на мутации в ТТР гена сред рисковите семейства с оглед установяване на носителите, динамичното им проследяване и ранно започване на лечение на клинично проявените носители. Целевата програма на скрининговата

програма са преките родственици на диагностицираните болни от 60 засегнати семейства: братя, сестри, деца и братовчеди, за които съществува риск да развият заболяването. Скрининговата програма стартира с информационна кампания: а/ запознаване на рисковите семейства с целите на програмата. Посещение на рисковите семейства по места и обхващане със здравно образование всички членове на фамилията, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога се предприема лечение; б/ информирани на медицинския персонал по места за заболяването – общопрактикуващи лекари, невролози, кардиолози, гастроентеролози; в/информирани на пациентската организация за графика на посещенията и съвместно организиране на прегледите по места.

Проведохме скрининг в редица населени места: Благоевград, Кюстендил, с. Невестино, Дупница, с. Яхиново, Сангански, с. Сугарево, с. Вълково, с. Генерал Тодорово, с. Склаве, с. Марикостиново, Петрич, гр. Банско, Вигин, с. Майор Узуново, Варна, гр. Шумен, гр. Търговище, с. Пробуда, Търговищка област, гр. Велико Търново, с. Пчелище, община Елена, Смолян, с. Гела, с. Широка Лъка. От всички желаещи членове на засегнатите фамилии е взета кръв за ДНК анализ след даване на писмено съгласие. Събраният генетичен материал е изследван в Лаборатория „Геника“, откриване на носителите. На установените носители е проведено медико-генетично консултиране и са включени в регистър за клинично проследяване. До момента са изследвани 281 души, като мутации в ТТР гена са открити при 136 от тях.

Клиничното проследяване на откритите носители включва: 1/ клинична оценка: снемане на анамнеза, вкл. фамилен анамнез; физикално и неврологично изследване; измерване на ръст и тегло, modified body mass index; витални признаци – систолно/диастолно кръвно налягане, пулс, ФИД, температура. Носителите на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП се оценяват и с различни скали: а/ NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлекс и сетивност, и диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите; б/Количествено сензорно тестване (QST). Компютъризирано се изследват три модалности: гопир-натиск; вибрационен усет; температурен и болков усет. Автономните функции се изследват с постурален хипотензионен тест. Проследяването на носителите включва и периодично електроневрографско изследване на перонеалните, тибиялните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина, серумна биохимия, тиреоидни функции, изследване на урината. Сърдечната

структура и функции се оценяват чрез: а/ 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се оценяват: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал; б/ ехокардиография; в/ биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I.

Честотата на презледите на асимптомните носители на TTP мутации е: веднъж на 5 години от 30 до 35 и 35 до 40 г.; веднъж на 2 години от 40 до 45 г.; веднъж всяка година от 45 до 50 г.; два пъти годишно след 50 год. Интегдисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог, проследява пациентите и носителите.

### Болест на Niemann Pick C

Болестта на Niemann-Pick type C (NPC) е рядко невровисцерално лизозомно заболяване, обусловено от нарушение в транспорта на липиди, водещо до натрупване на неестерифициран холестерол и гликофинголипиди в лизозомите на мозъчните структури и други тъкани. Заболяването се характеризира в аутозомно-рецесивен тип на унаследяване, като се дължи на мутации в NPC1-гена на 18q11-q12 (95% от случаите) или NPC2-гена на 14q24.3 в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние [25].

Заболеваемостта от NPC се оценява на 1:100 000-150 000 живородени деца [19, 33].

То се характеризира с изключителна клинична вариабилност от фатални неонатални форми, всл. тежко чернодробно засягане до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика [28]. Клиничната картина, насочваща към диагностициране на заболяването се основава на комбинация, висцерални (хепато- и/или спленомегалия), неврологични и психиатрични прояви [29]. Неврологичните прояви при NPC включват вертикална и хоризонтална погледна пареза, апраксия на погледа, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, геластична катаплексия, епилептични пристъпи, Психиатричните прояви включват психози, депресия, биполарно афективно или обсесивно-компулсивно разстройство, рефрактерни на терапия [30, 31]. Хепато- и спленомегалията се срещат често, но липсата им особено при формите с късно начало не изключва диагнозата NPC [29].

Мултисистемното засягане при болестта на Niemann-Pick C налага мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на болните. Miglustat е малка иминозахарна молекула, която преминава кръвно-мозъчната бариера и обратимо подтиска ензима гликоцерамид синтетаза, катализиращ първия етап от синтеза на гликофинголипиди, като по-този начин намалява тяхното натрупване в тъканите [32]. Този медикамент е с доказан

ефект по отношение на леко подобрение, стабилизиране или забавяне на прогресията на заболяването (скоростта на хоризонталните очни сакади, дисфагията, двигателния дефицит, когнитивните нарушения [27, 32], като ефектът е по-добър при лечение на късните детски, ювенилните и формите при възрастни. Тази терапия се съчетава със симптоматично медикаментозни и немедикаментозно лечение [25]: трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на катаплексията, антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam), антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин при дистония и тремор, мелатонин за лечение на инсомнията, поставяне на гастростома при дисфагия, рехабилитация за превенция на контрактурите.

В България до този момент са диагностицирани 11 болни с болест на Niemann-Pick type C чрез генетично изследване и филипиново оцветяване на кожни фибробласти [33]: 2 с късна детска, 5 с ювенилна и 4 с късна форма на заболяването, при които основните прояви са от страна на централната нервна система- неврологични (вертикална погледна пареза, дистонни хиперкинези, атаксия, дизартрия, дисфагия, епилептични пристъпи, катаплексия, когнитивен дефицит) и психиатрични (параноидни идеи, асоциално поведение). Средната възраст на начало в нашата група е 14.36 г. (SD 8.34). Диагнозата е поставена 1-23 г. след началото на клиничните прояви. Девет от тези пациенти са на терапия с Miglustat, на фона на която се отчита стабилизиране на неврологичната симптоматика.

