

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Болест на Gaucher
<b>Определение на заболяването</b>
<p>Болестта на Гоше е най-честата лизозомна болест на натрупването и се дължи на дефицит на ензима глюкоцереброзидаза, резултат от мутация на определен ген. Това води до натрупване на глюкоцереброзид в тъканните макрофаги т.н. клетки на Гоше, които могат да бъдат намерени предимно в черния дроб, слезката и костния мозък.. Болестта на Гоше е панетническо заболяване и се унаследява по автозомно рецесивен път, с популационна честота около 1:40 000.</p> <p>Активност на глюкоцереброзидазата е намалена в различна степен което определя хетерогенната клинична картина. Заболяването протича по-тежко когато началото е в детска възраст. Болестта на Гоше може да се изяви в три клинични форми: тип 1 или неневронопатична форма (най-честата форма на болестта); тип 2 или остра невронопатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст); тип 3 или хронична невронопатична форма (с честота 1:100 000 и с бавно прогресиращо неврологично засягане).</p>
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
E75.2
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
ORPHA77259/ORPHA77260/ORPHA77261
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
Болестта на Гоше може да се изяви в три клинични форми: тип 1 или неневронопатична форма (най-честата форма на болестта); тип 2 или остра невронопатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст); тип 3 или хронична невронопатична форма (с честота 1:100 000 и с бавно прогресиращо неврологично засягане). В момента в България са диагностицирани 23 пациенти с болест на Гоше.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тинчева Р, Радева Б, Синигерска И, Петков Р. Болест на Gaucher тип III с L444P/D409N генотип- Педиатрия, 1:43-46, 2006</li> <li>2. Авджиева Д, Тинчева Р, Синигерска И, Радева Б, Кадъм А. Резултати от лечение с ензим заместителна терапия при български пациенти с болест на Gaucher.- Педиатрия, 2012, 1, Supplementum: 812</li> <li>3. Тинчева Р. Болест на Gaucher. Педиатрия, 2012,1 *,* Supplementum</li> <li>4. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крупев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48 (1):67-74</li> </ol>
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>
Болестта на Гоше може да се изяви в три клинични форми: тип 1 или неневронопатична форма (най-честата форма на болестта); тип 2 или остра невронопатична форма (много

рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст); тип 3 или хронична невронопатична форма (с честота 1:100 000 и с бавно прогресиращо неврологично засягане).

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

1. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study, Clin Genet 2008; 73: 430–440
2. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : Mc Graw-Hill, 3635-3668
3. ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND MONITORING FOR CHILDREN WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE: CONSENSUS RECOMMENDATIONS, Charow et al, The Journal of Pediatrics \_ January 2004
4. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2
5. Guidelines for the management of paediatric gaucher disease in the united kingdom, working group
6. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119
7. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010)
8. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526
9. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327

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

Заболяването отговаря на критериите за рядка болест.

**Критерии за диагностициране на заболяването**

А. История на заболяването – с акцент върху следното:

- бледост
  - сплено- хепатомегалия или спленектомия в детството
- спонтанно кървене, епистаксис
  - кръвонасядания
  - костни болки
  - фрактури
  - чести инфекции
  - забавен растеж

Б. Клинично изследване – рутинно клинично изследване трябва да се проведе с основен акцент върху следното

- ръст, тегло, обиколка на главата
- размер на черния дроб и слезката
- бледност
- петехии

- деформации на гръбначния стълб
- неврологични симптоми – окуломоторна апраксия
- сърдечен статус вкл. ехокардиография
- пубертетно развитие
- невро-психическо развитие

#### В. Лабораторно изследване

##### Хематология

- ПКК
- фактори на кръвосъсирване
- серумно желязо

##### Биохимия

- урея и електролити
- чернодробни ензими
- АСЕ
- хитотриозидаза

##### Молекулярна генетика

- ДНК анализ за чести мутации

#### Г. Образна диагностика

##### Рентгенография

- бял дроб и сърце, фемур, гръбначни прешлени
- костна възраст (при деца)

##### ЯМР

- гръбначен стълб
- фемур
- коремни органи

##### DEXA

- прешлени, бедрена шийка при възрастни
- прешлени и цяло тяло при деца

##### Ехография

- на черния дроб
- триизмерен образ на слезка
- доплер ехография на порталната вена за наличие на варици
- бъбреци

#### Д. Други тестове

- очни движения
- ехокардиография
- евокирани потенциали какви – при тип 3
- ЕЕГ – при тип 3
- невропсихометрия – при тип 3

