

на микрокръвене или да влоши въздействието на съществуващото микрокръвене върху когнитивната функция (5).

Генетична предизпозиция

Мутациите, свързани с предизпозиция към ПМ в гените PITX2 локус и ZFHX3 локус, са с доказано значим риск за възникване на деменция (11).

Заклучение

Настоящият преглед на литературата намери поредица от отговори на поставените въпроси относно епидемиологичните аспекти на ПМ и деменцията и доказателства за основните патогенетични механизми, предразполагащи към съпътстващи усложнения на ПМ: когнитивно увреждане и последваща деменция. Описани са ограничени брой единични резултати от проучване на пациенти с ПМ в рисковата възраст (от 45 до 65 години) за наличие на ранни когнитивни нарушения. Тези пациенти с ПМ, които са без систематичен контрол на провежданата антикоагулантна терапия, са изложени на по-висок риск.

ЛИТЕРАТУРА

- Ding, M., Qiu, C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia: An Epidemiologic Review. *Current Epidemiology Reports*, 2018, 5, 3, 252-261.
- Puccio, D., Vizzini, M., Baiamonte, V., Lunetta, M., Evola, S., Galassi, A., Novo, G. Atrial fibrillation and cognitive disorders: An overview on possible correlation. *ELSEVIER. Mechanisms of Ageing and Development*, 2020, 191, 111326.
- Sankaranarayanan, R., Kirkwood, G., Dibb, K., Garratt, C.J. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review. *Cardiology research and practice* 2013, 2013, 976976.
- Alturki, A., Maj, J., Mariam Marafi, M., Donato, F., Gi Vescovo, G., Vincenzo, R., Proietti, R. The Role of Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in the Link between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Appraisal of Current Scientific Evidence. *Medicina*, 2019, 55, 12, 767.
- Alonso, A., Larriva, A. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *European Cardiology Review*, 2016, 11, 1, 49-53.
- Freedman, B., Kamel, H., Van Gelder, I., Schnabel, R. Atrial fibrillation: Villain or bystander in vascular brain injury. *European Heart Journal Supplements*, Volume 22, Issue Supplement_M, November 2020, M51-M59.
- Sanak, D., Hutyrá, M., Kral, M., et al. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimated cause. *European Neurology*, 2015, 73, 3, 4, 158-163.
- Aggarwal, N., Selvendran, S., Raphael, C.E., Vassilios, V. Atrial Fibrillation in the Young: A Neurologist's Nightmare. *Neurology Research International*, 2015, 374352.
- Sagris, D., Lin, G. Atrial fibrillation and cognitive decline: it takes more than an irregular heart beat, to beat the brain. *Age and Ageing*, Volume 50, Issue 6, November 2021, 1891-1893.
- Galenko, O., Jacobs, V., Knight, S., Bride, D., Cutler, M.J., Muhlestein, J.B., Carlquist, J.L., Anderson, J.L., Knowlton, K.U., Bunch, T.J. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*, 2019 Dec 1, 124, 11, 1697-1700.
- Rivard, L., Khairy, P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, 2017, Dec, 33, 12, 1556-1564.
- Madhavan, M., Graff-Radford, J., Piccini, J., Gersh, B. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, 12, 744-756.
- Gallinoro, E., D'Elia, S., Prozzo, D., Lioncino, M., Natale, F., Golino, P., Cimmino, G. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: From the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance. *Medicina*, 2019 Sep, 55, 9, 587.
- Rivner, H., Mitrani, R., Goldberger, J. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation, Arrhythmia and Electrophysiology Review, 2020, 9, 2, 61-7025.
- Bunch, B., Jacobs, V., Scott, H., Stevens, M., Crandall, B., Cutler, M., Day, J., Mal-lender, C., Jeffrey, J., Osborn, J., Weiss, P., Woller, S. Rationale and design of the impact of anticoagulation therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation (CAF) Trial: A Vanguard study. *Clinical Cardiology* 2019 May, 42, 5, 506-512.
- Prefasi, D., Martinez-Sanche, P., Rodriguez-San, A., Fu-entes, B., Filgueiras-Rama, D., Ruiz-Ares, G., Sanz-Cuesta, B. E., Diez-Tejedor, E. *European Journal of Neurology*, 2013, Oct, 20, 10, 1367-1374.

