ISSN 1311-8641 (Print), ISSN 2815-2522 (Online)

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО НЕВРОЛОГИЯ
1929

ТОМ 24
ДОПЪЛНЕНИЕ 4
ЮНИ, 2023

VOLUME 24
SUPPLEMENT 4
JUNE, 2023

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛЕСТИТЕ С НАТРУПВАНЕ В ЛИЗОЗОМИТЕ С НЕВРОЛОГИЧНИ ИЗЯВИ

юни 2023

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р В. Божинова, д.м.,
проф. д-р И.Търнев, д.м.н.

По инициатива на

Българско дружество по неврология

Българско дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Аксел Сива	Истанбул, Турция
Владимир Костич	Белград, Сърбия
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния
Дирк Дреслер	Хановер, Германия
Джорджо Сандрини	Павия, Италия
Клаудио Басети	Берн, Швейцария
Рей Чадури	Лондон, Великобритания
Фабио Антоначи	Павиа, Италия
Фабрицио Стоки	Рим, Италия
Ара Капрелян	Варна
Венета Божинова	София
Димитър Масларов	София
Евгения Василева	София
Ивайло Търнев	София
Иван Петров	София
Иван Стайков	София
Иво Райчев	София
Лъчезар Трайков	София
Любомир Хараланов	София
Мая Дановска	Плевен
Милена Миланова	София
Николай Топалов	София
Огнян Колев	София
Параскева Стаменова	София
Пенка Атанасова	Пловдив
Пенчо Колев	София
Пламен Божинов	Плевен
Румяна Кузманова	София
Силвия Чернинкова	София
Соня Иванова	София
Юлия Петрова	София

EDITORS

Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Dirk Dressler	Hannover, Germany
Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ara Kaprelyan	Varna
Veneta Bozhinova	Sofia
Dimitar Maslarov	Sofia
Evgenia Vasileva	Sofia
Ivailo Tournev	Sofia
Ivan Petrov	Sofia
Ivan Staykov	Sofia
Ivo Raichev	Sofia
Lachezar Traikov	Sofia
Lubomir Haralanov	Sofia
Maya Danovska	Pleven
Milena Milanova	Sofia
Nikolay Topalov	Sofia
Ognyan Kolev	Sofia
Paraskeva Stamenova	Sofia
Penka Atanasova	Plovdiv
Pencho Kolev	Sofia
Plamen Bozhinov	Pleven
Rumyana Kuzmanova	Sofia
Sylvia Cherninkova	Sofia
Sonia Ivanova	Sofia
Julia Petrova	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

SECRETARY:
Desislava Bogdanova

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛЕСТИТЕ С НАТРУПВАНЕ В ЛИЗОЗОМИТЕ С НЕВРОЛОГИЧНИ ИЗЯВИ

юни 2023

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р В. Божинова, д.м.,
проф. д-р И.Търнев, д.м.н.

По инициатива на
Българско дружество по неврология
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието

Днес, 29.06.2023 год., ние, долуподписаните специалисти, достигнахме до консенсус за диагностика и лечение на болестите с натрупване в лизозомите с неврологични изяви:

Акад. проф. Ив. Миланов .....

Проф. В. Божинова .....

Проф. И. Търнев .....

Акад. проф. Л. Трайков .....

Проф. Д. Масларов .....

Проф. Л. Хараланов .....

Проф. П.Атанасова .....

Проф. А. Капрелян .....

Проф. И. Литвиненко .....

Проф. Д. Авджиева .....

Проф. И. Иванов .....

Проф. С. Чернинкова .....

Доц. Т. Чамова .....

Доц. П. Колев .....

Доц. Р. Кузманова .....

Доц. Д. Богданова .....

Доц. С. Иванова .....

Доц. В. Гергелчева .....

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение 1
1. Мукополизахаридози – MPL тип I-IX 2
2. Муколипидози и олигозахаридози 3
2.1. Болест на Pompe 3
3. Сфинголипидози 7
3.1. Болест на Gaucher 7
3.2. Болест на Fabry 7
3.3. Болест на Niemann-Pick тип A, тип B и тип A/B – Дефицит на кисела сфингомиелиназа (ДКСМ). 11
3.4. Niemann-Pick C 12
3.5. Други сфинголипидози 15
3.5.1. GM1– ганглиозидоза 15
3.5.2. GM2 – ганглиозидоза (болест на Tay-Sachs) 15
4. Цероидлипофусцинози 15

Използвани съкращения:

А-Р – автозомно рецесивно предаване
А-Д – автозомно доминантно предаване
Х-Р – Х-рецесивно предаване
ЕЗТ – ензим-заместваща терапия
КМБ – кръвно-мозъчната бариера
МРТ – магнитно-резонансна томография
СРТ – субстрат-редуцираща терапия
ДКСМ – дефицит на киселa сфингомиелиназа
CPK – креатинкиназа
CLN – невронална цероидлипофусциноза
GD1 – болест на Gaucher тип I
GD2 – болест на Gaucher тип II
GD3 – болест на Gaucher тип III
Gl-3 – глоботриаосилцерамид
Gb-3 – глоботриаосилцерамид
FVC – форсиран витален капацитет
MPS – мукополизахаридози
NP A – болест на Niemann-Pick A
NP B – болест на Niemann-Pick B
NP C – болест на Niemann-Pick C
6-MWT – тест с 6-минутно ходене

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестите с натрупване в лизозомите включват около 50 редки генетични метаболитни заболявания с различни мутации/патологични варианти, обуславящи ензимен дефицит и нарушение на лизозомните функции, поради натрупване в тях на определени субстрати – липиди, гликопротеини, мукополизахариди. Предизвикват мултиорганно засягане и са с прогресиращ ход. Основно са с автозомно – рецесивно (А-Р) предаване, напр. болест на Niemann-Pick, тип С, и рядко с Х – рецесивно (Х-Р) предаване /болест на Fabry и болест на Hunter (MPS II)/ или автозомно доминантно (А-Д) предаване /невронална цероидлипофусциноза тип IV (CLN4). Честотата е около 1/7700 раждания. Заболяемостта е около 1:100 000, но в някои случаи – 1:5000 – 1:10 000. Започват обикновено в детска възраст и са характеризирани с инфантилни, късни инфантилни, детски, юношески форми и у възрастни. Клиничните синдроми при неврологични изяви зависят от мястото на натрупване на субстрат и най-често увреждат централната и по-рядко периферната нервна система, в някои случаи и мускулите; възможно е и мултиорганно засягане (сърце, съдове, бъбреци, черен дроб, слезка и др.)

Класифицират се на:

- **Мукополизахаридози**
- **Муколипидози и олигозахаридози**
- **Болест на Pompe**
- **Сфинголипидози** – болест на Gaucher, болест на Fabry, други сфинголипидози (GM1 ганглиозидоза, болест на Tay-Sachs, болест на Sandhoff, болест на Krabbe и метахроматична левкодистрофия), болест на Niemann-Pick тип А, тип В, тип А/В и тип С).
- **Невронални цероидлипофусцинози** (NCL 1-15) ***(Таблица 1)***

Кодират се по МКБ-10 като: Е75 – Болести с натрупване на липиди – Сфинголипидози, вкл. болест на Gaucher и болест на Niemann-Pick (Е75.2); Ганглиозидози, вкл. болест на Tay-Sachs (Е75.0 – Е75.1); Левкодистрофии; Е76.0 – Мукополизахаридози, вкл. болест на Hunter и болест на Hurler; Е77 – с натрупване на гликопротеини; Е77.0 – Е77.1 – Муколипидози.

Таблица 1. Болести с натрупване в лизозомите

Болест	Предаване/ ген/локус	Ензимен дефект	Натрупване в лизозомите
Мукополизахаридози (MPS): болести на Hurler (I), Hunter (II), Sanfilippo (III), Morquino (IV), Maroteaoux – Lamy (VI), Sly (VII) MPS IX	А-Р / MPS I – *IDUA*; MPLII – *IDS*; MPLIIIA – *SGSH*; MPLIII B – *NAGLU*; MPLIII C – *HGSNAT*; MPLIII D – *GNS*; MPL IVA – *GALNS*; MPL IVB – *GLB1*; MPS VI – *ARSB*; MPS VII – *GUSB*; MPS IX – *HYAL1* Х-Р /Xq28 – болест на Hunter	α-L-идуронидаза (болест на Hurler, болест на Hunter), хепаран-N сулфатаза (Sanfilippo), Галактоза-6-сулфат-сулфатаза (Morquino) β-глюкоуронидаза (Sly)	Глюкозоаминогликани
Муколипидози (Сиалидози): – Mucolipidosis I – Mucolipidosis II/III – Mucolipidosis IV – Mannosidosis – Fucosidosis – Galactosialidosis – Salla disease – Schindler disease Aspartylglucosaminuria	 – А-Р/*NEU1*/6 p21.33 – *A-P/ GNPTAB, GNPTG/* – *MCOLN1* – *MAN2B1, MANBA* – *FUCA1* – *CTSA* – *SLC17A5* – *NAGA* – *AGA*	 – α-невроаминидаза – UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase – Mucolipin-1 – α и β mannosidase – Fucosidase – Cathepsin A – Sialin – α-N-acetylgalactosaminidase – Aspartylglucosaminidase	Мукополизахариди, сфинголипиди и гликолипиди
Болест на Pompe	А-Р/*GAA*/17q 25	Кисела α-глюкозидаза	Гликоген
Болест на Gaucher	А-Р/GBA/xp1	Кисела β-глюкоцереброзидаза	Глюкоцереброзиди
Болест на Fabry	Х-Р/ *GLA* /X21.33-q22	α-галактозидаза А	Глоботриазоцилцерамид (Gb-3)
Болест на Tay-Sachs	АР/ *HEXA* / 15q23-q24; 5q11.2-q13.2.3.	Хексозаминидаза А	G_{M2} ганглиозиди
Късна инфантилна и детска G_{M1} ганглиозидоза	А-Р/ GLB1/3p22.3	β-галактозидаза-1	G_{M1} ганглиозиди (Гликосфинголипиди)
Болест на Niemann-Pick тип А, тип В и тип А/В – ДКСМ	А-Р/ *NPA*/11p15.1	Сфингомиелиназас	Сфингомиелин, нарушен холестеролов вътреклетъчен транспорт
Болест на Niemann-Pick С	А-Р/ *NPC 1*18q11; *NPC 2*/14q24.3		Нарушен холестеролов вътреклетъчен транспорт на гликосфинголипиди, сфингозин и холестерол
Невронална цероид-липофусциноза (NCL 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)	А-Р • CLN1*/PPT/* 1p32 • CLN2*/TPP1*/11p15.5 • CLN3/16p12.1 • CLN 5/ 13q21.1-q32 • CLN 6/ 15q21-q23 • CLN7/MFSD8/ /4q28.1-q28.2 • CLN 8/ 8p23 • CLN9 • CLN10*/CTSD* /11p15.5 • CLN11*/GRN* • CLN12*/ATP13A2* • CLN13*/CTSF* • CLN14*/KCTD7* • SGSH А-Д- CLN4/DNAJC5	• Палмитоил-протеин-тиоестераза (NCL 1); • Трипептидил-пептидаза (NCL 2)	Цероид и липофусцин

При засягане на ЦНС в МРТ на главния мозък се установяват лезии според типа на заболяването – от бързо прогресираща мозъчна и малкомозъчна атрофия поради загиване на неврони и хипомиелинизация при невронните цероидлипофусцинози, обща мозъчна атрофия при мукополизахаридоза тип III, множество мозъчно-съдови лезии при болестта на Fabry, долихоектазии на съдове при болестта на Pompe и на Fabry. Рентгенологичните изследвания разкриват характерни костни промени в зависимост от типа на клетъчното натрупване на различни субстрати, най-често при мукополизахаридозите и муколипидозите.

Лечението е патогенетично, с доказана терапевтична ефективност за промяна на естествения ход на заболяването при някои видове заболявания при определен ензимен дефицит – ензим-заместваща терапия (ЕЗТ), субстрат-редуцираща терапия (СРТ), прилагане на шаперони, които могат да се свържат и помагат за правилното конфигуриране или съзряване и пренасянето на ензимите на подходящо място. Шаперони засега се използват при болести с натрупване в лизозомите като болест на Gaucher, болест на Fabry; в експериментален стадий са опити за лечение при болест на Pompe. Ефект от прилагане на стволови клетки е установен само при Мукополизахаридоза тип I в ранните стадии на заболяването. В експериментален стадий са и опитите за генна терапия чрез пренасяне с вирусни вектори и нано-частици.

1. МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗИ

Мукополизахаридозите (MPS) са болести с натрупване на мукополизахариди в лизозомите на различни тъкани с като кожа, хрущяли, корнея, черен дроб, слезка и съдове, поради ензимен дефицит на деградиращи ензими *(Таблица 2)*. Предаването е автозомно рецесивно (А-Р) и само MPS II (болест на Hunter) е Х-Р.

Таблица 2. Мукополизахаридози, генни дефекти и ензимен дефицит

Заболяване	Генен дефект	Ензимен дефицит
MPS I (синдроми на Hurler, Scheie)	*IDUA*	Alpha-L-iduronidase
MPS II (синдром на Hunter)	*IDS*	Iduronate-2-sulfatase
MPS IIIA (синдром на Sanfilippo)	*SGSH*	Heparan-N-sulfatase
MPS IIIB (синдром на Sanfilippo)	*NAGLU*	N-acetylglucosaminidase
MPS IIIC (синдром на Sanfilippo)	*HGSNAT*	Acetyl CoA glucosamine N-acetyl-transferase
MPS IIID (синдром на Sanfilippo)	*GNS*	N-acetyl-glucosamine-6-sulfatase
MPS IVA (синдром на Morquio)	*GALNS*	N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase
MPS IVB (синдром на Morquio)	*GLB1*	β -galactosidase
MPS VI (синдром на Maroteaux-Lamy)	*ARSB*	Arylsulfatase B
MPS VII (синдром на Sly)	*GUSB*	β-glucuronidase
MPS IX	*HYAL1*	Hyaluronidase

MPS I и MPS II

MPS I (Синдром на Hurler или синдром на Scheie според тежестта на клиниката с дефицит на Alpha-L-iduronidase) и MPS type II (синдром на Hunter с дефицит на Iduronate-2-sulfatase) са най-честите типове MPS.