От началото на 2015 г. стартира скринингова програма за определяне на болестността на заболяването на Niemann-Pick C в България. Целта на тази програма е да се определи разпространението на болестта сред пациенти с генетично неизяснени атаксии, дистонии, когнитивен дефицит, епилепсии, психиатрични разстройства, рефрактерни на терапия. Засегнатите се обхващат чрез: ретроспективно търсене – пациенти с генетично неизяснени атаксии, дистонии, когнитивен дефицит, епилепсии, диагностицирани в Клиниката по неврология към Университетска болница „Александровска“, София и регистрирани в Национална генетична лаборатория, София и проспективно – неизяснени атаксии, дистонии, когнитивен дефицит, епилепсии, психиатрични разстройства, рефрактерни на терапия, насочени от колеги – невролози, детски невролози, педиатри, психиатри от страната. Други задачи, които следва да бъдат изпълнени в рамките на програмата са повишаване на осведомеността на лекарите (невролози, детски невролози, педиатри, психиатри от страната) за болестта на Niemann Pick C – диагностичните и терапевтични възможности чрез провеждане на лекции в страната, подробно изследване на насочените сус-

пектни болни от колеги от страната за болест на Niemann Pick C. Предвидени са теренни проучвания за изследване на суспектни болни, които не могат да достигнат Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ в домовете им. При съмнителните болни се изследва lysosphingomyelin-509 в суха капка кръв, нов обещаващ биомаркер с висока чувствителност и специфичност [34]. До този момент са скринирани 23 пациента с неизяснени атаксии, дистонии, когнитивен упадък, съчетани в някои от случаите с психиатрична симптоматика.

## Заклучение

Скрининговите програми за идентифициране на пациенти с редки лечими генетични заболявания са изключително ефективни, защото дават възможност за ранно откриване на тези болни и своевременното им лечение, което гарантира подобряване на качеството им на живот. Скрининговите програми станаха възможни с въвеждането и използването на нови биомаркери, което позволява сравнително надеждно да се отиференцират болните с тези заболявания от здравите индивиди.

## Библиография

1. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D., et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88.
2. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H. et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 148:671-6.
3. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T., et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006, 149:89-97.
4. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M., et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007, 68:99-109.
5. Rigter T, Weinreich SS, van El CG, et al. Severely impaired health status at diagnosis of Pompe disease: a cross-sectional analysis to explore the potential utility of neonatal screening. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):448-55. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.017.
6. Fukuda T, Roberts A, Ahearn M, et al. Autophagy and lysosomes in Pompe disease. *Autophagy* 2006;2(4):318-20.
7. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55(4):495-502.
8. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7:713-716.
9. Martiniuk F, Chen A, Mack A., et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet*. 1998; 79:69-72.
10. Van der Ploeg AT, Reuser AJ: Pompe's disease. *Lancet*. 2008; 372:1342-1353.
11. Chien Y H, Hwu W L. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy*. 2007;1(3):195-201.
12. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, et al. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000, 356:397-8.
13. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003; 112:332-40
14. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013 Apr;260(4):951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x
15. Van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):88
16. Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В. и сътр. Селективен скрининг на пациенти с недиференцирани миопатии при диагностиката на болестта на Помпе. *Медикарт. Неврология и психиатрия*. 2013;3:22-27.
17. Търнев И, Чамова Т, Синигерска И. и сътр. Описание на първия случай на болест на Помпе в България. *Българска неврология*. 2013;14 (1):36-41.
18. Божинова В, Е.Славкова, А.Асенова и сътр. Болест на Помпе в детската възраст – клинични форми, диагностика и лечение. Представяне на 2 български случая с детска форма на болестта на Помпе. *Педиатрия*, 2015: 55 (3), (приета за печат).
19. Andrade, C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalised amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 75: 408-427, 1952.
20. Sakaki Y, Yoshioka K, Tanahashi H., et al. Human transthyretin (prealbumin) gene and molecular genetics of familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol Biol Med*. 1989 Apr;6(2):161-8. Review.
21. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis.
22. Rapezzi C., Perugini E., Salvi F., et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: Towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid*, September 2006; 13(3): 143-153
23. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A., et al. Tafamidis for transthyretin familial polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-792
24. Сарафов С., Гергелчева В., Господинова М. и сътр. Транспиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТП-ФАП) – консенсус за диагностика, проследяване и лечение. 53-59
25. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:16.
26. Millat G, Marçais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: 1321-29.
27. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet*. 2003; 64:269-281.
28. Zech M, Nübling G, Castrop F, Jochim A., et al. Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age- Related Neurodegenerative Disorders. *PLoS One*. 2013;8(12):e82879. doi: 10.1371/journal.pone.0082879. eCollection 2013.
29. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:12. doi: 10.1186/1750-1172-8-12.
30. Mattsson N, Månsson JE, Blomqvist M., et al. Niemann-Pick type C disease. Rare but possible diagnosis in adult neurology and psychiatry. *Lakartidningen*. 2013 7-21;110(19-20):956-7
31. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann-Pick disease type C. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1021-22.
32. Patterson MC, Vecchio D, Prady H., et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):765-771.
33. Чамова Т, Гергелчева В, Желязкова С. и сътр. Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick C. *Медикарт. Неврология и психиатрия*. 2014;4:12-18.
34. Giese AK, Mascher H, Grittner U., et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:78. doi: 10.1186/s13023-015-0274-1.