Адрес за кореспонденция:

д-р Борислава Атанасова

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,
бул. „Пещерско шосе“ 66, гр. Пловдив, България
email: borislava_mu@abv.bg, тел.: 0895 453 428

Address for correspondence:

D-r Borislava Atanasova

Clinic of Neurology, UMHAТ “Sv. Georgi” EAD,
66 Peshtersko Shosse Blvd Plovdiv, Bulgaria
email: borislava_mu@abv.bg, phone +359895 453 428

МИОПАТИЯ НА BETHLEM

С. Благоева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, И. Търнев^{1,2,3}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

² Медицински университет – София

³ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

BETHLEHEM MYOPATHY

S. Blagoeva^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, I. Tournev^{1,2,3}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovskia“, Sofia, Bulgaria

² Medical University of Sofia

³ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Bethlem myopathy is a slowly progressive, phenotypically heterogeneous disease caused by a mutation in the collagen VI genes – COL6A1, COL6A2 and COL6A3. This disorder is clinically presented by a muscle weakness, arthrogryposis, congenital hip dysplasia and torticollis. The hallmark of the disease is the presence of flexion contractures of the elbows, wrists, ankles and interphalangeal joints of the last four fingers. Often skin abnormalities such as hypertrophic scar or follicular hyperkeratosis can be found.

KEY WORDS: myopathy, joint contractures, follicular hyperkeratosis.

РЕЗЮМЕ

Миопатия на Bethlem представлява бавно прогресиращо, фенотимно хетерогенно заболяване, дължащо се на мутации в трите известни колаген VI гени – *COL6A1*, *COL6A2* и *COL6A3*. Заболяването се характеризира с наличие на неонатална хипотония, артрогрипоза, вродена дисплазия на тазобедрена става и тортиколис. Отличителен белег е наличието на флексионни контрактури на лактите, китките, глезени и интерфалангеалните стави на последните четири пръста. Често могат да бъдат срещнати кожни патологии като хипертрофични белези или фоликуларна хиперкератоза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: миопатия, ставни контрактури, фоликуларна хиперкератоза.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Миопатия на Bethlem (BM) е докладвана за първи път през 1976 г. от Bethlem и van Wijngaarden в Холандия като автозомно доминантна миопатия с ранно начало, но с относително доброкачествен ход, характеризираща се с развитието предимно на контрактури. По-късно е публикуван доклад за голям френско-канадски род с това заболяване, чиито автори предложили името Bethlem миопатия (25). Връзката на заболяването с гените на колаген VI е установена за първи път в по-големи семейства в Холандия и САЩ, при които са идентифицирани първите мутации, причиняващи заболяването през 1996 г. (15) и 1998 г. (28). Генетичен анализ при много пациенти с клинично убедителни данни за BM изясни, че по-голямата част от пациентите имат подлежащи доминантни или рецесивни мутации в трите известни колаген VI гени – *COL6A1*, *COL6A2* и *COL6A3* (18).

В Обединеното кралство честота на разпространението на миопатията на Bethlem е оценена като 0,77 на 100 000 (27).

Колаген VI е важен компонент на извънклетъчния матрикс, който образува миофибриларна мрежа. Открива се и в интерстициалното пространство на много тъкани, включително мускули, кожа, хрущял и междупрешленни дискове. По този начин мутациите на колаген VI гените водят до нарушения с комбинирано засягане на мускули и съединителната тъкан, водещи до развитието на мускулна слабост, халтавост на ставите и контрактури, както и необичайна кожна патология (7).