Клиника: При **класическата форма** е налице забавено развитие, нисък ръст, рецидивиращи отити и респираторни инфекции, хепатоспленомегалия, макроцефалия, груби черти на лицето с дебели вежди, устни и нос, хиперплазия на венците и макроглосия. Прогресивно се развиват глухота, сърдечно-клапни дефекти, респираторни обструктивни заболявания, ставни контрактури и интелектуален регрес. При нелекуваните пациенти след 2-3 г. IQ е <70 при 61% и граничен (IQ 70–85) при 25%. Други усложнения са: помътнявания в корнеята, синдром на карпалния тунел, хидроцефалия, шийна нестабилност и спинална компресия, сърдечни аритмии, глаукома. Характерни са находките при рентгеновите изследвания – dysostosis multiplex, промени в sella turcica, ребрата, проксималните метакарпални и метатарзални кости, тазобедрена дисплазия. Продължителността на живота при нелекуваните пациенти е до второто или третото десетилетие. **При леката форма на MPS I и II** соматичните изяви са леки и без засягане на ЦНС, а интелектът е нормален.

Диагностициране:

- *Количественото изследване на мукополизахариди в урина* е начално изследване при скрининга за суспектни пациенти за MPS I и II;
- *Изследване на ензимна активност в суха капка кръв* при усилена екскреция на мукополизахариди в урината – снижената ензимна активност доказва диагнозата.
- *Генетично изследване* за доказване на мутация/патологичен вариант.
- *Рентгеново изследване* – dysostosis multiplex подкрепя диагнозата.

Лечение: *Ензим-заместваща терапия (ЕЗТ)* с *laronidase за MPS I и idursulfase за* MPS II забавя прогресията на заболяването, т.е. променя естествения му ход, но не го лекува. Ензимите не преминават през КМБ и не повлияват неврологичните симптоми. *Трансплантация с хемопоетични стволови клетки е прилагана при MPS I* под 2 г. възраст и стабилизира невропознитивните функции; има и известни положителни резултати при случаи с MPS II. Проследяването на пациентите е от мултидисциплинарни екипи.

<u>MPS III включва 4 подтипа</u> с прогресиращо натрупване на хепарин сулфат, изразено в невроните на ЦНС, като MPS IIIA е най-честа *(Таблица 2)*. В сравнение с останалите MPS, при MPS III са най-чести невропсихиатричните синдроми с ранна изява на забавено нервно-психично развитие и умствена изостаналост, прогресираща спастична квадрипареза, симптоматична епилепсия при 60-70%, безсъние, деменция, поведенчески отклонения с агресия, гневни реакции, деструктивно поведение, хиперактивност и дефицит на внимание. В напредналите стадии пациентите са енцефалопатни и достигат до хронично вегетативно състояние в юношеска възраст. В КТ и МРТ на главния мозък се установява дифузна атрофия. Хепатоспленомегалията и засягането на сърдечните клапи, dysostosis multiplex и лицевият дизморфизъм не са тежко изразени.

Диагностицирането е чрез доказване на увеличена експресия на мукополизахариди в урината, доказване на ензимен дефицит и генетично изследване.

Лечение: Няма сигурно лечение за MPS III. Експериментира се ЕЗТ, но не е установено преминаване през кръвномозъчната бариера (КМБ) и проникване в ЦНС.

MPS тип IV (синдром на Morquio) се причинява от 2 ензимни дефицита *(Таблица 2)* и се характеризира основно скелетни дисплазии – нисък ръст, pectus carinatum, деформация на предмишницата, genu valgum, сколиоза, тазобедрена дисплазия, атланто-окципитална нестабилност, зъбни абнормности. Нескелетните изяви са помътняване на роговицата, загуба на слух, обструктивни или рестриктивни белодробни болести, сърдечна дисфункция. Интелектът е нормален.

Диагностициране: Диагнозата е трудна, тъй като количеството на мукополизахариди в урината, особено при възрастни пациенти, може да е нормално. Необходими са ензимните и генетични изследвания, доказващи заболяването. Установяването чрез рентгенография на dysostosis multiplex подкрепя диагнозата.

Лечение: ЕЗТ с *Elosulfase alfa* се прилага при MPS IVA, но не при MPS IVB. Elosulfase alfa редуцира отлагането на keratan sulfate и подобрява теста за 6-минутно ходене (6MWT), леко се подобряват и дихателните функции. Проследяването е от специалисти – генетик, ортопед, оториноларинголог, пулмолог, кардиолог, невролог, стоматолог.

MPS VI е рядка (заболяемост 0,36 до 1,30 на 100 000 живородени). Подобно на MPS I и II се отлага dermatan sulphate, но за разлика от тях, метаболизмът на heparan sulphate не е променен. Интелектът най-често е нормален. Клиничните изяви на MPS VI са подобни на MPS I на II – нисък ръст, лицев дизморфизъм с груби черти, корнеални мътнини, белодробен обструктивен синдром, хепатоспленомегалия, сърдечно-клапни абнормности, ингвинална и умбиликална херния, dysostosis multiplex, ставни контрактури, тазобедрена дисплазия, синдром на карпалния тунел.

Диагностициране: Доказване на *повишена секреция на мукополизахариди в урината, ниска стойност на ензимната активност на арилсулфатаза В в урината и генетично доказване на мутация/патологичен вариант в ARSB гена.*

Лечение: ERT за MPS VI е с *Galsulfase* която подобрява растежа, редуцира сърдечната хипертрофия, забавя прогресията на сърдечно-клапните промени и ставните нарушения, като лечението трябва да започне максимално рано.

MPS VII е много рядка (0.05–0.29 на 100 000 новородени). При 40–45% от пациентите с MPS VII има *неимунен фетален хидропс*, който се среща рядко при другите MPS и затова наличието му насочва към MPS VII. Налице са *умствена изостаналост* (86%), *грубите черти на лицето* (87%), dysostosis multiplex (90%), ставни контрактури (84%), хепатоспленомегалия (75%), сколиоза (69%), корнеално помътняване (63%), обструктивно белодробно заболяване (44%), сърдечно клапно заболяване (50%) и кардиомиопатия (37%). **Диагностицирането** на MPS VII се извършва с доказване на повишено излъчване на мукополизахариди в урината, измерване на ензимната активност на β-glucuronidase в кръв и генетично изследване. Лечението с ЕЗТ с интравенозно приложение на *vestronidase alfa*, рекомбинантна форма на *β-glucuronidase*, с доказан ефект върху двигателната активност с подобряване на 6MWT, фините движения и умората.

2. МУКОЛИПИДОЗИ И ОЛИГОЗАХАРИДОЗИ

Муколипидозите и олигозахаридозите *(Таблица 3)* са относително редки прогресиращи заболявания и приличат на MPS поради забавеното развитие, органомегалията и dysostosis multiplex.

Таблица 3. Муколипидози и олигозахаридози – установени гени и ензимен дефицит

Болест	Ген	Ензимен дефицит
Mucolipidosis I (Sialidosis)	*NEU1*	α-neuraminidase
Mucolipidosis II/III	*GNPTAB, GNPTG*	UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase
Mucolipidosis IV	*MCOLN1*	Mucolipin-1
α-mannosidosis	*MAN2B1*	α-mannosidase
β-mannosidosis	*MANBA*	β-mannosidase
Fucosidosis	*FUCA1*	Fucosidase
Galactosialidosis	*CTSA*	Cathepsin A
Salla disease	*SLC17A5*	Sialin
Infantile sialic acid storage disease	*SLC17A5*	Sialin
Aspartylglucosaminuria	*AGA*	Aspartylglucosaminidase
Schindler disease	*NAGA*	α-N-acetylgalactosaminidase

Сиалидозите Тип 1 и Тип 2 (известна и като муколипидоза I) се обуславят от мутация *NEU1* гена в 6p21.33, причиняващ дефицит на alpha-neuraminidase и beta-galactosidase, вътреклетъчно натрупване на сиалоолигозахариди, както и висока екскреция на сиалоолигозахариди в урината. Известни са над 40 мутации в *NEU1*. **Клинично** се изявяват *с прогресираща слепота*, характерна *ретинна дегенерация тип „черешово петно”, прогресивна миоклонична епилепсия, атаксия, глухота и интелектуален регрес*. Описани са **Сиалидоза Тип 1** с по-късно начало и **Сиалидоза тип 2** – тежка, с ранно начало (**вродена, инфантилна форма, юношеска форма**) с бързо прогресираща слепота при ретинна дегенерация тип „черешово петно”, прогресивна миоклонична епилепсия, атаксия, глухота, интелектуален регрес.

2.1. БОЛЕСТ НА POMPE

Болестта на Pompe (гликогеноза тип II, дефицит на кисела малтаза или дефицит на кисела алфа-глюкозидаза /GAA/) (OMIM232300) е рядко автозомно-рецесивно метаболитно заболяване с натрупване на гликоген в лизозомите на различни органи и системи. Тя е с най-тежката клиника от 12-те известни гликогенози. Причинява се от над 558 мутации (генетични дефекти) в GAA гена в 17q25, обуславящи различна степен на дефицит на ензима кисела алфа-глюкозидаза, при което гликогенът не се разгражда. Клинично се изявява при намаляване над 25% от средната нормална ензимна активност на GAA.

Патогенеза и патоморфология: Заболяването е с прогресиращо мултиорганно засягане поради натрупване на гликоген в лизозомите в различни органи и системи, но основната клинична изява с миопатен синдром е в резултат на засягане на мускулните клетки, чернодробните клетки, в мотоневроните на предните рога на гръбначния мозък и невроните в ЦНС, както и в други структури.

Епидемиология: Честотата на болестта на Pompe варира в различните популации от 1:40 000 до 1:300 000; късната форма е с честота 1:57 000, а инфантилната – от 1: 33 000 до 1:158 000. В Южен Китай и Тайван честотата достига до 0,5-1% от общата популация, поради което се провежда и масов неонатален скрининг.

Клиника: Заболяването се разделя на 2 основни клинични форми според началната възраст и ензимния дефицит на GAA: *инфантилна форма със значителен ензимен дефицит* (при кла-

сическата GAA<1%, при некласическа с GAA>2%); *късни форми – детска и юношеска* с GAA между 2% и 6%, а *при възрастните* с GAA>40%. При всички форми основният клиничен синдром е прогресиращият *миопатен синдром и* дихателна недостатъчност; сърдечна недостатъчност с изразена кардиомиопатия при инфантилните форми. Възможна е чернодробна недостатъчност, рядко се наблюдават съдови и мозъчно-съдови увреждания.

Ранни (инфантилни) форми ***(Таблица 4):*** **Инфантилната (класическа) форма** е с ранно начало (средно 1.5 месечна възраст) с клиника на т. нар. „вяло бебе". Протича с: тежък *прогресиращ миопатен синдром*; бързо развитие на *хипертрофична кардиомиопатия* с типична ЕКГ с къси P-R интервали и големите QRS комплекси и *сърдечна недостатъчност*; чести белодробни инфекции и *дихателна недостатъчност*, налагаща изкуствена белодробна вентилация средно на 5,9 месеца; *хепато- и спленомегалия*, макроглосия; летален изход около 6.3 месеца (до 7-8 месеца); практическа *липса на ензима алфа глюкозидаза* (<1%), серумната креатинкиназа (CPK) е повишена. **Инфантилна (некласическа) форма** в сравнение с класическата е по-лека, с малко по-късна възраст на изява на симптомите (около 5-ия месец) и средна преживяемост 19 месеца.

Таблица 4. Клинични изяви на инфантилната форма на болестта на Pompe

Органи/системи	Симптоми
Мускулна	• Прогресивна мускулна слабост • Изразена хипотония – 88% • Незадържане на главата • Неовладяване на двигателни умения • Арефлексия • Макроглосия
Дихателна	• Прогресираща дихателна недостатъчност – 78% • Чести дихателни инфекции • Смърт от сърдечна и дихателна недостатъчност
Сърце	Кардиомиопатия (масивна) – 88% Левокамерна хипертрофия – 92%
Храносмилателна	Трудно сукане, гълтане (хипотрофия) – 57% Хепатомегалия

Диференциалната диагноза на инфантилните форми на болестта на Pompe включва спинална мускулна атрофия, мускулни дистрофии, митохондриални болести, сърдечни заболявания и др. *(Таблица 5)*.

Форми на болестта на Pompe с късно начало: Детската, юношеската и формата при възрастните започват след 1 годишна възраст. Налице е *прогресиращ миопатен синдром с проксимална локализация тип пояс-крайник*, но кардиомиопатията е рядка и не се установява при юношеските форми и у възрастните. Възрастта на началото и тежестта на миопатията корелират с *дефицита на ензимната активност на GAA, като при детските и юношески форми наличната ензимната активност е 2-6% от нормата, при формите у възрастните – от 7 до 40%.* При детските и юношески форми прогресиращият миопатен синдром е с проксимална локализация, по-изразен в *долните крайници* – затруднено до невъзможно е изправянето от клекнало положение, затруднено е изкачване по стълби, походката е „клатушкаща". *Аксиалната мускулна слабост* затруднява изправянето от легнало положение, оформят се *сколиоза, криловидни лопатки*, възможни са *ригиден гръбнак, миалгии и асимптомно повишаване на креатинкиназата (CPK) (20%)*. Засягането на *дихателната мускулатура* първоначално причинява нощна хиповентилация със сутрешно главоболие, умора и впоследствие – дихателна недостатъчност (*Таблица 6*). Налице са сърдечни ритъмни и проводни нарушения, но не и типичната за инфантилната форма хипертрофична кардиомиопатия.

Таблица 5. Диференциална диагноза при инфантилната форма на болестта на Pompe

Диференциална диагноза	Общи признаци и симптоми
Спинална мускулна атрофия I тип (Болест на Werdnig-Hoffman)	Хипотония, прогресивна мускулна слабост пояс-крайник, липсващи рефлекси, затруднено хранене, повишена креатинкиназа (CPK)
Вродена мускулна дистрофия	Тежка хипотония и мускулна слабост
Митохондриални болести	Хепатомегалия, кардиомиопатия, миопатия, повишена креатинкиназа (CPK)
Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия	Бивентрикулна хипертрофия
Болест на Danon	Хипертрофична кардиомиопатия, миопатия на скелетната мускулатура, натрупване на гликоген, повишена CPK
Миокардит	Възпаление на миокарда, водещо до увеличение на сърцето
Гликогеноза тип III и IV	Хепатомегалия, хипотония, кардиомегалия, мускулна слабост, повишена CPK
Ендокардиална фиброеластоза	Задух, затруднено хранене, кардиомегалии, сърдечна недостатъчност
Недостатъчност на карнитин	Кардиомиопатия, мускулна слабост
Хипотироидизъм	Хипотония, макроглосия
Пероксизмални нарушения	Хипотония, хепатомегалия

Таблица 6. Симптоми и синдроми при късната форма на болест на Pompe

Органи/системи	Симптоми
Мускулно-скелетна	• Прогресивна проксимална мускулна слабост (крака и аксиална мускулатура) • Болка в кръста • Трудно изкачване на стълби • Scapulae alatae • С-м на Gowers • Забавено моторно развитие (деца) • Лордоза, сколиоза, ригиден гръбнак
Бели дробове	• Прогресираща дихателна недостатъчност • Ортопнея • Сънна апнея • Диспнея, интолеранс при физически усилия • Чести дихателни инфекции, слаба кашлица
Храносмилателна	• Трудно хранене, намалено телесно тегло • Трудно дъвкане, гълтане • Хепатомегалия
Други	• Сутрешно главоболие • Сомнолентност през деня

Болестта на Pompe в детско-юношеската възраст е с широк клиничен спектър, в който фенотипът отчасти се обяснява с генотипа. *Диференциалната диагноза* е с други мускулни дистрофии, вродени или метаболитни миопатии, мотоневронни заболявания, или нарушено невромускулно предаване (*Таблица 7*). Приети са алгоритми за диагностициране на заболяването. При установяването на неясен миопатен синдром или само на трайно повишена CPK при ЕМГ данните за миогенна увреда, особено при CPK над 2000 E, диагнозата вероятно е „болест на Pompe с късно начало" при дефицит на GAA, „прогресивна мускулна дистрофия тип Becker" или тип „пояс-крайник", „миотонична дистрофия тип 2", митохондриални, ендокринни миопатии и полимиозит.