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

1. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крулев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48 (1):67-74
2. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study, Clin Genet 2008; 73: 430–440
3. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : Mc Graw-Hill, 3635-3668
4. ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND MONITORING FOR CHILDREN WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE: CONSENSUS RECOMMENDATIONS, Charow et al, The Journal of Pediatrics \_ January 2004
5. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2
6. Guidelines for the management of paediatric gaucher disease in the united kingdom, working group
7. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher
8. disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119
9. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010)
10. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526
11. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

**А. История на заболяването – с акцент върху следното:**

- бледост
  - сплено- хепатомегалия или спленектомия в детството
- спонтанно кървене, епистаксис
  - кръвонасядания
  - костни болки
  - фрактури
  - чести инфекции
  - забавен растеж

**Б. Клинично изследване – рутинно клинично изследване трябва да се проведе с основен акцент върху следното**

- ръст, тегло, обиколка на главата
- размер на черния дроб и слезката
- бледност
- петехии
- деформации на гръбначния стълб
- неврологични симптоми – окуломоторна апраксия

- сърдечен статус вкл. ехокардиография
- пубертетно развитие
- невро-психическо развитие

В. Лабораторно изследване

Хематология

- ПКК
- фактори на кръвосъсирване
- серумно желязо

Биохимия

- урея и електролити
- чернодробни ензими
- АСЕ
- хитотриозидаза

Молекулярна генетика

- ДНК анализ за чести мутации

Г. Образна диагностика

Рентгенография

- бял дроб и сърце, фемур, гръбначни прешлени
- костна възраст (при деца)

ЯМР

- гръбначен стълб
- фемур
- коремни органи

DEXA

- прешлени, бедрена шийка при възрастни
- прешлени и цяло тяло при деца

Ехография

- на черния дроб
- триизмерен образ на слезка
- доплер ехография на порталната вена за наличие на варици
- бъбреци

Д. Други тестове

- очни движения
- ехокардиография
- евокирани потенциали какви – при тип 3
- ЕЕГ -- при тип 3
- невропсихометрия – при тип 3

Възрастни с болест на Гоше тип I: критерии за клинично класифициране			
Тежест	Лека	Средна Поне един от следните,	Тежка Един или повече от

Терапия	Внимателно изчакване	но не и тежки, критерии	следните критерии
		30-45 U/kg т.т./2 седмици i.v.	60 U/kg т.т./2 седмици i.v.
Хемоглобин (g/l)	> 100	80 - 100	< 80
Тромбоцити (/mm <sup>3</sup> )	> 100.000	50.000 - 100.000	< 50.000
Обем на слезката (ПН**) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 5	5 - 15	> 15
Обем на черен дроб (ПН**) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 1.25	1.25 - 2.5	> 2.5
Ангажиране на ЦНС	липса	липса	налично
Костно засягане • МРТ (за предпочитане)	• Нормален/леко променен сигнален интензитет на T1 и T2 МРТ	• Тежко променен сигнален интензитет на T1 и T2 МРТ	• Костни кризи*
• Рентгенография	Деформитет на Ерленмайер	Асимптоматични зони на аваскуларна некроза	• Аваскуларна некроза • Патологични фрактури • Хронична костна или ставна болка • Ставни протези
• DEXA	• Костна плътност BMD : Z-score не по-малко от -1,5 SD	Костна плътност -BMD : Z-score -1,5 до -2,5 SD	Костна плътност -BMD : Z-score по-малко от -2,5 SD
Белодробно засягане • ЕКГ • Doppler ехокардиограма (right ventricular systolic pressure) • Рентгенография на гръден кош	липса	липса	Данни за клинично значимо и/или прогресивно белодробно засягане вкл. хепатопулмонален синдром, белодробна хипертония
Хитотриозидаза	<15.000	>15.000	
	или <7.500 при носители на хито мутация)	или >7.500 при носители на хито мутация)	

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

1. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крупев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48 (1):67-74
2. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study, Clin Genet 2008: 73: 430–440
3. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : Mc Graw-Hill, 3635-3668

4. ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND MONITORING FOR CHILDREN WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE: CONSENSUS RECOMMENDATIONS, Charow et al, The Journal of Pediatrics \_ January 2004
5. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2
6. Guidelines for the management of paediatric gaucher disease in the united kingdom, working group
7. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher
8. disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119
9. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010)
10. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526
11. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Стандартна терапия за болест на Гоше тип 1 и тип 3 е ензимо-заместителната терапия (ЕЗТ) с Imiglucerase която е аналог на човешкия ензим  $\beta$ -глюкоцереброзидаза, получен с рекомбинантна ДНК технология. Лечението с Imiglucerase е безопасно и ефективно с обратно развитие на редица от проявите и симптомите на болестта на Гоше и предотвратяване на тежките костни прояви.