Колаген VI е съставен от три различни пептидни вериги: $\alpha 1(VI)$, $\alpha 2(VI)$ (и двете с размер 140 kD) и $\alpha 3(VI)$ (с размер 260-300 kD) (8). $\alpha 1(VI)$ и $\alpha 2(VI)$ веригите са кодирани от два гена съответно *COL6A1* и *COL6A2*, локализирани в хромозома 21q22.3 (12), докато *COL6A3*, генът отговорен за $\alpha 3(VI)$ веригата, се локализира в хромозома 2q37 (35). и трите вериги съдържат централен къс троен спирален домен, изграден от 335–336 аминокиселини, оградени от голям N- и C- терминал, състоящи се приблизително от по 200 аминокиселини всеки, които са хомоложни на фактора на фон Вилебранд (vWF) тип A домените (8).

Трите гена, кодиращи колаген VI и а веригите са представени на таблица 1 (4):

а вериги	Размер (kDa)	кодиращ ген	генна позиция
$\alpha 1(VI)$	140	<i>COL6A1</i>	21q22.3
$\alpha 2(VI)$	140	<i>COL6A2</i>	21q22.3
$\alpha 3(VI)$	260-330*	<i>COL6A3</i>	2q37

Възрастта на поява на оплакванията, свързани с миопатия на Bethlem, е много вариабилна, както и клиничната картина. Дори в рамките на същото семейство може се наблюдава различие по отношение на контрактурите и мускулната слабост (4). Още вътреутробно е възможно да се установят намалени фетални движения. За заболяването е характерна неонатална хипотония, артрогрипоза, вродена дисплазия на тазобедрена става и тортиколис. По-често началото е в ранна детска възраст с леко изоставане в моторното развитие. Възможна е появата на оплакванията в зряла възраст, но най-късно до шестото десетилетие (34). Прогресията е бавна и след петото десетилетие около половината от пациентите се нуждаят от чужда помощ за самообслужване (29). Средно две трети от пациентите на въз-

Таблица 2 – критерии за диагностика на Миопатия на Bethlem (7)

Критерии за диагностика на миопатия на Bethlem
Семейна история
Автозомно доминантно (преобладаващо), автозомно рецесивно
Характеристики на новороденото
Хипотония, хипермобилитет на дисталните стави, луксация на тазобедрената става, контрактури, тортиколис
Възраст на поява
Обикновено в детството до ранна зряла възраст
Моторни умения и слабост
Леко до липса на изоставане в двигателното развитие; всички прохождат
Проксимална (в повечето случаи) до генерализирана мускулна слабост, бавно прогресираща във времето
Мускулна атрофия предимно на мускулите на раменния пояс и подбедриците
Засягане на съединителната тъкан
Хипермобилитет на дисталните стави може да присъства особено в младата възраст
Контрактурите се развиват предимно на стъпалото, флексора на показалеца, лакътя и гръбначния стълб
Характеристики на кожата
Хипертрофичен белег, келоид по екстензорната повърхност, хиперкератоза пиларис
Други функции
Няма засягане на централната нервна система
Нормална сърдечна функция
Дихателната функция обикновено е нормална до 4-то или 5-то десетилетие
Лабораторни критерии
Серумна креатинкиназа: нормална до леко повишена
Мускулна патология
Миопатна до дистрофична
Оцветяване с мускулен колаген VI
Обикновено нормално
Оцветяване на култивиран фибробластен колаген VI
Обикновено анормално
Изобразяване на мускулите
Периферен повишен сигнал с относително централно щадене на засегнатия мускул. Демонстрира се в правият бедрен мускул
Знак „централна сянка”.
Генна мутация на колаген VI: гени COL6A1, COL6A2, COL6A3

раст над 60 години се нуждаят от подкрепа за придвижване (14). Пациентите имат лека до умерена мускулна слабост и атрофия на аксиалните мускули и мускулите на крайниците, като проксималните мускули са по-ангажирани от дисталните, екстензорите повече от флексорите. Слабост на шийната и лицевата мускулатура също може да бъде наблюдавана. Отличителен белег на заболяването е наличието на флексиионни контрактури на лактите, китките, глезени и интерфалангеалните стави на последните четири пръста (24). Наблюдават се контрактури на дъвкательните мускули, раменна, бедрена, колянна става и стъпало (*pes cavus*). Наличие на контрактури често е съпроводено от ходене на пръсти. Може да се появи и скованост на гръбначния стълб. В ранните етапи на развитието е възможно наличие на хипермобилитет на някои стави, но по-късно се развиват контрактури. Често могат да бъдат срещнати кожни патологии като хипертрофични белези или фоликуларна хиперкератоза. Обикновено сърдечната система е пощадена (9). Засягането на дихателните мускули може да не се прояви до петото или шестото десетилетие (11). Потенциално усложнение, свързано с прогресията на миопатията, е развитието на респираторна недостатъчност в резултат на рестриктивно белодробно заболяване в комбинация с нарушения във функцията на гръдния кош и слабост на диафрагмалната мускулатура (11).