Таблица 7. Диференциална диагноза при болестта на Pompe с начало в детска и юношеска възраст – видове заболявания

Тип увреда	*Заболяване*
Дистрофии	• Пояс-крайник • Дистрофинопатии (Duchenne/Becker мускулни дистрофии) • Миофибрилерна миопатия • Миотонична дистрофия тип 2 • Скапулоперонеални синдроми • Болест на Danon • Х-свързана миопатия с ексцесивна автофагия • Фацио-скапуларна мускулна дистрофия
Възпалителни миопатии	• Полимиозит • Inclusion body миозит
Вродени миопатии	• Немалинова миопатия • Central core миопатия • Центронуклеарна миопатия • Миопатия с хиалинни тела • Други вродени миопатии
Други метаболитни миопатии	• Болест на McArdle (късно начало) • Митохондриални миопатии • Миопатии при липидни заболявания
Мотоневронни заболявания	• Спинална мускулна атрофия – I-III тип • Болест на Kennedy • Латерална амиотрофична склероза
Нарушено невромускулно предаване	• Myasthenia gravis • Вродени миастенни синдроми • Синдром на Lambert-Eaton

Диагностицирането на болестта на Pompe се основава на: 1. клиниката на *прогресиращ миопатен синдром*, съчетан или не с *кардиомиопатия* (задължителна само при инфантилната форма) и *дихателни нарушения*, оценени с изследване за форсиран витален капацитет (FVC), оксиметрия, капнография, полисомнография; 2. ЕМГ данни за миогенна увреда; 3. Повишени стойности на креатинкиназата (CPK), но при 5% е нормална; 4. Заболяването *се потвърждава с доказването на дефицит на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв на филтърна бланка и се верифицира генетично* (мускулната биопсия не е задължителна).

Необходимите изследвания за потвърждаване на диагнозата са:

- Рентгенография – за доказване на кардиомегалия при инфантилната форма;
- ЕКГ – данни за проводни нарушения;
- Ехо-КГ – доказване на хипертрофична кардиомиопатия при инфантилната форма;
- ЕМГ – данни за *миогенна увреда*, но са *възможни и денервационни потенциали* както при спиналните мускулни атрофии, вследствие на отлагане на гликоген в мотоневроните на предните рога;
- FVC, оксиметрия и капнография, полисомнография;
- Кръв: повишени CPK, AST, ALT, LDH;
- **Количествено определяне на GAA ензимната активност в суха капка кръв (DBS)** е основен диагностичен информативен бърз метод с доказване на количествена редукция: <1% при класическа инфантилна форма; <2% при не-класическата инфантилна форма; 2-6% при детска и ювенилна форми; 7-40% при формите у възрастни;
- **Генетично верифициране на GAA** гена.

За диагностициране на заболяването се прилагат скринингови програми, вкл. в България, чрез изследване на GAA ензимната активност в суха капка кръв (DBS) при пациенти с неясни миопатни синдроми и при асимптомно постоянно повишение на CPK, или и с нормална CPK с диспропорция на аксиална и дихателна мускулна слабост, в сравнение с мускулатурата на крайниците. *Необходими са генетичните изследвания със секвениране от ново поколение (next generation sequencing, NGS)* при съмнителни случаи за болест на Pompe.

Необходимо е изясняване чрез *скринингови изследвания* за търсене на болестта на Pompe при неизяснени случаи на миопатен синдром с проксимална мускулна слабост, с диспропорция на аксиална и дихателна мускулна слабост, в сравнение с мускулатурата на крайниците или неясно повишаване на CPK; възможна е и нормална CPK.

Лечението на болестта на Pompe е комплексно: *медикаментозно ензим-заместващо лечение и симптоматично лечение* – кардиологично лечение; лечение на белодробното възпаление и дихателни грижи (при обструктивна сънна апнея назален C-PAP, при нощна хиповентилация Bi-PAP, O2-през нощта или постоянно при хипоксия); умерена рехабилитация; общи социални и психологични грижи; генетично консултиране, пренатална диагностика и скрининг. Няма сигурни данни за терапевтичен ефект от субстрат-редуциращи терапии, генна терапия с вирусни вектори и трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Лечение чрез ЕЗТ с alglucosidase alfa и avalglucosidase alfa:

– ***alglucosidase alfa*** е одобрена за всички форми в Европа и САЩ. ЕЗТ с Aglucosidase alfa се започва в ранния стадий преди настъпване на необратими тъканни промени. Прилага се чрез интравенозни инфузии през две седмици в препоръчителна доза 20 мг/кг телесно тегло. Публикувани са резултатите, вкл. от двойно слепи, плацебо контролирани мултицентрови изследвания от ЕЗТ с Aglucosidase alfa при различните форми на болестта на Pompe, които доказват ефекта за стабилизиране и забавяне на развитието на основните синдроми – кардиомиопатията при инфантилните форми и миопатията, и дихателните нарушения при инфантилните и късни форми, и отсрочва необходимостта от дихателни грижи, особено при рано започнато лечение. При *инфантилните форми* най-добри резултати се постигат при начало на лечението преди 6 месечна възраст. При *късната форма* на болестта на Pompe се установява подобряване на функциите на напречнонабраздените мускули и сърдечната функция, стабилизиране и повишаване на дихателните обеми, с по-добър ефект също при ранно начало на терапията. Лечението променя естествения ход на заболяването, тъй като при нелекуваните, рискът от загуба на самостоятелна походка нараства с 13% всяка година, а рискът от дихателна недостатъчност, налагаща вентилация нараства с 8% всяка година; при лекуваните болни е подобрена или стабилизирана двигателна активност и функционално подобрение в ежедневните дейности, постига се стабилизиране и намаляване на необходимостта от дихателен апарат и се снижава рискът от летален изход с 59%. В мащабно изследване при 438 пациента, описани в 22 публикации (19 от тях – клинични проучвания), проследени средно 45.7 месеца е анализиран дълготрайният ефект от алфа глюкозидазата. Оценени са преживяемост, моторни и респираторни функции (смъртност, % FVC и 6MWT) при лекуваните и нелекувани пациенти. Установено е, че лекуваните с alglucosidase alfa пациенти имат 5 пъти по-ниска смъртност; % FVC бързо се повишава с 1.4% след 2 месеца, с бавен регрес към изходното за 3 г. При нелекуваните пациенти има понижаване с 2.3% за 12 мес. и с 6.2% след 48 месеца. При теста с 6-минутно ходене (6MWT) най-значимо е подобрението в първите 20 месеца с повишаване с 50 м над базовата

стойност и стабилизация във времето. Нелекуваните пациенти нямат подобрение в 6MWT. Изводът от проучването е, че Alglucosidase alfa подобрява преживяемостта, възможността за обслужване и респираторните функции. Подобни са изводите при проследяване на деца.

– ***avalglucosidase alfa*** е одобрена за всички форми в Европа и САЩ. Avalglucosidase alfa е рекомбинантна човешка кисела α-глюкозидаза (rhGAA), която осигурява екзогенен източник на GAA. Препоръчителната доза avalglucosidase alfa е 20 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки 2 седмици. При пациенти с инфантилна форма на болестта на Pompe (IOPD), които нямат подобрение или имат недостатъчен отговор по отношение на сърдечната, дихателната и/или двигателната функция, докато получават 20 mg/kg, трябва да се обмисли увеличаване на дозата до 40 mg/kg през седмица, при липса на съображения, свързани с безопасността (напр. тежка свръхчувствителност, анафилактични реакции или риск от претоварване с течности). Avalglucosidase alfa е модификация на alglucosidase alfa, при която приблизително 7 хексаманозни структури, всяка от които съдържа 2 терминални края маноза-6-фосфат (bis-M6P), са конюгирани с окислени остатъци на сиалова киселина върху alglucosidase alfa. Avalglucosidase alfa има 15-кратно увеличение на маноза-6-фосфат (M6P) участъците, в сравнение с alglucosidase alfa. Установено е, че свързването с M6P рецепторите на клетъчната повърхност се осъществява чрез въглехидратни групи върху молекулата на GAA, след което се интернализира и транспортира в лизозомите, където претърпява протеолитично разцепване, водещо до повишена ензимна активност за разграждане на гликогена. Повишеният афинитет към M6P-рецепторите, резултира в клинично значими предимства по отношение на тежестта на заболяването в сравнение с алглюкозидаза алфа, използвана като компаратор в COMET - основното проучване фаза 3. Клиничното проучване при пациенти с LOPD (EFC14028/COMET), сравняващо ефикасността и безопасността на *avalglucosidase alfa* и alglucosidase alfa, включващо открита, дългосрочна фаза на проследяване до 5 години за всички пациенти, постига статистическа неинфериорност по отношение на промяната във FVC % прогнозна стойност в изправено положение от изходното ниво, числено подобрение в 6-минутен тест с ходене, 6MWT при *avalglucosidase alfa* в сравнение с alglucosidase alfa. Демонстрира се запазване на ефекта по време на продължителното лечение с *avalglucosidase alfa* 20 mg/kg през седмица до 6 години при пациенти с LOPD по отношение на FVC % прогнозна стойност и 6MWT. Клиничното проучване при пациенти с IOPD (ACT14132/mini-COMET) е многоетапно, фаза 2, открито, многоцентрово, многонационално кохортно проучване с многократно приложение на възходяща доза *avalglucosidase alfa* при педиатрични пациенти с IOPD (на възраст 1-12 години), които показват клинично влошаване или неоптимален клиничен отговор по време на лечение с alglucosidase alfa. При педиатрични пациенти с IOPD (<18-годишна възраст), лекувани с *avalglucosidase alfa* в доза 40 mg/kg през седмица, които са показали клинично влошаване (кохорта 2) или неоптимален клиничен отговор (кохорта 3), докато са провеждали лечение с alglucosidase alfa, средната процентна (SD) промяна в хексозните тетразахариди в урината спрямо изходното ниво е съответно -40,97% (16,72) и -37,48% (17,16), след 6 месеца. При пациенти, които преди това са имали влошаване, лекувани с *avalglucosidase alfa* в доза 20 mg/kg през седмица, средната (SD) процентна промяна е 0,34% (42,09). При пациентите с IOPD, които преди това са имали клинично влошаване с alglucosidase alfa, ефикасността върху специфичните показатели на клинично влошаване, включително двигателна функция, сърдечна маса на лявата камера и измервания на позицията на клепачите се запазва в продължение на 2 години.

Приети са консенсуси за ензим-заместващо лечение на базата на над 10 г. проследяване на пациентите, вкл. и в България, като ЕЗТ е при клинична изява (*Таблица 8*).

Препоръките за лечение на болестта на Pompe включват:

1. При инфантилна форма на болестта на Pompe – ЕЗТ в доза 20 mg/kg през 14 дни.

– Преди ЕЗТ се определя CRIM (кръстосано реактивен имунен материал) и се включва ITI (immune tolerance induction) в терапевтичния план. Лечението се провежда в център с опит в лечението на инфантилна форма на болестта на Pompe.
– След диагностицирането, преди започване на ЕЗТ – оценка на дишането и при необходимост – неинвазивно подпомагане.
– оценка за трудности в дъвкането и приложение на методи за адекватно хранене и ръст.

2. При късна форма на болестта на Pompe:

– ЕЗТ в доза 20 mg/kg през 14 дни при пациенти, които се движат, не се вентилират в будност и не са с дихателно подпомагане в сън.
– ЕЗТ в доза 20 mg/kg през 14 дни, при инвалидизирани пациенти с дихателно подпомагане в будност и в сън, при подобрение на функционалния статус чрез тестуване; преценка за прекъсване при липса на ефект

Таблица 8. Препоръки за ЕЗТ според стадия и тежестта при късната форма на болестта на Pompe

Състояние	Препоръка
Асимптомни пациенти без обективни нарушения (носители)	• Проследяват се на 1 г., вкл. с неврологичен статус, мануално мускулно тестиране, функционална оценка на дишането, ЕКГ, оценка на дейностите в ежедневния живот. • ЕЗТ се започва при изява на клинични симптоми
Асимптомни пациенти с обективни нарушения	ЕЗТ се започва незабавно при изява на клинични симптоми: отклонения в мануалното мускулно тестиране или промяна във функциите на дишането – намаляване на FVC в легнало положение
Симптомни пациенти	ЕЗТ се започва незабавно
Пациенти с тежки симптоми	При пациенти на инвалидна количка и на денонощна изкуствена белодробна вентилация • ЕЗТ се провежда 1 г. и се оценява отговора към лечението • Лечението продължава, ако клиничната прогресия се забави и състоянието се стабилизира
Продължителност на ЕЗТ	Лечението е дългосрочно; Оценява се ефектът от лечението най-малко след 1 г.
Проследяване	**Симптомни пациенти:** Пациентите се проследяват на всеки 6 месеца, вкл. с неврологичен статус, мануално мускулно тестиране, функционална оценка на дишането, ЕКГ, оценка на дейностите в ежедневния живот **Асимптомни носители на болестта на Pompe:** проследяват на 1 г., вкл. с неврологичен статус, мануално мускулно тестиране, функционална оценка на дишането, ЕКГ, оценка на дейностите в ежедневния живот

3. Пациенти с късна форма на болестта на Pompe се мониторират за дихателни усложнения чрез регулярна функционална оценка на дишането

- **Пациенти с късна форма на болестта на Pompe с лош отговор** от ЕЗТ за месеци/години се оценяват за **наличие на антитела** (HSAT – high sustained antibody titres) и ако съществуват – опит за лечение за понижаване
- Пациенти с късна форма на болестта на Pompe трябва да са на **диета с адекватно протеини и енергия**
- **Vitamin D оценка и прибавяне за ниво поне 75 nmol/L.**
- Пациенти с късна форма на болестта на Pompe – **индивидуални упражнения**
- Периодична оценка на QoLi и /или моторни функции
- **При липса на ефект при оценка** – преустановяване на ЕЗТ и преминаване към подкрепящи грижи и палиативни действия

Дискутира се необходимостта от лечение на пресимптоматичните случаи с болест на Pompe, тъй като е известно, че заболяването започва на по-ранна възраст при мъжкия пол в сравнение с женския и при еднакви мутации в рамките на едно семейство, като понякога има продължителен период без клинични симптоми. По тази причина се препоръчва проследяване на безсимптомните носители с мутации за болест на Pompe и оценка на мускулната сила, ЕКГ, ЕхоКГ и FVC на всеки 12 мес.