Лекарственият продукт Imiglucerase е показан за продължителна ензимозаместваща терапия при пациенти с потвърдена диагноза на неневронопатична (Тип 1) или хронична невронопатична (Тип 3) болест на Гоше, които демонстрират клинично значими неневрологични прояви на болестта. Ензимо-заместителната терапия с Imiglucerase е първо средство на избор за лечение на възрастни и деца с болест на Гоше тип 1 и 3.

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

1. ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND MONITORING FOR CHILDREN WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE: CONSENSUS RECOMMENDATIONS, Charow et al, The Journal of Pediatrics \_ January 2004
2. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2
3. Guidelines for the management of paediatric gaucher disease in the united kingdom, working group
4. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119
5. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010)
6. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526
7. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

**Проследяването се извършва по следния начин:**

	Пациенти без ЕЗТ*		Пациенти на ЕЗТ*				Продължителност на клинично наблюдение
			Терапевтични цели – недостигнати		Терапевтични цели достигнати		
	на всеки 12 мес.	на всеки 12 -24 мес.	на всеки 3 мес.	на всеки 12 мес.	на всеки 12 -24 мес.		
<b>Кръвни тестове</b>							
хемоглобин	X		X		X	X	
тромбоцити	X		X		X	X	
хитотриозидаза	X		X		X	X	
<b>Висцерални</b>							
размер на слезка		X		X	X	X	
размер на ч.дроб		X		X	X	X	
<b>Скелетни</b>							
ЯМР		X		X	X	X	
DEXA		X		X	X	X	
Рентген					X	X	
<b>Изследване на бял дроб</b>	На всеки 12-24 мес. само при пациенти с предходно засягане на белодробната функция						

\*ЕЗТ – ензим-заместителна терапия

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

1. ENZYME REPLACEMENT THERAPY AND MONITORING FOR CHILDREN WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE: CONSENSUS RECOMMENDATIONS, Charow et al, The Journal of Pediatrics \_ January 2004
2. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2
3. Guidelines for the management of paediatric gaucher disease in the united kingdom, working group
4. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119
5. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010)
6. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526
7. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Системната рехабилитация се препоръчва при тип 3 или хронична невронопатична форма.

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

1. Тинчева Р, Радева Б, Синигерска И, Петков Р. Болест на Gaucher тип III с L444P/D409H генотип- Педиатрия, 1:43-46, 2006



2. Авджиева Д, Тинчева Р, Синигерска И, Радева Б, Кадъм А. Резултати от лечение с ензим заместителна терапия при български пациенти с болест на Gaucher.- Педиатрия, 2012, 1, Supplementum: 812

3. Тинчева Р. Болест на Gaucher. Педиатрия, 2012, 1 \*,\* Supplementum

4. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крупев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48 (1):67-74

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

На засегнатите семейства се предлага генетично консултиране и пренатална диагностика.

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

1. Тинчева Р, Радева Б, Синигерска И, Петков Р. Болест на Gaucher тип III с L444P/D409H генотип- Педиатрия, 1:43-46, 2006

2. Авджиева Д, Тинчева Р, Синигерска И, Радева Б, Кадъм А. Резултати от лечение с ензим заместителна терапия при български пациенти с болест на Gaucher.- Педиатрия, 2012, 1, Supplementum: 812

3. Тинчева Р. Болест на Gaucher. Педиатрия, 2012, 1 \*,\* Supplementum

4. Хаджиев Е, Търнев И, Тинчева Р, Крупев И, Темелкова Н, Гергелчева В. Болест на Гоше – методически указания за диагноза, проследяване и лечение. Медицински преглед, 2012;48 (1):67-74.

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

На този етап диагностицирането, лечението и проследяването на болните се извършва по клинична пътека.

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

Клиниката по хематология, УМБАЛ „Александровска“ участва в скринингова програма: „Определяне на честотата на разпространение на болест на Гоше в България чрез селективно скринингово изследване на пациенти със спленомегалия и/или тромбоцитопения с неизяснена диагноза“

Целта на тази програма е да се определи разпространението на болестта на Гоше сред популацията пациенти, насочени за консултация с хематолог поради спленомегалия и/или тромбоцитопения, и при които се прилагат параметрите на диагностичния алгоритъм, предложен от Mistry и съавт. 11.

Пациентите с доказана болест на Gaucher се хоспитализират на всеки 6 мес. в Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ за оценка на състоянието, ефекта от лечението с Cerezyme, необходимостта от корекция на дозата и издаване на протоколи. В момента 14 пациенти са на ензим заместителна терапия и се проследяват на всеки 6 мес. и 2 болни в добро състояние само се проследяват, без инфузионна терапия. При 5 от пациентите с болест на Гоше в Клиниката по Нервни болести на всеки 14 дни провежат инфузиите с Cerezyme от обучени за целта медицински сестри.