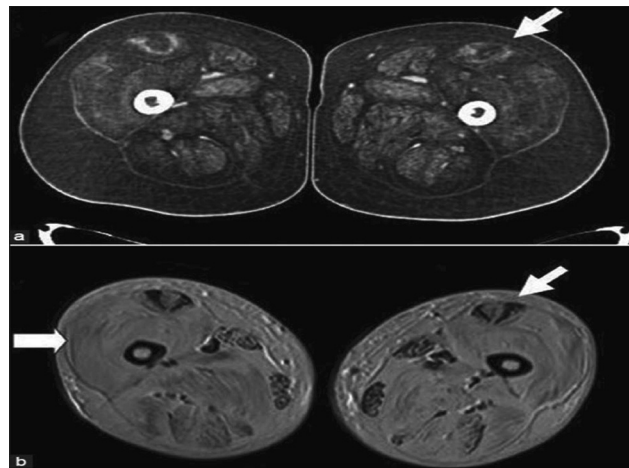
Лабораторни изследвания: креатинкиназата обикновено е нормална или повишена до пет пъти над нормата. Стойностите се нормализират с течение на времето.

Електромиографията обикновено показва миогенни. Въпреки това, ЕМГ може да бъде нормална или да демонстрира неврогенен тип с продължителна инсерционна активност и намален брой високоамплитудни полифазни потенциали на моторните единици.

Магнитно-резонансна томография на мускули се очертава като все по-ценно диагностично изследване за пациенти със съмнение за заболяване, свързано с колаген VI, особено при полеките случаи, при които може да има по-големи диагностични затруднения.

Бедрената мускулатура демонстрира дифузно засягане с относително щадене на *m. sartorius*, *m. gracilis* и аддукторните мускули. Има значително повишен сигнал в периферията на засегнатите мускули с относително оскъден от централната част на мускула. Особено при миопатия на Bethlem има повишен сиг-

нал в предната средна част на правия бедрен мускул, разположена около централната фасция, наречена „централна сянка“ (5). МРТ на мускулите на прасеца демонстрира дифузно повишен сигнал, включващ предимно *m. soleus* и *m. gastrocnemius*, а *m. tibialis anterior* е с относително запазен сигнален интензитет (21).



Фигура 1. МРТ образ на бедрена мускулатура при пациент с Миопатия на Bethlem (7)

Мускулна биопсия – обикновено разкрива миопатни или дистрофични промени. Имуномаркирането на мускулите често е нормално или показва само фини промени в случаите на миопатия на Bethlem. Имунофлуоресцентният анализ на колаген VI в дермални фибробласти може да предсказва миопатия на Bethlem (13).

Наличието на кожни аномалии като хипертрофични белези или фоликуларна хиперкератозата са типични за заболяването (11).

Засягане на съединителната тъкан – наблюдава се хипермобилитет на дисталните стави, което може да присъства особено в по-млада възраст. Контрактурите се развиват предимно на стъпалото, флексора на показалеца, лакътя и гръбначния стълб (7).

Потвърждаването на диагнозата се основава на резултата от молекулярно-генетичното изследване с помощта на геномна ДНК, получена от периферна кръв. Мутации в трите гена за колаген VI се установяват в 66% от лицата, клинично класифици-



Фигура 2. Типични клинични характеристики на миопатия на Bethlem (панели А до Е) и вродена мускулна дистрофия на Ullrich (панели F до I) (18).