Проследяването на асимптомните носители на мутации за болест на Pompe включва: *Мануално мускулно тестуване; 6MWT; Тестове за време* (за изминаване на 10 м, изкачване на 4 стъпала, изправяне от легнало положение и ставане от стол); Вентилаторни капацитети: *FVC* в седнало и легнало положение, максимално инспираторно/експираторно лечение; *ЕКГ, ЕхоКГ.*

3. БОЛЕСТИ С НАРУШЕН МЕТАБОЛИЗЪМ НА СФИНГОЛИПИДИТЕ

3.1 БОЛЕСТ НА GAUCHER

Най-честата болест с натрупване в лизозомите 1/40 000, но при популацията на евреи Ashkenazi болестността е 1/1000. Болестта на Gaucher се причинява от мутация в *GBA* и ензимен дефицит на glucocerebrosidase. В лизозомите на макрофагите, в ретикулоендотелната система, черния дроб, слезката и костния мозък се натрупва glucosylceramide.

Описани са **3 клинични типа:** *Болест на Gaucher – тип I (GD1)*, при който нервната система не се засяга и е характерна специфичната *GBA* мутация – p.N370S алел при хомозиготно или двойно хетерозиготно носителство; *Болест на Gaucher тип II (GD2) и III (GD3), т.нар. „невронопатни форми" с неврологично засягане* – при хомозиготите на p.L444P алел, като тези мутации са чести в популацията на евреи Ashkenazi.

Болест на Gaucher тип I (GD1) или **„не-невронопатен" тип** е най-честа (90% от случаите) и протича с хепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия, левкопения, болки в костите, нисък ръст. Описват се „костни кризи" (33%), остеопения (42%), инфилтрации в *бедрените* кости (40%), аваскуларни некрози (25%), патологични фрактури (15%), литични лезии (8%). Началото на заболяването варира от детска възраст до 70 г.

Болест на Gaucher тип II (GD2) при хомо- или хетерозиготно носителство на алели L444P се характеризира с тежко изоставане в нервно-психичното развитие, кахексия, спастична квадрипареза, епилептични пристъпи, хоризонтална погледна парализа, опистотонус и фетален хидропс. Преживяемостта е до 2 г.

Болест на Gaucher тип III (GD3) се изявява с хепатоспленомегалия, анемия, дихателни нарушени, а изяви от ЦНС са епилептични пристъпи, дискоординационен синдром, околомоторна апраксия, есотропия, глухота, когнитивен регрес. Преживяват над 10 г. до възрастни.

Диагностициране на болестта на Gaucher: 1. Доказване на снижена ензимната активност на glucocerebrosidase в левкоцитите; 2. Доказване на 2 патогенни варианта на *GBA* гена; 3. В някои случаи и костно-мозъчна биопсия с доказване на характерните „клетки на Gaucher".

Лечението на **болест на Gaucher тип I и тип III** включва *ЕРТ или субстрат редуциращa* терапия (СРТ).

За **ЕРТ** са регистрирани 3 лекарствени средства от ЕМА в Европа и FDA в САЩ: *imiglucerase* и *velaglucerase alfa* са доказани за дълготрайно лечение при пациенти с потвърдена диагноза не-невронопатна (Тип I) или хронично невронопатна (Тип III) с клинично изявени не-невропатни прояви на заболяването, а *taliglucerase alfa* – за възрастни пациенти. **Субстрат редуцираща терапия** (СРТ) за възрастни пациенти се извършва с 2 регистрирани за употреба лекарствени продукта – miglustat за болестта на Гоше тип 1 в лека до умерена форма и *eliglustat* за дълготрайно лечение възрастни пациенти с болест на Gaucher тип I (GD1). СРТ инхибира ензима glucosylceramide synthase – първа стъпка към синтеза на гликосфинголипидите; за орално приложение. ЕРТ с *imiglucerase или velaglucerase alfa* трябва да се започне веднага след диагностицирането, а Taliglucerase alfa, miglustat и eliglustat – за възрастта над 18 г. ЕРЗ и СЗТ при болест на Gaucher тип I и III тип повишава тромбоцитната и хемоглобиновата концентрация, понижава обема на черния дроб и слезката и редуцира биомаркери за болестта на Gaucher като chitotriosidase, но не повлияват неврологичните увреди и синдроми при болест на Gaucher тип III.

За болест на Gaucher тип II няма ЕЗТ, провежда се симптоматично лечение – вкл. дихателни грижи при необходимост.

Проследяване: Чрез МРТ се проследяват коремни структури, степента на костномозъчната инфилтрация, остеосклерозата и остеонекрозата; измерва се костномозъчна минерална плътност.

3.2. БОЛЕСТ НА FABRY

Болестта на Fabry (OMIM #301500) е рядко Х-свързано прогресиращо генетично заболяване с мултиорганно засягане, причинено от патологичен вариант (мутация) в *GLA* гена в Xq21.3-q22, обуславящ ензимен дефицит на α-галактозидазата (α-galactosidase, GalA) и натрупване на гликосфинголипида глоботриаозилцерамид (globotriaosylceramide, Gb-3) в лизозомите на различни видове клетки на кожата, очите, бъбреците, централната и периферната нервна система. Натрупване на Gb-3 в съдовете вторично повишава ендотелната пролиферация и води до съдови оклузии, исхемия и инфаркти с най-често засягане на вертебралните и базиларната артерии и малките мозъчни съдове. За развитието на инсулти при младите пациенти с болест на Fabry се включват и протромботични механизми с ниско ниво на thrombomodulin (TM) и повишено ниво на плазминоген активатор (PAI), както и азотен оксид- и не-азотен оксид зависима ендотелна пролиферация и дилатация. Gb-3 натрупванията в автономните ганглии и спиналните ганглии са свързани с невропатните изяви и автономната дисфункция. Натрупванията в бъбречните гломерули тубулните и интерстициални клетки обуславят хронично-прогресиращо бъбречно заболяване с ранна протеинурия и полиурия и последваща хронична бъбречна недостатъчност. Засягането на сърдечните мускулни клетки, съдовите гладкомускулни клетки, фиброцитите по клапите, проводната система, са причина за кардиомиопатиите, ритъмните и проводни нарушения и сърдечната недостатъчност. Вследст-

вие на мултиорганното натрупване на гликосфинголипиди се развиват животозастрашаващи клинични нарушения в резултат от бъбречни, сърдечни или мозъчно-съдови и периферно-нервни усложнения. Установено е, че лечението с ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) с α-GalA намалява натрупването на Gb-3 в много различни видове клетки, включително ендотелните и паренхимните клетки и променя естествения ход на заболяването. Migalastat е първата шаперонна терапия, разрешена от ЕМА и в Канада, проучват се експериментални генни терапии с вирусни вектори, mRNA терапия чрез липидни наночастици.

Епидемиология: Заболяемостта е 1:40 000-60 000 мъже. Болестността при мъже от бялата раса с болест на Fabry е около 1:17 000 до 1:117 000. Мутациите за класическата форма на болестта на Fabry се срещат при 1:22 000 до 1:40 000 мъже, а при атипичните са при 1:1000 до 1:3000 мъже и 1:6000 до 1:40 000 жени.

Клинична характеристика: Основните клинични прояви на болестта на Fabry – нефрологични, кардиологични, неврологични, офталмологични и дерматологични са свързани с интрализозомното натрупване на сфинголипиди, основно глоботриазоацилцирамид (Gb-3) в различни видове клетки: ендотелни клетки на съдовете, подоцити, тубулни, гломерулни ендотелни клетки, кардиомиоцити и неврони. Болестта на Fabry започва в различна възраст – от детска възраст до 5-то десетилетие или по-късно, но ранните клинични изяви са *неврологични, гастроинтестинални и кожни*. Някои мутации обуславят класическата клинична картина с ранно начало и тежко протичане, докато други водят до по-леко протичане с по-късно начало. Според клиничното протичане болестта на Fabry се разделя на ***класически и некласически вариант***. Класическата форма на болестта на Fabry е с тежък фенотип и практически липсва или е силно снижена α-галактозидазната ензимна активност (под 5%), докато при късно начало и „некласически" фенотип се засягат единични органи и α-галактозидазната ензимна активност е с по-високи стойности.

Класическа форма на болестта на Fabry се описва при мъжете поради Х-свързаното предаване, със симптоми от ранна детска възраст – *невропатна болка, гастроинтестинални прояви със смутен стомашно-чревен мотилитет и хипохидроза*, обусловени от увреждания на периферната нервна система и автономната нервна система. Налице са *ангиокератоми, корнеални опацитати. Заболяването прогресира с мултиорганно увреждане: на бъбреците* (албуминурия, снижена гломерулна филтрация (GFR) и бъбречна недостатъчност), *на сърцето* (левокамерна хипертрофия, сърдечна недостатъчност, ритъмни и проводни нарушения), *слухови нарушения* с глухота, и вестибуларни симптоми, *увреди на ЦНС с инсулти* в относително по-млада възраст. В напредналите стадии на заболяването бъбречната недостатъчност, исхемичните инсулти, кардиомиопатията, ритъмни и проводни нарушения са непосредствени причини за летален изход. **Болестта на Fabry при женския пол**, се развива с клинични изяви с тежест, подобна на мъжете, но клиничната вариабилност при жените хетерозиготи е поради мозаечна характеристика при наличие на една здрава и една Х хромозома с мутация и възникване на инактивация на едната Х хромозома. При носителите *GLA* алелите се инактивират и снижената α-GalA ензимна активност причинява идентични на мъжете симптоми. Рядко има жени хомозиготни носителки. Мозъчно-съдова болест имат 4-25% жените с болест на Fabry, невропатна болка – между 43-77%, с левокамерна сърдечна хипертрофия са 18-26%, с протеинурия 35-39%.

При пациентите с **некласическата форма на болестта** е налице по-леко протичане с единични симптоми, най-често **левокамерна хипертрофия и/или кардиомиопатия – т.нар. „сърдечна форма"**, само с дискретна протеинурия.

Класическата форма на болестта на Fabry при мъжете започва с неврологични симптоми на засягане на периферната нервна система (болезнена полиневропатия със засягане на тънките влакна и автономна дисфункция) и впоследствие и на централната нервна система (исхемични и хеморагични мозъчни инсулти, епилепсия, когнитивни и поведенчески нарушения). Характерни са невропатна болка и акропарестезиите (пареща болка, кризи с изтръпване на ръцете и краката), автономна дисфункция с хипохидроза. По-късно с натрупванията на Gb-3 в мозъчните съдове се развиват и транзиторни исхемични атаки (ТИА) и мозъчни инсулти, в 12% от мъжете относително рано - на средна възраст 28.8 г. Възможни са нарушение на слуха, корнеални опатоцити, cornea verticillata, промени в настроението като тревожност и депресия.

Невропатиите при болестта на Fabry са начални клинични прояви поради увреждане на тънките миелинизирани Aδ и немиелинизираните С влакна на периферните нерви, вкл. автономните. Предизвикват се от натрупване на Gb-3 и неговата деацилирана форма в невроните и нарушение на функцията на вътреклетъчните протеини и йонните канали, оклузия на vasa nervorum на периферните нерви от Gb-3, нарушена вазоконстрикция и вазодилатация, повишена тромбоцитна агрегация, увеличена възбудимост на периферните нерви и централна сензитизация, функционално прекъсване на аксоните на засегнатите неврони.

Невропатната болка е основен начален симптом, наблюдавана при 70% от децата и юношите с болестта на Fabry, със средна възраст на изява при момчетата 9 г., а при момичетата – 16 г. Болката е хронична, пареща, изгаряща в областта на дланите и ходилата, съчетана с дизестезии, парестезии. Възможни са и пристъпи от пареща болка, ирадииращи от дисталните към проксималните части на крайниците, която се провокира от повишаване на температурата, физически натоварвания или стрес. Установява се дистална термохипестезия. При прогресиране на заболяването и загубата на тънките нервни влакна, болезнените усещания намаляват, но в някои случаи се засилват. Невропатните болки в детско-юношеска възраст се диагностицират погрешно като ревматични, костни болки при растеж, психогенни болки и др.

Клиничните прояви на ***автономна дисфункция*** включват основно хипохидроза, нарушение в зеничните реакции, хипосаливация, хиполакримация, смутен гастроинтестинален мотилитет със стомашни болки, диария и гадене.

Компресия на n. medianus в карпалния канал при натрупване на Gb-3 се установява при около 25% от болните.

В ранните стадии на болестта на Fabry електромиографията (ЕМГ) е без отклонения, тъй като дебеломиелинизираните нервни влакна Aα и Aβ, свързани с моторните функции и дълбоката сетивност, не са засегнати, но с прогресия на заболяването те се засягат и се установява редукция на сумарния моторен акционен потенциал, и по-рядко – намалена скорост на провеждане.

Най-честите ***отоневрологични прояви*** са прогресивно невросензорно намаление на слуха основно за високите честоти, внезапна загуба на слух, тинитус и замайване, зачестяващи с възрастта.

Офталмологичните прояви на заболяването включват cornea verticillata, субкапсуларна катаракта, извитост на кръвоносните съдове на конюнктивата и ретината.