рани като страдащи от миопатия на Bethlem, в 56% от хората с миопатия на Bethlem с необичайно тежък фенотип и в 79% от пациентите с Ullrich мускулна дистрофия (18). По-голяма част от случаите на миопатия на Bethlem и Ullrich мускулна дистрофия се дължат на мутации в *COL6A1* и *COL6A2* гените, съответно 38% и 44%. Мутации в *COL6A3* обаче са по-рядко срещани. Откриват се само при 18% от общия брой (7).

В зависимост от засегнатите гени и възникналите мутации, патофизиологичните механизми, водещи до увреждане на колаген VI са два: невъзможно сглобяването на отделните компоненти на вътреклетъчната верига на колагена или нарушено нагъване на тетрамерите, след успешен синтез (17). Мутации, които водят до преждевременно прекъсване на синтеза на колагена и нарушаващи сплайсинга, представляват втората най-често срещана причина за миопатия на Bethlem (36).

В диференциално диагностичен план на вродена миопатия на Bethlem най-често са включени мускулна дистрофия на Emery Dreifuss, заболявания на съединителната тъкан и „Central core” вродена миопатия. Подобно на пациенти с миопатия, свързана с колаген VI, повечето пациенти с „Central core” вродена миопатия в резултат на мутации в *RYR1* гена, имат клиника със симетрична проксимална мускулна слабост и променливо засягане на мускулите на лицето и шията. Двигателното развитие обикновено е забавено и в по-тежките случаи заболяването може да започне в ранна възраст с хипотония, гръбначни деформации, контрактури и ранна дихателна недостатъчност.

При мускулната биопсия от пациенти с колаген VI миопатията може да се наблюдава находка, подобна, както тази при „minicore” миопатия или миопатия с диспропорция на влакната.

Изобразяването на мускулите може да бъде особено полезно за разпознаване на типичния мускулен модел с участието на *RYR1* гена (16).

Мускулна дистрофия тип Емери-Драйфус в ДД план. Пациенти с контрактури като основна характеристика на вродената миопатия е важно да се отграничават от случаите на мускулна дистрофия тип Емери-Драйфус, причинена от мутации в *LMNA*, *EMD* и *FHL1* гените. Мускулна дистрофия тип Емери-Драйфус се свързва със сериозно сърдечно засягане, което я диференцира от колаген VI – свързаните миопатии, при които първично сърдечно засягане не се установява (31).

При пациенти със ставна хипермобилност като доминираща характеристика, трябва да се има предвид синдром на Ehlers-Danlos (EDS). Обикновено пациентите с EDS с класическа форма (*COL5A1*/*COL5A2* мутации) и форми на хипермобилност (TNXB мутации), слабост и контрактури са с по-лека клинична картина в сравнение с тази на миопатия тип Bethlem. Освен това пациентите с EDS може да имат свръхеластичност на кожата, което не се наблюдава при свързана с колаген VI миопатия (7).