Засягането на централната нервна система (ЦНС) включва: *транзиторни исхемични атаки (ТИА), исхемични или хеморагични мозъчни инфаркти.* Пациентите с болест на Fabry

имат 12 пъти по-висок риск от исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) в сравнение с общата популация с основно засягане на артериите от вертебробазиларната система. Болестта на Fabry е една от причините за исхемични мозъчни инсулти (ИМИ) в млада възраст и е установена при 4.9% от мъжете и 2.4% от жените в скринингово проучване на 721 млади пациенти с ИМИ на възраст от 18-55 г. Средната възраст на първия ИМИ при болестта на Fabry в това проучване при мъжете е 39 г., а при жените – 45.7 г. ИМИ се развиват в резултат на съдова автономна дисфункция и увреда на съдовата авторегулация, хиперкоагулабилитет при повишени съдови адхезионни молекули и намален тромбомодулин, пролиферация на гладко-мускулните клетки, поради натрупване на lyso-Gb3 в медията, тромбемболии вследствие на сърдечните аритмии, артериална хипертония. Исхемичните или хеморагични мозъчни инфаркти предшестват бъбречното или сърдечното засягане при 6.9% от мъжете и 4.3% от жените болест на Fabry.

При пациентите с болест на Fabry се установяват и ***когнитивни нарушения*** с по-тежко засягане на вниманието и екзекутивните функции. При 60% от засегнатите са налице депресивни прояви, които могат да са следствие на реакция при хронично мултисистемно заболяване.

При **магнитнорезонансната томография (МРТ) на главен мозък** при болест на Fabry се визуализират лезии в бялото мозъчно вещество, предимно в задните перивентрикулни области и centrum semiovale, мозъчни инфаркти, вкл. таламични и вертебробазиларна долихоектазия. Броят на лезиите в бялото мозъчно вещество нараства с възрастта, като може да предшества неврологичните симптоми. При жените носителки промените от МРТ могат да са аналогични на тези при мъжете.

Диференциална диагноза при болест на Fabry **при засягане на ЦНС и ПНС** се прави с: васкулити и колагенози (SLE, болест на Behcet, синдром на Sjogren, Ревматоиден артрит, антифосфолипиден синдром), вродени тромбофилии, CADASIL, множествена склероза, синдром на Raynaud, фибромиалгия, синдром на хроничната умора, хронична възпалителна полиневропатия, диабетна, уремична полиневропатия, наследствени сетивни и моторни полиневропатии, еритромелалгия, дерматомиозит.

Гастроинтестинални симптоми с коремна болка и диарии и **ангиокератоми** (струпвания на лилави, пунктиформени лезии) са ранни изяви на заболяването с начало около 5-10 годишна възраст.

Бъбречната функция прогресивно се влошава поради натрупване на GL-3 в бъбреците, като средната възраст на **клинично изявената нефропатия е около 27 г.** Нелекуваните пациенти развиват **терминален стадий на бъбречна недостатъчност средно около 47 г.** (между 21-56 г.).

Сърдечното засягане включва левокамерна хипертрофия, аритмии, миокардна фиброза, синкопи, интолеранс при физически усилия. Левокамерната сърдечна хипертрофия се развива между 40 и 50-годишна възраст. Преди въвеждането на ензим-заместваща терапия заболяването води до летален изход около 45.5 г. в резултат на бъбречна недостатъчност.

Развива се и обструктивен тип белодробно заболяване.

Болестта на Fabry се диагностицира на основание на клинични, биохимични, генетични и патологични критерии. Клиничните критерии като нефропатия, хипертрофична кардиомиопатия и инсулт са неспецифични, налагат широка диференциална диагноза и затова се използва съчетание от клинични симптоми и допълнителни биохимични и генетични изследвания, в някои случаи и хистопатологични, за доказване на диагнозата. Cornea verticillata и биопсично доказани ангиокератоми са по-специфични, но също са диагностични в комбинация с други клинични критерии.

Клинични критерии за диагностициране на болестта на Fabry:

Големи критерии: Фамилна анамнеза за болест на Fabry; Ангиокератом; Бъбречно заболяване (бъбречна недостатъчност или изолирана протеинурия); Корнеални опацитати; Акропарестезии в областта на дланите и ходилата; Хипертрофична кардиомиопатия или аномалии на диастолното пълнене; Ранни ТИА или исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ).

Малки критерии: Хронично стомашно-чревно нарушение; Хипохидроза; Непоносимост към горещина; Лимфедем; Намаление на слуха; Тинитус и постурална хипотония; Сърдечни критерии (малки) – увеличен размер на лявото предсърдие, аномалии в проводимостта с AV блок, къс PR интервал при липса на синдром на Wolf-Parkinson-White, камерна и предсърдна тахиаритмия, ляв бедрен блок; умерена митрална или аортна инсуфициенция при липса на други известни клапни аномалии; Необясними МРТ промени в бялото мозъчно вещество; Световъртеж; Монокуларна слепота (оптична невропатия); Ставна болка (артралгия/артрит).

Възрастни с един голям и един малък или три малки критерии трябва да бъдат допълнително изследвани.

При деца под 16 г. **с един голям или три малки критерия трябва да се търси болест на Fabry.**

Биохимични критерии:

- **Снижена ензимна активностна α-галактозидаза А** (α-GalA) в левкоцити или суха капка кръв е **златен стандарт за диагностициране на болестта на Fabry при мъжете, като тя е снижена под 5% или липсва, но при жените изследването на ензимната активност на α-GalA е недостатъчно и е необходимо молекулярно-генетично изследване за потвърждаване** на диагнозата.
- **Биомаркери в урина и плазма:** повишени **глоботриазилцерамид (Gb-3) и сфингозин-глоботриазилцерамид (Lyso-Gb-3). Повишаването на Gb-3** в плазма и урина е показателно за начална диагноза и дълготрайното проследяване, както и за ефект от провежданото лечение. При мъже с класическа болест на Fabry Gb-3 е повишен от 200 до 400 пъти. При жени хетерозиготни носители и мъже с некласическа форма със сърдечно засягане и мутация p.N215S стойността му може дане е променена. **Lyso-Gb3** е по-чувствителен маркер, може да се използва за скринингови изследвания и при жени, но може да не е променен при жени хетерозиготни носителки.
- **Молекулярно-генетично изследване на *GLA* гена е необходимо при жени суспектни за болест на Fabry, при фамилен скрининг и за генетично консултиране.** Известни са мутации в бази данни със сигурно доказани мутации/ патологични варианти (http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp/). Не се приемат за поставяне на диагнозата варианти с неясно значение (Variants of uncertain significance, VUS), а при съответна клиника се предприема биопсично изследване за доказване на диагнозата. Препоръчва се генетично тестиране за болест на Fabry при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия като част от панелно скриниране, но при болест на Fabry с хипертрофична кардиомиопатия трябва да се изключат и други причини (възможни са и други мутации).
- **Патологоанатомични критерии:** При биопсични изследвания от бъбреци, сърце, кожа или други тъкани се

търси чрез имунохистохимично изследване натрупване на Gb-3. В кожна биопсия заболяването се потвърждава чрез установяване на гликосфинголипиди. При електронно микроскопско изследване на бъбречна биопсия се установяват концентрични слоеве от включвания, т.нар. „зебровидни телца". Прогностично значение при биопсично изследване има установяването на степента на гломерулосклерозата при пациенти с нефропатия и на сърдечната фиброза.

За сигурно поставяне на диагнозата се приема, че пациентите трябва да имат 3 т. по следните критерии (*Таблица 9*).

Таблица 9. Критерии за диагностициране

Критерии	Установени находки	Точкуване според диагнозата	Коментари
Клинични особености	Cornea verticillata или биопсично доказан ангиокератом	За 2-та или всеки отделно – **1 т.**	Необходимо е да се изключат други болести
Алфа-галактозидаза в плазма или левкоцити	Под 5%	**1 т.**	Активността при жени може да не е понижена, но при мъж от семейството – допринася за диагнозата.
Повишени в плазма или урина биомаркери	Gb-3, предпочита се lyso-Gb3	**1 т.**	И други болести, освен Fabry могат да повишат биомаркерите
Генетично изследване	Мутации, определени в литературата като сигурни	**1 т.**	Не се използват за диагнозата мутации с неясно значение (VUS)
Патологоанатомични находки	Типични натрупвания за болестта на Fabry	**2 т.** за типични таргетни органи (бъбреци и сърце) **1 т.** за други органи (кожа)	Да се интерпретират от патолог с опит в болестта на Fabry

При скриниране на пациенти с неясно бъбречно заболяване с персистираща протеинурия или eGFR <90 ml/min/1,73 m^2 при мъже под 50 г. или жени независимо от възрастта при анамнеза за хипохидроза, непоносимост от студено или горещо, с акропарестезии, наличие на фамилност, установени ангиокератоми се провеждат измервания на ензимна активност за α-галактозидаза при мъжете или *Lyso-Gb-3* и генетични изследвания при жените, за поставяне на диагноза.

Диференциална диагноза на болестта на Fabry: ***При засягане на ЦНС и ПНС диференциална диагноза*** се прави с: васкулити и колагенози (SLE, болест на Behcet, синдром на Sjogren, Ревматоиден артрит, антифосфолипиден синдром), вродени тромбофилии, CADASIL, множествена склероза, синдром на Raynaud, фибромиалгия, синдром на хроничната умора, хронична възпалителна полиневропатия, диабетна, уремична полиневропатия, наследствени сетивни и моторни полиневропатии, еритромелалгия, дерматомиозит; Цьолиакия, синдром на раздразнимо черво, лактозна недостатъчност; Диференциална диагноза при сърдечно засягане: Идиопатична кардиомиопатия и др. Диференциална диагноза при бъбречно засягане налага изключване на множество причини за бъбречна недостатъчност.

Проследяването на пациенти с болест на Fabry се извършва от мултидисциплинарни екипи с периодично проследяване на бъбречни функции (урина за протеинурия, седимент, креатининов клирънс (24 часов), креатинин, урея, съдържание на Gb-3; серумния Lyso-Gb-3 се проследява веднъж годишно; сърдечен статус с ЕКГ и Ехо-КГ се проследява веднъж годишно или почесто. За засягане на ЦНС се осъществява проследяване с КТ с КТ ангиография, МРТ с МР-АГ на 3 г. или при необходимост; проследяване на невропатията. Проследяват се слухът и зрението – веднъж годишно. При пациентите от детска възраст проследяването става ежегодно или по-често при необходимост: бъбречни функции (общо изследване, креатининов клирънс), на ЕКГ, Ехо-КГ, на очен статус гастроентерологичен статус, МРТ и МР-АГ при необходимост;

Лечение: Лечението на болестта на Fabry се провежда с **ЕЗТ** с рекомбинантни *agalsidase alfa* (регистрирана за употреба в Европа, Азия, Австралия и Канада) и *agalsidase beta* (регистрирана за употреба в Европа и САЩ), които се прилагат интравенозно през 14 дни, независимо от вида на мутацията. Регистрирана е и терапия с **шаперони** – *Migalastat* перорално за пациенти на и над 12 г. възраст при определен вид мутации. Проучват се възможности за субстрат-редуцираща терапия, генна терапия чрез вирусни вектори или предаване на м-РНК чрез нано-частици.

ЕЗТ с agalsidase beta и agalsidase alfa е основна поддържаща терапия за болестта на Fabry. Започва се при всички симптоматични пациенти от мъжки и женски пол, независимо от възрастта, при сигурно поставена диагноза и критерии за лечение, независимо от вида на мутацията, като са изключени други причини за изява на симптомите. Асимптомните момчета с класическа мутация за болестта на Fabry се препоръчва да започнат ЕЗТ на 8-10 г. Асимптомните момичета се наблюдават.

ЕЗТ с agalsidase alfa (1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, амп. по 3,5 ml) се прилага в доза от 0,2 mg/kg телесно тегло през седмица чрез интравенозна инфузия в течение на 40 минути). Безопасността и ефикасността на agalsidase alfa при регистрирането е оценена в 2 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължения, с отворен дизайн при общо 40 пациенти с диагноза болест на Fabry на базата на клинични и биохимични данни.

ЕЗТ с agalsidase beta се препоръчва при пациенти с потвърдена диагноза на болест на Fabry при възрастни, деца и юноши на възраст 8 години през 14 дни в доза 1 mg/kg интравенозна инфузия. Първоначалната скорост на инфузията не трябва да надвишава 0,25 mg на минута (15 mg на час), за да се сведе до минимум рискът от поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с инфузията. За регистрацията Fabrazyme е проучен в три проучвания при общо 73 възрастни, вкл. при 2 двойно сляпо, плацебо контролирани проучвания при 58 пациенти при отворено разширено клинично изпитване.

ЕЗТ с agalsidase alfa и agalsidase beta е с доказан ефект за стабилизиране на бъбречната и сърдечната функция, намаляване на миокардната хипертрофия и подобряване на невропатната болка при болните, установено в 36 публикувани клинични проучвания, от които по 5 са двойно слепи плацебо-контролирани за agalsidase alfa и agalsidase beta и серия обсервационни проучвания. *Обобщено – клинични проучвания разкриват данни за подобряване чрез ЕЗТ* с agalsidase alfa и agalsidase beta при болестта чрез стабилизиране на нефропатията (ефект върху протеинурията и гломерулната филтрация) и на кардиомиопатията, чрез стабилизиране или намаляване на левостранната кардиомиопатия Fabry (снижава left ventricular mass index (LVMI), дебелината на лявата камера и подобрява PR интервала на ЕКГ); Подобряване на диаричния синдром, спазмите и болката, гаденето, повръщането. Няма сигурен ефект от ЕЗТ върху тахи- или

брадиаритмията, инсулти и ТИА, депресия и загуба на слух. Доказано е, че ЕЗТ значително понижава нивото на globotriaosylceramide (Gb-3) в плазмата и урината и натрупването му различни клетки на бъбреците при бъбречна биопсия, вкл. и на lyso-GL-3 с намаляване на протеинурията и албуминурията и забавя процеса на снижението на гломерулната филтрация; Намаляват се натрупванията в миокардните клетки и кожата; Подобрява се левокамерната миокардна хипертрофия и сърдечната проводимост, измерена с QRS продължителността; Подобряват се хипохидрозата и в повечето случаи – сетивността за температура и болка, както и качеството на живот поради намаляване на честотата на болковите кризи, нуждата от аналгетици и отсъствието от работа или училище. Няма сигурни данни за намаляване на МРТ лезиите в бялото мозъчно вещество, долихоектазията на мозъчните съдове и мозъчните микрокръвоизливи. Не се описват съществени различия в ефективността на agalsidase alfa и agalsidase beta в стандартните дози – agalsidase alfa (0.2 mg/kg) и agalsidase beta (1.0 mg/kg) при проследяване 5 и 8 г. – CFDI разкрива еднакъв изход от лечението. Метаанализ установява стабилна бъбречна функция и кардиологични параметри на пациенти, лекувани с agalsidase beta, след което с agalsidase alfa. При 10-годишно проследяване според данни на CFDI промените в бъбречната функция при мъже с класическа форма на болестта, лекувани с agalsidase beta и с agalsidase alfa, са без статистическа значимост. Няма разлика между 2-те групи при жени и мъже с некласически фенотип.