Основата за лечението на колаген VI-свързани миопатии включва оптимизиране на дишането с ранно прилагане на изкуствена белодробна вентилация през нощта в случаите с дихателна недостатъчност. Освен това, ортопедично лечение с укрепване и селективното хирургично лечение на контрактурите и сколиозата може да подобри двигателните функции. Те водят до значително подобрение в качеството на живот и до удължаване на неговата продължителност (33). В момента няма лекарствени терапевтични средства използвани за етиологично лечение на миопатия тип Bethlem. Въпреки това, познанията за молекулярната патогенеза на колаген VI-свързани миопатии са помогнали за идентифициране на молекулярни и биохимични пътища, които сега се използват за разработване на потенциални лечения, включително антиапоптотични, анти-фиброзни и генни/РНК терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 2019-20, допълнение, 2, 1-36. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Bulgarska nevrologia, 2019-20, dopulnenie, 2, 1-36].
2. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения, 2020, 17, допълнение, 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, dopulnenie, 1, 9-70].
3. Bethlem, J., Wijngaarden, G.K. Benign myopathy, with autosomal dominant inheritance. A report on three pedigrees. Brain, 1976, 99, 91-100.
4. Bönnemann, C. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy, 2011, 101, 81-96.
5. Bönnemann, C.G., Brockmann, K., Hanefeld, F. Muscle ultrasound in Bethlem myopathy. Neuropediatrics, 2003, 34, 335-336.
6. Bradley, W.G., Hudgson, P., Gardner-Medwin, D. et al. The syndrome of myosclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1973, 36, 651-660.
7. Bushby, K., Collins, J., Hicks, D. Collagen type VI myopathies, 2014, 802, 185-199.
8. Chu, M.L., Pan, T.C., Conway, D. et al. The structure of type VI collagen. Ann N Y Acad Sci, 1990, 580, 55-63.
9. De Visser, M., de Voogt, W.G., la Riviere, G.V. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. Muscle Nerve, 1992, 15, 591-596.
10. Engvall, E., Hessel, H., Klier, G. Molecular assembly, secretion, and matrix deposition of type VI collagen. J Cell Biol, 1986, 102, 703-710.
11. Haq, R.U., Speer, M.C., Chu, M.L. et al. Respiratory muscle involvement in Bethlem myopathy. Neurology, 1999, 52, 174-176.
12. Heiskanen, M., Saitta, B., Palotie, A. et al. Head to tail organization of the human COL6A1 and COL6A2 genes by fiber-FISH. Genomics, 1995, 29, 801-803.
13. Hicks, D., Lampe, A.K., Barresi, R. et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. Neurology, 2008, 70, 1192-1199.
14. Jobsis, G.J., Boers, J.M., Barth, P.G. et al. Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. Brain, 1999, 122, 649-655.
15. Jobsis, G.J., Keizers, H., Vreijling, J.P. et al. Type VI collagen mutations in Bethlem myopathy, an autosomal dominant myopathy with contractures. Nat Genet, 1996, 14, 113-115.
16. Jungbluth, H., Ochala, J., Treves, S., Gautel, M. Current and future therapeutic approaches to the congenital myopathies. Semin Cell Dev Biol, 2017, 64, 191-200.
17. Lamande, S.R., Morgelin, M., Selan, C. et al. Kinked collagen VI tetramers and reduced microfibril formation as a result of Bethlem myopathy and introduced triple helical glycine mutations. J Biol Chem, 2002, 277, 1949-1956.
18. Lampe, A.K., Bushby, K.M. Collagen VI related muscle disorders. J Med Genet, 2005, 42, 673-685.
19. Lucifora, S., Giusti, B., Mercuri, E. et al. Detection of common and private mutations in the COL6A1 gene of patients with Bethlem myopathy. Neurology, 2005, 64, 1931-1937.
20. Mercuri, E., Cini, C., Pichiecchio, A. et al. Muscle magnetic resonance imaging in patients with congenital muscular dystrophy and Ullrich phenotype. Neuromuscul Disord, 2003, 13, 554-558.
21. Mercuri, E., Counsell, S., Allsop, J. et al. Selective muscle involvement on magnetic resonance imaging in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Neuropediatrics, 2002, 33, 10-14.
22. Mercuri, E., Lampe, A., Allsop, J. et al. Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. Neuromuscul Disord, 2005, 15, 303-310.
23. Merlini, L., Martoni, E., Grumati, P. et al. Autosomal recessive myosclerosis myopathy is a collagen VI disorder. Neurology, 2008, 71, 1245-1253.