Migalastat е фармакологичен шаперон, който свързва активното място на алфа-галактозидазата и стабилизира мутантния протеин. Разрешен е от FDA и EMA и е показан за продължителното лечение на възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи с потвърдена диагноза болест на Fabry (дефицит на α-галактозидаза), които имат чувствителна мутация. Препоръчителният дозов режим е 123 mg migalastat (1 капсула), веднъж през ден по едно и също време на деня. Прилага се орално като алтернативна терапия при пациенти с болест на Fabry, които не се лекуват с ЕЗТ поради образуване на антитела, странични реакции или други причини. *Migalastat* не е предназначен за едновременно приложение с ЕЗТ. *Migalastat* не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, определена като GFR, изчислена на по-малко от 30 ml/min/1,73 m^2. Migalastat е с по-добър ефект в сравнение с плацебо върху бъбречната функция и левокамерната хипертрофия, диаричния синдром при пациенти с податливи мутации (http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp/). Клиничните проучвания са върху пациенти с лека клиника (eGFR 89-94 ml/min/1.73 m^2, LVMI 94-97 g/m^2) и не включват пациенти с високостойностна протеинурия (средно отношение на albumin/creatinine 13-27 и без данни за нефротичен синдром), което е рисков фактор за странични церебро-васкуларни и бъбречни увреди на болестта на Fabry, а проучванията са кратки (18-24 месеца).

Симптоматично лечение: Освен ЕЗТ при пациентите с болест на Fabry се прилага лечение за усложненията:

Акропарестезиите се лекуват с gabapentin, pregabalin и carbamazepine. Опиоидните аналгетици трябва да се избягват.

Микроалбуминурията се третира с angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) или angiotensin рецепторен блокер (ARB).

При ТИА или мозъчен инсулт се прилага *aspirin* или *clopidogrel*. Контролът на основните съдови рискови фактори, като артериална хипертония, дислипидемия има важно значение за профилактиката на съдовите инциденти.

Интердисциплинарни грижи: Невролог, специализиран в областта на мозъчно-съдови заболявания и болест на Fabry. Кардиолог – специализиран в областта на инфарктите и ритъмните и проводни нарушения. Нефролог за диагностициране и проследяване на бъбречните увреди.

3.3. БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ТИП А, ТИП В И ТИП А/В с дефицит на киселa сфингомиелиназа (ДКСМ)

При болестта на Niemann-Pick тип А и тип В с дефицит на киселa сфингомиелиназа се натрупва сфингомиелин в тъканите на слезката, черния дроб, белите дробове, костния мозък и рядко на мозъка.

Болестта на Niemann-Pick тип А (ДКСМ тип А) е известна като „невронопатна" или „инфантилна невровисцерална" форма с тежко протичане в кърмаческа възраст с хепатомегалия, иктер, повръщане, диария, респираторни инфекции, макулна дегенерация, регрес в невро-психичното и преживяване до 2-3 г. възраст. Среща се при евреи Ashkenazi и се дължи на founder мутация в *SMPD1*.

Болестта на Niemann-Pick тип В (ДКСМ тип В) е известна като „не- невронопатна". Протича хепатомегалия, чести белодробни инфекции при >80%, тромбоцитопения при >50%, дислипидемия, сърдечно-клапни увреди, остеопения или остеопороза при възрастни.

Описана е и **междинна хронична невровисцерална форма (тип А/В)** с дефицит на киселa сфингомиелиназа, която се характеризира с хепатоспленомегалия в детска възраст, с увеличени трансаминази, фиброза и цироза; Развитието е нормално до 5-7 г. възраст, след това се изявяват неврологични синдроми – снижен слух, хипотония, хипорефлексия, атаксия, когнитивни нарушения, парези. Преживяемостта е различна.

Диагнозата се поставя чрез: *доказване на сфингомиелиназен дефицит в лимфоцити или клетъчни култури, генетично изследване с доказване на мутация/патологичен вариант в SMPD1 гена.* Установяват се увеличени плазмени оксистероли, особено lyso-sphingomyelin, при костно-мозъчна биопсия се доказват липид-съдържащи макрофаги („пенести" клетки).

В България са диагностицирани над 30 болни с интермедиерен тип на болестта на Niemann-Pick тип В. Заболяването е генетично хомогенно в българската популация. Всички диагностицирани болни са роми и имат една и съща мутация – трансверзията c.1711T>G в SMPD1 гена, която води до замяна на консервативен триптофан с глицин на позиция 391. Налице е значителна вариабилност по отношение на клиничния фенотип.

Лечение: *Olipudase alpha* е първата и единствена терапия, показана като ензимна заместителна терапия за лечение на прояви на Дефицит на Киселa Сфингомиелиназа (болест на Niemann-Pick тип А, В и тип А/В) без засягане на централната нервна система (ЦНС) при педиатрични и възрастни пациенти. Olipudase alpha е рекомбинантна човешка киселa сфингомиелиназа, която намалява кумулирането на сфингомиелин (SM) в органите при пациенти с дефицит на киселa сфингомиелиназа (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ДКСМ). Препоръчителната начална доза olipudase alfa е 0,1 mg/kg за възрастни, препоръчителната поддържаща доза е 3 mg/kg на всеки 2 седмици. За педиатрични пациенти препоръчителната начална доза Olipudase alfa е 0,03 mg/kg, а препоръчителната поддържаща доза – 3 mg/kg на всеки 2 седмици.

Ефикасността на olipudase alpha е оценена в 3 клинични проучвания (изследване ASCEND при възрастни пациенти, изследване ASCEND-Peds при педиатрични пациенти и продължение на проучването при възрастни и при педиатрични пациенти).

В проучването ASCEND на изходно ниво при 9 от 36 възрастни пациенти (25%) са наблюдавани неврологични прояви, които съответстват на клинична диагноза ДКСМ тип A/B. Останалите 27 пациенти са с клинична диагноза, съответстваща на ДКСМ тип B. Подобрения в средната процентна промяна в % прогнозиран DLco, обема на слезката, както и в средния обем на черния дроб, и броя на тромбоцитите са наблюдавани в групата на olipudase alfa в сравнение с плацебо-групата. В допълнение лизо-сфингомиелинът, който е значително повишен в плазмата на пациенти с ДКСМ, намалява значително, като отразява намаляването на съдържанието на сфингомиелин в тъканите. Процентната промяна в средните LS стойности от изходно ниво до 52-ра седмица (SE) на нивото на плазмения лизо-сфингомиелин преди инфузията е 77,7% (3,9) в групата на лечение с olipudase alfa в сравнение с 5,0% (4,2) в групата на плацебо. Съдържанието на сфингомиелин в черния дроб, оценено чрез хистопатология, е намаляло с 92,0% (SE: 8,1) от изходното ниво до 52-ра седмица в групата на лечение с olipudase alfa (в сравнение с +10,3% (SE: 7,8) в групата на плацебо). Трайни подобрения в прогнозирания % DLco, обема на далака и черния дроб и броя на тромбоцитите, в сравнение с изходното ниво, са отбелязани при възрастни в хода на проучването.

Проучването ASCEND-Peds обхваща общо 20 пациенти под 18 годишна възраст. На изходно ниво неврологични прояви са наблюдавани при 8 от 20 педиатрични пациенти (40%), които съответстват на клинична диагноза ДКСМ тип A/B. В ASCEND-Peds, лечението с olipudase alpha е довело до подобрения в средната процентна промяна в % прогнозиран DLco, обема на слезката и черния дроб, броя на тромбоцитите и растежа на височина (измерен чрез Z-скор за височина), в сравнение с изходното ниво. В допълнение, средните LS нива на плазмения церамид и лизо-сфингомиелина преди инфузията са намалени съответно с 57% (SE: 5,1) и 87,2% (SE: 1,3), в сравнение с изходното ниво след 52 седмици лечение. Ефектите на olipudase alfa върху обема на далака и черния дроб, тромбоцитите и Z-скора за височина са наблюдавани във всички педиатрични възрастови кохорти, включени в проучването. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са: главоболие (31,7%), пирексия (25%), уртикария (21,7%), гадене (20%), повръщане (16,7%), коремна болка (15%), миалгия (11,7%), сърбеж (10%) и повишение на С-реактивния протеин (10%).

3.4. БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ТИП С

Патогенетично се предизвиква от нарушен липиден и холестеролов вътреклетъчен транспорт при мутации в *NPC1* или *NPC2* гените, поради което се различава от Niemann-Pick A и B, които са сфингомиелинози.

Болестта на Nieman-Pick тип С е прогресиращо автозомно рецесивно заболяване при мутации в *NP1 гена* в 18q11-q12 (при 95%) и рядко в *NP2 гена* в 14q24.3 (при 5%) в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние, които обуславят нарушение в холестероловия и гликосфинголипиден клетъчен транспорт и експорта на лизозомния холестерол. *NPC1 протеинът* участва в транспорта на гликосфинголипиди, сфингозин и холестерол между вътрешната и периферната част на клетката, докато *NPC2 протеинът* е разтворим гликопротеин, локализиран в лизозомите, който също свързва холестерол и други стероли. Двата белтъка функционират в общ комплекс и осигуряват експорта на лизозомния холестерол. При пациенти с NPC абнормният липиден транспорт води до натрупване GM2 и GM3 ганглиозиди в централната нервна система и неестерефициран холестерол, сфингомиелин, гликосфинголипиди и сфингозин в слезката и черния дроб и други тъкани и предизвиква програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Някои структури на централната нервна система се увреждат по-рано и по-тежко при пациентите с NPC, което корелира с основните клинични прояви. Намалението на броя на клетките на Purkinje е ранна изява на заболяването, свързана с локомоторната атаксия, дизартрията и дисфагията. Неврофибрилерната дегенерация, ектопичната дендритогенеза и формирането на меганеврити в мозъчната кора са причина за изявата на епилептични пристъпи и когнитивен дефицит. Изразената невронна загуба в ростралното интерстициално ядро на fasciculus longitudinalis medialis, контролиращо вертикалните очни движения, обуславя ранна вертикална парализа.

Епидемиология: Заболяемостта е от 1/100 000 до 1/150 000 живородени деца, като в различни страни е от 0.47, 0.35 до 2.20/100 000 население. Заболяването е с хетерогенна клинична изява поради комбинираното прогресиращо засягане в различна степен на вътрешните органи (основно слезката и черния дроб) и на централната нервна система с изява на неврологични и психиатрични синдроми. Според възрастта, при началото на NP-C са описани – *ранна детска форма* (ранна и късна инфантилна с начало преди 6 г.), *късна детска форма* с начало между 6 и 11 г., *юношеска форма и форма у възрастните*, но най-чести са детските форми.

Клиника: Клиничните прояви на заболяването се характеризират с изключителна хетерогенност по отношение на възрастта на начало (от перинаталния период до седмото десетилетие) и продължителността на живота (от няколко дни след раждането до над 70-годишна възраст). Клиничната картина, насочваща към диагностициране на заболяването се основава на комбинация от синдроми, включващи хепато- и/или спленомегалия, вертикална погледна парализа, катаплексия, атаксия и/или дистония, забавено развитие, когнитивни нарушения, деменция и психиатрични разстройства с различна честота (*Таблица 10*) и в различна степен на изразеност според клиничните форми (възрастта при изявата) и стадия на заболяването (*Таблица 11 и Таблица 12*).

Таблица 10. Клинични симптоми при болестта на Niemann Pick C.

Висцерални прояви	Неврологични прояви	Психиатрични прояви
Спленомегалия, хепатоспленомегалия	Вертикална погледна пареза	Изоставане в НПР/деменция
Пролонгиран неонатален иктер	Катаплексия	Психотични прояви
Hydrops foetalis	Атаксия	Агресивно поведение
	Дистония	Прогресия на психиатричната симптоматика с медикаментозна резистентност
	Дизартрия	Изоставане в НПР/деменция
	Дисфагия	Психотични прояви
	Хипотония	Агресивно поведение
	Несръчност	Прогресия на психиатричната симптоматика с медикаментозна резистентност
	Епилептични пристъпи	
	Невросензорно намаление на слуха	

Таблица 11. Честота на най-често срещаните синдроми при болестта на Niemann-Pick тип С

Симптоми при пациентите с болест на Niemann-Pick тип С	%
Несръчност	**87**
Обучителни затруднения	**87**
Атаксия	**83**
Вертикална погледна парализа	**81**
Дисфагия	**80**
Дизартрия	**70**
Катаплексия при смях	**52**
Епилепсия	**52**
Дихателни разстройства	**52**
Проблеми на съня	**42**
Психиатрични разстройства	**28**
Слухови проблеми	**15**

Таблица 12. Прогресия на болестта на Niemann-Pick тип С (стадии на заболяването)

Стадии	Клиника
Стадий 0	Заболяването е диагностицирано биохимично, хистологично или молекулярно-генетично, но до момента няма увреда или симптоми, типични за болестта.
Стадий I	Началните симптоми като дискретни двигателни нарушения или когнитивни нарушения се разкриват само при внимателен преглед • Рядко нестабилна походка, но пациентите могат да изкачват стълби и да ходят без подкрепа на дълги разстояния • Лека дистония или атаксия • Сакадираните хоризонтални очни движения са забавени надолу • Вертикална супрануклеарна погледна парализа, не напълно изявена (само нагоре или надолу) • Забавен говор, но пациентите провеждат диференциран разговор (правилна граматична реч, емоционална, абстрактна)
Стадий II	Изявен прогресиращ когнитивен дефицит, лесно забележими двигателни разстройства • Изявена нестабилност на походката, с проблеми в балансирането, на широка основа, но пациентите могат да ходят самостоятелно на кратки разстояния (над 100 м); нуждаят се от подкрепа при изкачване на стълби • Атетозни движения, дистония или апраксия • Вертикална супрануклеарна погледна пареза • Дизартрия; неясна, забавена, реч; разговор е възможен, но затруднения в артикулацията, проблеми в експресията (аграматизъм, редукция на броя думи)
Стадий III	Значителен когнитивен дефицит и моторна дисфункция, налагащи медицинско обгрижване • Походка само с помощ на кратки разстояния (няколко метра) • Необходимост от помощ при хранене, обличане и лична хигиена • Инконтиненция • Трайна увреда поради дистония, атаксия или атетоза • Силно ограничена реч – изречения само от 1-2 думи; силно ограничена вербална и емоционална експресия, невъзможно абстрактно мислене
Стадий IV	Тежък неврологичният дефицит с невъзможна походка и невъзможен говор; вегетативно състояние.

При **ранната инфантилна форма** е възможна неонатална холестаза и протрахирана жълтеница, налице са спленомегалия или хепатоспленомегалия, мускулна хипотония и забавено моторно развитие, а при **късната инфантилна форма** – промени в походката, забавено развитие на речта, редки изяви са катаплексията и епилепсията, много рядко и периферната невропатия.

При **ювенилната форма** се комбинират атаксия, дистония, дизартрия, вертикална погледна парализа, епилептични припадъци, катаплексия, когнитивни нарушения, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофренноподобни психози.

При **възрастните** водещи са атаксията, дистонията, дизартрията, вертикална погледна парализа, деменцията и психични разстройства (шизофренно-подобни психоорганични психози със зрителни халюцинации, когнитивен регрес и терапевтична резистентност до 25%). Прогнозата за прогресията на заболяването е свързана с клиничните му форми, като продължителността на живот варира в широки граници. Най-бързо прогресират ранните детски форми (ранните и късни инфантилни форми). Оценката чрез скалите за недееспособност също установява зависимост от възрастта при която е диагностицирано заболяването.

Диагностициране: Актуалните препоръки за диагностицирането и лечението на NP-C предлагат и количествената оценка на констелацията от клинични симптоми, насочващи за диагностициране на заболяването с точкова скала (www.NPC-SI.com), съобразена с възрастта при изявата на заболяването: 1. Оценка по *40 т.* – при *вертикална погледна парализа и катаплексия*; 2. Оценка по *20 т.* – при *пролонгирания неочакван неонатален иктер и спленомегалия и пресенилния когнитивен дефицит и/или деменция*; 3. Оценка по 10 т. при *атаксия, дроп*

Таблица 13. Индекс на съмнение за болестта на Niemann Pick C.

Критерии	Висцерални	Неврологични	Психиатрични
Много силни – по 40 т. за всеки		Вертикална погледна парализа	
		Катаплексия при смях	
Силни – по 20 т. за всеки	Пролонгиран неонатален неочакван иктер или холестаза		Когнитивен регрес или деменция
	Изолирана спленомегалия		
Умерени – по 10 т. за всеки		Атаксия, често падане (дроп атаки)	Психиатрични синдроми – илюзии, халюцинации и или други
		Дизартрия и/или дисфагия	
		Дистонии	
Слаби – по 5 т. за всеки		Придобит и прогресиращ спастицитет	Резистентни на лечение психиатрични синдроми
			Психиатрични заболявания
По 1 т.	Фетален хидропс	Хипотония	Поведенчески отклонения в детството и юношеството
	Сиблинги с фетален асцит	Забавено развитие	
		Миоклонии	
По 1 т.	Висцерални и неврологични – 40 т. Висцерални и психиатрични – 40 т. Неврологични и психиатрични – 20 т.		
Комбинации	Висцерални и неврологични – 40 т. Висцерални и психиатрични – 40 т. Неврологични и психиатрични – 20 т.		

атаки, дизартрия и/или дисфагия, дистония и психози с делир, халюцинации и др.; 4. оценка 5 т. при *придобит и прогресиращ спастицитет и психози*; 5. Оценка по *1 т.* за *хипотония, забавено ранно развитие, парциални или генерализирани епилептични припадъци и миоклонус* (*Таблица 13*). **При оценка ≥70 пациентите е необходимо да бъдат тестирани за NP-C.**

Необходими изследвания

Основни изследвания при пациенти с клинична изява, потвърждаващи диагнозата NP-C са:

1. Начални изследвания – *повишената серумна хитотриозидаза (неспецифична)*, вакуолни клетки в костномозъчна или чернодробна биопсия; *изследване за плазмени оксистероли; изследване на Lyso-sphingomyelin-509*.

2. *Кожна биопсия и филипиново оцветяване на култивирани фибробласти* (позитивно в 80-85%, но нормален или леко повишено у хетерозиготни носители);

3. *Генетичните изследвания (мутации в гена в 18q11-q12 при 95% от случаите или в NP2 гена в 14q24.3 при 5%)*. Доказват се и нови биомаркери, високоспецифични при NP-C – хемокин C при млади пациенти и плазмени оксистероли. Възможна е и *пренатална диагностика* на NP-C.

4. *Невроизобразяващи изследвания: МРТ* разкрива прогресираща мозъчна атрофия у възрастните, при ранните инфантилни форми са възможни хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване и засягането на hippocampus, thalamus, striatum, corpus callosum. Динамиката на промените могат да се проследяват с различни техники като diffusion tensor imaging, магнитнорезонансна спектроскопия, позитронно емисионна томография.

Диференциална диагноза: Диагностицирането на болестта на Niemann-Pick тип C, патогенетично свързана с нарушението на липидния транспорт и натрупване на холестерол и гликосфинголипиди в лизозомите, налага клинично, биохимично и генетично разграничаване от заболявания с прогресиращ неврологичен дефицит и психиатрична симптоматика в юношеска и зряла възраст, в някои случаи и със засягане на вътрешните органи – *други болести с лизозомни натрупвания* (невролипидози, най-чести от които са 10-те известни генетично идентифицирани типа невронни цероидлипофусцинози) и различни типове *левкодистрофии* (*Таблица 14*). Клиниката налага и диференцирането от катаплексия и други често срещани заболявания в детството като епилепсия и разстройство в експресивната реч. При *ранните инфантилни форми* при наличието на хепатоспленомегалия се обсъждат редица вирусни и автоимунни чернодробни заболявания. При *късните инфантилни* и *късните детски форми*, освен други болести с натрупване в лизозомите (най-често невронните цероидлипофусцинози типове, левкодистрофиите и левкоенцефалопатиите, се обсъждат и разстройство в експресивната реч, обучителни затруднения, епилепсия и катаплексия. При *ювенилните форми и при възрастните* с NP-C, протичащи с когнитивни нарушения, деменция и психоорганичните шизофреноподобни психози, диагностицирането на NP-C често се забавя от 2 до 10 г., обсъждат се редица дегенеративни заболявания като левкодистрофии, спиноцеребеларни атаксии, но важен клиничен симптом на заболяването е *вертикалната супрануклеарна погледна парализа*.

Таблица 14. Диагностициране на невролипидозите и някои левкодистрофии (инфантилни, детски, ювенилни и късни форми), обуславящи прогресираща неврологична, психиатрична симптоматика и деменция.

Болест	Клиника	Липидно натрупване	Диагностични тестове/биохимичен дефицит	Находки в урината	Генен дефект/локус
GM2 ганглиозидоза	Мускулна слабост, епилепсия, атаксия, деменция	GM2 ганглиозиди	Хексозаминидаза А и В	Олигозахариди	HEXA в 15 хромозома, HEXB в 5 хромозома
Болест на Fabry	Акропарестезии, бъбречна увреда, кардиомегалия, невропатия, атаксия, ангиокератоми, катаракта, оптична атрофия	**глоботриазилцерамид (Gb-3)** и **сфингозин-глоботриазилцерамид (Lyso-Gb-3)**	Алфа-галактозидаза	Globotriaosylceramide (Gb-3)	**GLA в Xq21.3-q22**
Метахроматична левкодистрофия	Спастична квадрипареза, амблиопия, епилепсия; **При юноши и възрастни** – деменция, психични разстройства	Сулфатиди	Арилсулфатаза А	Сулфатиди	22q13.31
Х-свързана адренолевкодистрофия	Квадрипареза, амблиопия, амаврозa; При юноши и възрастни – деменция, поведенчески увреди	Дълговерижни мастни киселини (VLCFA)	Ко-синтетаза на дълговерижни мастни		ABCD1, в Xq28
Болест на Niemann-Pick тип C	Деца – говорни и обучителни увреди, двигателен регрес, атаксия/дистония, вертикална погледна парализа; При юноши и възрастни – вертикална погледна парализа когнитивни нарушения, деменция, психози	Ганглиозиди, холестерол, сфингомиелин	Филипинов тест- натрупване на холестерол в лизозомите	–	NP1 в 18q11-q12; NP2 в 14q24.3
Цероидлипофусцинози типове 1-14 (ранна и късна инфантилна, ювенилна и късна форми)	Деца (CLN типове 1-3, 5-10) – квадрипареза, церебеларна атаксия, амблиопия, миоклонична епилепсия, интелектуален регрес; При юноши и възрастни (Болест на Kufs, CLN тип 4) – атаксия, деменция	Автофлуоресцентни натрупвания на цероид и липофусцин	Ензимен дефицит на PPT-1 за CLN1, TPP-1 за CLN2; генетични изследвания		PPT-1 за CLN1, TPP-1 за CLN2, CLN3 за CLN6 и DNAJC5, CLN4, CLN5, CLN6 за CLN6, MFSD8 за CLN7, CLN8, CTSD за CLN510 CLN11/GRN CLN12/ATP13A2, CLN13/CTSF CLN14/KCTD7, SGSH
Церебротендинозна ксантоматоза	Прогресивна малкомозъчна атаксия, ювенилна катаракт, хронична диария	Холестерол			CYP27A1 в 2q33-qter

Лечение:

• **Патогенетичната терапия**, специфична за болестта, е субстрат-редуцираща и цели инхибиране на синтеза на гликосфинголипидите. *Miglustat (табл. 100 мг)*, инхибитор на глюкоцерамид-синтетазата е доказал подобряване на състоянието поради стабилизиране на неврологичните синдроми в плацебо-контролирани изследвания у възрастни и деца и многоцентрови обсервационни изследвания. Дозирането е съобразено с телесното тегло (телесна повърхност в m^2) и възможните странични гастроинтестинални реакции: **При пациенти под 12-годишна възраст – доза въз основа на телесната повърхност:** >1,25 m^2 – 3x200 mg; >0,88 – 1,25 m^2 – 2x200 mg; >0,73 – 0,88 m^2 – 3x100 mg; >0,47 – 0,73 m^2 – 2x100 mg; ≤0,47 m^2 – 100 mg; **При юноши над 12 г. и възрастни препоръчана доза за лечението на 200 mg трикратно дневно.** За оценка на ефикасността на *Miglustat* е необходимо лечение от 6 месеца до 1 г.

• **Симптоматично лечение при неврологичните прояви:**

• *Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти* за контрол на катаплексията;

• *Антиконвулсанти* (Valproate, Lamotrigine и Levetiracetam). Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват, поради риска от индуциране на миоклонии; Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика;

• При дистония и тремор – *антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин*;

• При инсомния – *Мелатонин.*

3.5. ДРУГИ СФИНГОЛИПИДОЗИ

Други сфинголипидози – GM1 ганглиозидоза, болест на Tay-Sachs, болест на Sandhoff, болест на Krabbe и метахроматичната левкодистрофия са свързани с увреден метаболизъм от натрупване на сфинголипиди в невроните на ЦНС и други структури. Характерно за тях е прогресираща невродегенерация, не е известно специфично лечение.

3.5.1. GM1 ГАНГЛИОЗИДОЗА

GM1 ганглиозидоза е обусловена от мутация в гена GLB1/3p22.3, причиняващ дефицит на β-galactosidase ензимна активност с известни над 102 мутации. Клиничните форми са според степента на ензимен дефицит и включват различни степени на невродегенерация и скелетни абнормности.

Най-честа е инфантилната форма на GM1 ганглиозидоза (Тип 1) с начало от раждането с изразен лицев дизморфизъм, макроцефалия, оток, dysostosis multiplex, кифосколиоза, хепатомегалия, хипотония; изявяват се епилептични пристъпи, прогресираща централна квадрипареза с последващи контрактури, амавроза, промени в ретината тип „черешово петно", глухота, вакуолни лимфоцити. Пациентите преживяват около 2 г. **GM1 ганглиозидоза Тип 2 е късна инфантилна или ювенилна форма** – започва между 1-3 г. с епилептични пристъпи, вкл. миоклонични, прогресира спастична квадрипареза, *екстрапирамидни синдроми, интелектуален регрес*, ретинна дегенерация тип „черешово петно", но липсва хепатоспленомегалия. Продължителността на живота е около 10 г. **GM1 ганглиозидоза Тип 3** започва между 3–30 г. и е с бавно прогресираща дизартрия, дистония, ригидност, брадикинезия, промени в походката. В МРТ на главния мозък се установяват симетрични хиперинтензни T2-лезии в putamen и nucleus caudatus, засягат се и globus pallidus, малкия мозък и amygdala. Няма специфично лечение, провежда се симптоматично лечение.

3.5.2. БОЛЕСТ НА TAY–SACHS

Болестта на Tay-Sachs е GM2 ганглиозидоза с дефицит на хексозаминидаза А и натрупване на GM2 ганглиозиди в невроните. Честотата на болестта на Tay-Sachs е около 1/112 000 население, като е значително по-висока при евреите (1/3900). Различават се 3 форми според началото и неврологичното засягане. *Инфантилната форма* типично започва около 6-месечна възраст с бурна реакция на шум известна като „startle отговор". Заболяването бързо прогресира – развива се централна квадрипареза, епилептични пристъпи, слепота, глухота, летален изход преди 4 г. *Ювенилната форма* започва между 2 и 10 г. с регрес в двигателните функции с развитие на централна квадрипареза, дизартрия, дисфагия, атаксия и деменция с летален изход между 5 и 15 г. При *късната форма* първите симптоми са от юношеска възраст до 30 и 40 г. с прогресираща увреда на походката, речта, когнитивен регрес, шизофренно-подобни психози. Няма специфично лечение, провежда се симптоматично лечение.

4. НЕВРОНАЛНИ ЦЕРОИДЛИПОФУСЦИНОЗИ

Невроналните цероидлипофусцинози са прогресиращи невродегенеративни заболявания с хистологична доказано натрупване на структури, съдържащи липидни пигменти в мозъчните неврони. Предават се АР, с изключение на CLN4, която е с АД предаване. Невроналните цероидлипофусцинози са най-честите болести на натрупването със заболяемост от 0.56 /100 000 до 5/100 000, като най-честа е инфантилната форма.

Описани са 15 генетично различни заболявания, които са групирани исторически според възрастта при началото на *Ранна инфантилна форма* на Santavuori с дефицит на Palmitoyl protein thioesterase 1 (PPT1), *Късна инфантилна форма* (болест на Jansky-Bielschowsky с дефицит на Tripeptidyl peptidase 1, TPP1), *юношеска форма* (болест на Batten или болест на Spielmeyer-Vogt-Sjogren) и *при възрастни*. Впоследствие при идентифициране на 15 генетични типа е установено, че всеки от тях може да обуслови различно възрастово начало (*Таблица 15*).