24. Merlini, L., Morandi, L., Granata, C. et al. Bethlem myopathy: early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures. Description of two new families. *Neuromuscul Disord*, 1994, 4, 503-51.
25. Mohire, M.D., Tandan, R., Fries, T.J. et al. Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures (Bethlem myopathy). *Neurology*, 1998, 38, 573-580.
26. Nadeau, A., Kinali, M., Main, M. et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology*, 2009, 73, 25-31.
27. Norwood, F.L., Harling, C., Chinnery, P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 132 (Part 11), 2009, 3175-3186.
28. Pan, T.C., Zhang, R.Z., Pericak-Vance, M.A. et al. Missense mutation in a von Willebrand factor type A domain of the alpha 3(VI) collagen gene (COL6A3) in a family with Bethlem myopathy. *Hum Mol Genet*, 1998, 7, 807-812.
29. Pepe, G., Bertini, E., Bonaldo, P. et al. Bethlem myopathy (BETHLEM) and Ullrich scleroatonic muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12, 984-993.
30. Pepe, G., Bertini, E., Giusti, B. et al. A novel de novo mutation in the triple helix of the COL6A3 gene K.M.D. Bushby et al. 199 in a two-generation Italian family affected by Bethlem myopathy. A diagnostic approach in the mutations' screening of type VI collagen. *Neuromuscul Disord*, 1999, 9, 264-271.
31. Quijano-Roy, S., Mbieleu, B., Bönnemann, C.G. et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 2008, 64, 177-186.
32. Scacheri, P.C., Gillanders, E.M., Subramony, S.H. et al. Novel mutations in collagen VI genes: expansion of the Bethlem myopathy phenotype. *Neurology*, 2002, 58, 593-602.
33. Schara, U., Vorgerd, M., Popovic, N. et al. Rippling muscle disease in childhood. *J Child Neurol*, 2002, 17, 483-490.
34. Somer, H., Laulumaa, V., Paljarvi, L. et al. Benign muscular dystrophy with autosomal dominant inheritance. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1, 267-273.
35. Weil, D., Mattei, M.G., Passage, E. et al. Cloning and chromosomal localization of human genes encoding the three chains of type VI collagen. *Am J Hum Genet*, 1998, 42, 435-445.
36. Zhang, R.Z., Sabatelli, P., Pan, T.C. et al. Effects on collagen VI mRNA stability and microfibrillar assembly of three COL6A2 mutations in two families with Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem*, 2002, 277, 43557-43564.

Адрес за кореспонденция:

д-р Станислава Благоева, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, бул. Георги Софийски №1. E-mail: stassi_94@abv.bg

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ

С. Благоева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, И. Търнев^{1,2,3}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

² Медицински университет – София

³ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

SODIUM CHANNELOPATHIES

S. Blagoeva^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, I. Tournev^{1,2,3}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovskia“, Sofia, Bulgaria

² Medical University of Sofia

³ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

The human NaV1.4 subunit is encoded by the *SCN4A* gene on chromosome 17q23. Mutations of NaV1.4 produce a variety of skeletal muscle phenotypes. Muscle excitability may be either pathologically enhanced or reduced as a consequence of NaV1.4 mutations. Hyperexcitability presents clinically as muscle stiffness, termed myotonia, which results from an involuntary contraction that persists for several seconds after cessation of voluntary effort. Myotonic stiffness is usually most pronounced with the first forceful movements after several minutes of rest, and then decreases over seconds to minutes with continued voluntary muscle activity (warm-up phenomenon). In some instances, myotonic stiffness may paradoxically worsen with repeated muscle effort and is termed paramyotonia. Reduced excitability of skeletal muscle arising from NaV1.4 defects may produce transient attacks of weakness or a chronic state of permanent myopathic weakness. The most common manifestation is pe-

riodic paralysis with recurrent episodes of moderate to severe weakness.

KEY WORDS: *SCN4A* gene, periodic paralysis, myotonia

РЕЗЮМЕ

Човешката субединица – NaV1.4, влизаща в структурата на натриевия канал, е кодирана от *SCN4A* гена, разположен в хромозома 17q23. В зависимост от типа на възникналите мутации в *SCN4A* гена, може да се наблюдава патологично повишена или намалена мускулна възбудимост. Свърхвъзбудимостта се представя клинично като мускулна скованост, наречена миотония, която е резултат от силна мускулна контракция. Миотоничната скованост обикновено е най-изразена при първите движения след покой и намалява с последващата мускулна активност (феномен на загаряване). В някои случаи миотоничната скованост може парадоксално да се влоши с повтарящи се мускулни усилия. В този случай е налице парамиотония. Намалената възбудимост на скелетните мускули, произтичаща от NaV1.4 дефекти, клинично се представя с преходни пристъпи на слабост или хронично състояние на постоянна мускулна слабост. Най-честата проява е периодична парализа с повтарящи се епизоди на умерена до тежка мускулна слабост.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *SCN4A* ген, периодична парализа, миотония.