• CLN1/*PPT* – Мутации при NCL с начало в кърмаческа възраст, или до възрастни.

• CLN2/*TPP1* – Мутации при NCL – късни инфантилни форми или по-късни форми.

• CLN3 – Мутации при NCL с начало в юношеска възраст, най-често с бавна прогресия.

• CLN4/*DNAJC5* – 2 мутации при АД NCL с късно начало (болест на Parry).

• CLN5 – Мутации при NCL късни инфантилни форми или по-късни, при възрастни.

• CLN6 – мутации при NCL – късна инфантилна форма или по-късни, вкл. болест на Kufs тип А.

• CLN7/*MFSD8* – мутации при NCL – късна инфантилна форма или по-късни форми.

• CLN8 – мутации при NCL – късна инфантилна форма или различни заболявания, вкл. Северен епилептичен вариант.

• CLN10/*CTSD* – мутации при NCL с начало след раждането, ранна възраст или по-късно.

• CLN11/*GRN* – мутации при NCL форма при възрастни.

• CLN12/*ATP13A2* – мутации при NCL – ювенилни форми.

• CLN13/*CTSF* – мутации при NCL - форми при възрастни вкл. болест на Kufs тип В.

• CLN14/*KCTD7* – мутации при NCL – инфантилни форми.

• CLN9 – NCL с начало в кърмаческа възраст, но не CLN3.

• CLCN6 – Мутации при 2 пациенти с NCL с късно начало.

• SGSH – 2 хетерозиготни мутации при 1 пациент с NCL с късно начало и други заболявания (MPSIIIA).

Таблица 15. Невронални цероидлипофусцинози, гени, фенотип и кодирани протеини

Ген	Болест/фенотип	Друго име	Кодиран протеин
CLN1/PPT1	CLN1 инфантилна, но и късна инфантилна, ювенилна, при възрастни	Инфантилна форма	Palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1
CLN2/TPP1	CLN2, късна инфантилна; ювенилна форма	Късна инфантилна форма	Tripeptidyl peptidase 1, TPP1
CLN3	CLN3	Ювенилна	CLN3 transmembrane protein/Battenin
CLN4/DNAJC5	CLN4	Възрастни АД болест на Batten, Болест на Kuf CLN – тип Parry	Cysteine string protein α
CLN5	CLN5 – късна инфантилна форма; CLN5 – ювенилна форма; CLN5 – при възрастни	Финландски вариант, късна инфантилна	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 5
CLN6	CLN6 – късна инфантилна форма; CLN6 – ювенилна форма; CLN6 – при възрастни	Ранен ювенилен или късен инфантилен вариант	Ceroid-lipofuscinosis neuronal protein 6
CLN7/MFSD8	CLN7, късна инфантилна	Късен инфантилен вариант	Major facilitator superfamily domain-containing protein 8
CLN8	CLN8 – късна инфантилна	Късен инфантилен вариант EPMR (прогресивна епилепсия и умствена изостаналост)	Protein CLN8
CLN10/CTSD	CLN10 – вродена; CLN10 – късна инфантилна форма; CLN10 – ювенилна форма; CLN10 – при възрастни	Вродена, късна инфантилна, ювенилна, при възрастни	Cathepsin D
CLN11/GRN	CLN11, възрастни	Възрасти – хетерозиготна мутация. Причинява фронтотемпорална деменция	Progranulin
CLN12/ATP13A2	CLN12, юношеска	CLN12 – юношеска (мутацията причинява и синдром на Kufor-Rakeb)	ATPase type 13A2
CLN13/CTSF	CLN13, възрастни	Болест на Kufs тип B – възрастни	Cathepsin F
CLN14/KCTD7	CLN14, инфантилна	CLN14 disease, infa	Potassium channel tetramerization domain containing protein 7

Невроналните цероидлипофусцинози са с разнообразно възрастово начало (ранни или късни инфантилни, ювенилни или форми у възрастни), но се изявяват с комбинация от епилептични, основно миоклонии пристъпи, прогресираща централна квадрипареза, когнитивен регрес, деменция, атаксия, екстрапирамиден синдром, амблиопия и амавроза, глухота, а при възрастните са налице и психиатрични синдроми (*Таблица16*). Най-честа е късната инфантилна цероидлипофусциноза CLN2/TPP1, която започва около 2 г. възраст с начални епилептични пристъпи – генерализирани тонично-клонични, фокални,епилептични статуси, но преобладават миоклоничните. Бързо прогресират атаксия, спастична квадрипареза, зрителни нарушения до слепота, когнитивен регрес, деменция. Преживяемостта е до юношеска възраст.

Изследвания: *КТ и МРТ* показват прогресираща мозъчна и малкомозъчна атрофия в началото и с Т2-хиперинтензитет на бялото вещество перивентрикулно Т2, нисък сигнал в таламус и стриатум, изтънен corpus callosum. *ЕЕГ:* При ранната инфантилна форма основната активност не се потиска при отваряне на очите, сънните вретена изчезват между 1- и 2-годишната възраст, а около 3 г. амплитудите на вълните се снижават до изоелектричната линия. При късната инфантилна форма ЕЕГ е с високоамплитудни окципитални острия при фотостимулация с ниски честоти (1-2 Hz). *Зрителните евокирани потенциали (ЗЕП) и ретинограмата* са абнормни с потискане до пълно изчезване на нормалните потенциали. При флаш-стимулация при късната инфантилна форма са налице гигантски ЗЕП. *Ликворът* е с нормални показатели. *Ензимни изследвания:* При ранната инфантилна форма с начало под 2 г. има ензимен дефицит на *PPT1*, в редки случаи на *TPP1*; при късната инфантилна – на TPP1. *Хистологичното изследване* на кожа, конюнктива или ректална мукоза показва наличие на автофлуоресценция, а *електронно-микроскопското изследване* – грануларни осмофилни натрупвания в лизозомите.

Алгоритъмът за диагнозата „невронална цероидлипофусциноза" включва:

1. *При начало под 2 г.* – изследване за *дефицит на PPT 1* и на *TPP1* (възможен в редки случаи);

2. При *начало между 2 и 4 г.* – изследване за *дефицит на TPP* и на *PPT 1* (възможен в редки случаи), а при нормални стойности на ензимите – *кожна биопсия с електронна микроскопия* за установяване на натрупване в лизозомите и *генетични изследвания* за CLN5, CLN6 и CLN8;

3. *При начало от 5 до 12 г.* – при наличие на вакуолни лимфоцити – *генетични изследвания* за CLN3 и *изследване за ензимен дефицит на PPT 1 и TPP1* (възможен в редки случаи), а при липса – *кожна биопсия с електронна микроскопия за натрупване в лизозомите*;

4. *При възрастни – кожна биопсия и електронна микроскопия за натрупване в лизозомите* и *генетични изследвания за CLN8* при финландци и турци.

Лечение:

• *При Късна инфантилна цероидлипофусциноза (NCL 2 или TPP1-свързана NCL)* с дефицит на CLN2 ген кодиращ лизозомния ензим 1 (TPP1) се провежда *ензим-заместваща терапия с cerliponase alfa*, регистриран от FDA и EMA, който се въвежда с ликвора интравентрикулно през 7 дни чрез инфузия с хирургично поставен резервоар и катетър.

Таблица 16. Форми и варианти на невроналните цероид липофусцинози – гени /локуси и клинична характеристика: 4 фенотипни, 15 генетични форми, 2018 г.

Форми/ варианти на NCL		Ген	**Локус**	**Протеин**	**Възраст в началото**	**Клиника**
1. NCL 1 (PPT1-свързана NCL, ранна инфантилна форма на Santavuori)		*PPT1*	1p32	Палмитоил-протеин тиоестераза 1 (PPT1)	6 месеца-2 г.	Когнитивен/моторен регрес, амблиопия→амавроза, епилептични миоклонични основно пристъпи
2. Късна инфантилна NCL	NCL 2 (TPP1-свързана NCL, класическа късна инфантилна форма, болест на Jansky-Bielschowsky)	*TPP1*	11p15.5	Трипептидил-пептидаза (TPP1)	2-4 г.	Епилептични основно миоклонии пристъпи, моторен/когнитивен регрес, атаксия, екстрапирамиден синдром, амблиопия→ амавроза
	CLN5-свързана NCL, финландски вариант на късната инфантилна форма)	*CLN5*	13q21.1-q32	CLN протеини 5	4-7 г.	Моторен/когнитивен регрес, епилептични припадъци, амблиопия→амавроза
	CLN6-свързана NCL (индийски вариант на късната инфантилна форма)	*CLN6*	15q21-q23	CLN протеин 6		
1.6-8 г.	Амблиопия→амавроза, епилептични пристъпи, атаксия, когнитивен и моторен регрес					
	MFSD8-свързана NCL (циганski вариант на късната инфантилна форма)	*MFSD8*	4q28.1-q28.2	Транспортерен протеин 8	3	Амблиопия→амавроза, епилептични пристъпи, миоклонии, когнитивен и моторен регрес
	CLN8-свързана NCL (турски вариант на късната инфантилна форма)	*CLN8*	8p23	CLN протеин 8	2- 7.5 г.	Епилептични припадъци, когнитивенрегрес, понякога амблиопия
	Други варианти на късната инфантилна NCL	*CTSD*	11p15.5	Cathepsin D	3-7,5 г.	Когнитивен и моторен регрес, епилептични припадъци, амблиопия→амавроза
		PPT1	1p32	PPT1	2-6 г.	
3. Ювенилна форма (болест на Batten)	NCL 3 (*CLN3*-свързана NCL, класическа ювенилна форма, болест на Batten или болест на Spielmeyer-Vogt-Sjogren)	*CLN3`*	16p12.1	Battenin	4-10 г.	епилептични припадъци, когнитивен и моторен регрес, целебеларен синдром, амблиопия→амавроза
	Варианти на ювенилната NCL,	NCL 9 (неизвестен), *PPT1, TPP1*	неизвестен		4-10 г.	амблиопия→амавроза, атаксия, моторен/когнитивен дефицит, стегнатост
	Северен епилептичен вариант на NCL (прогресивна епилепсия с умствена изостаналост	CLN8	8p23	CLN протеин 8	5-10 г.	Епилептични припадъци, когнитивен регрес
4. Форма при възрастни (болест на Kufs)	Форма при възрастни на Kufs (NCL4)	неизяснен генен дефект			15-50 г.	Епилептични припадъци, моторен и когнитивен и моторен регрес, поведенчески отклонения, амблиопия→амавроза
	Варианти на формата при възрастни	*CTSD, PPT1, CLN3, CLN5*	11p15.5, 1p32, 16p12.1, 13q21.1-q32	Cathepsin D, PPT1, Battenin, CLN протеини 5	15-50 г.	Когнитивен и моторен регрес, епилептични пристъпи и поведенчески отклонения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностицирането на типа на болестите с натрупване в лизозомите с неврологичните прояви се основава на:

• *Клиничната картина* с прогресиращ квадрипаретичен, церебеларен, дементен синдром, слепота, характерни промени в макулата в някои случаи (тип „черешово петно"), епилептични припадъци, миоклонус и наличие на хепато-спленомегалия при болестта на Nieman-Pick и на Gaucher, наличие на бъбречна увреда при болестта на Fabry; кардиологично засягане – болест на Pompe, болестта на Fabry, някои мукополизахаридози.

• *Установен ензимен дефицит:* на хексозаминидаза А при болест на Tay-Sachs; на сфингомиелиназа при болест на Nieman-Pick; на глюкоцереброзидаза при болест на Gaucher, на галактозидаза А при болест на Fabry; на палмитоил-протеин-тиоестераза 1 и трипептидил-пептидаза 1 при невронните цероид липофусцинози; дефицит на α-невроаминидаза или β-галактозидаза при сиалидози.

• *Невроизобразяващите изследвания (КТ и МРТ)* визуализират прогресираща мозъчна атрофия.

• *Генетични изследвания* с доказване на характерни генни дефекти.

Диференциална диагноза – разграничават се от:

• *Левкодистрофии*. При част от тях има уточнен метаболитен дефект. МРТ находката е с обширни демиелинизации, специфична предимно окципитална при Х-свързаната адренолевкодистрофия или фронтална при болест на Alexander. Установява се и полиневропатен синдром при метахроматичната левкодистрофия и глобоидоклетъчната левкодистрофия тип Krabbe.

• *Хронично-персистиращите невроинфекции*. При субакутния склерозиращ паненцефалит (SSPE) и HIV енцефалопатията в ликворните изследвания има повишени интратекален синтез на IgG и антитела срещу вирусния причинител.

Лечение:

Субстрат редуцираща терапия (СРТ) – *miglustat* при болест на Nieman-Pick C на всяка възраст; *miglustat* при болест на Gaucher – 1 тип над 18 г. и *eliglustat* при болест на Gaucher – 1 тип над 18 г.

Ензим-заместваща терапия (ЕЗТ): *Laronidase* за MPS I и *Idursulfase* за MPS II; *Elosulfase alfa* при MPS IVA; *Galsulfase* при MPS VI; *vestronidase alfa* при MPS VII; *Alglucosidase alfa u avalglucosidase alpha* при болест на Pompe; *Imiglucerase u Velaglucerase alfa* – при болест на при болест на Gaucher – 1 тип, а *taliglucerase alfa* над 18 г. – при болест на Gaucher 3 тип; *olipudase alpha при ДКСМ, Agalsidase alfa u Agalsidase beta* при болест на Fabry; *Cerliponase alfa* – при CL2 или TPP1-свързана NCL.

Шаперони – *Migalastat* – при пациенти на 12 години и по-големи с потвърдена диагноза болест на Fabry, които имат чувствителна мутация.

Други генни терапии – с вирусни вектори или нано-частици – в експериментален стадий.

Хемопоетични стволови клетки – за мукополизахаридоза тип 1 в ранен стадий.

Симптоматично лечение според клиничните изяви:

- Антиепилептични медикаменти (виж Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсиите, 2020)
- Миорелаксанти:
  - *Baclofen* – 0,4 до 2 mg/kg с ниска начална доза в 3-4 приема и повишаване през 3 дни съобразно ефекта. При деца на 1-2 г. дозата е 10-20 mg/дневно, на 2-6 г. – 20-30 mg/дневно, 6-10 г. – 30-60 mg/дневно.
  - *Tetrazepam* – 50 mg/дневно, при възрастни до 150 mg/дневно
  - *Botulinum Toxin A* чрез локални апликации в спастичния мускул се редуцира рязко спастицитета за 4 до 8 месеца
  - *Biperiden* – 0,5-1 mg/дневно за деца от 1 до 3 г., от 1 до 3 mg/дневно при деца от 3 до 15 г.
- **Общи грижи.**