

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 24 / БРОЙ 2
СЕПТЕМВРИ, 2023

VOLUME 24 / NUMBER 2
SEPTEMBER, 2023

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ КАТО СИМПТОМ НА ПОСТ-КОВИД СИНДРОМА В УСЛОВИЯТА НА ГЛОБАЛНА ПАНДЕМИЯ <i>М. Христова</i>	43
НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС <i>К. Гърбатилова, Д. Тасков, М. Миланова</i>	48
РАННИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ НА ВЪЗРАСТ ОТ 45 ДО 65 ГОДИНИ – ПРЕДИКТОРИ НА ДЕМЕНЦИЯ <i>Б. Атанасова</i>	52
МИОПАТИЯ НА BETHLEHEM <i>С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев</i>	55
НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ <i>С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев</i>	59
ХЛОРНИ КАНАЛОПАТИИ <i>С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев</i>	63

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО СЪС SPINRAZA (NUSINERSEN) ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ (СМА) НАД 18 Г. <i>Т. Чамова, Т. Ангелов, Т. Тодоров, К. Чобанов, Т. Димитрова, М. Танчева, Р. Ковачева, Алб. Тодорова, И. Търнев</i>	67
ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА МИОТОНИЯ ТИП БЕКЕР <i>С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев</i>	70
ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР ИСКЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ ТРОМБОЗА НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ – НАЧАЛЕН ОПИТ <i>Н. Михнев, Ив. Стоянов, М. Чолакова, А. Симеонова, Р. Добриков, В. Гелев, Н. Младенов, Н. Алиоски, Ив. Стайков</i>	73
ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНА ФОРМА 9 (АЛС9) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>Т. Ангелов, Т. Чамова, С. Черникова, И. Търнев</i>	77
КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ – РЯДКО УСЛОЖНЕНИЕ НА КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>М. Христова, К. Чомпалов, И. Попов, П. Атанасова</i>	80

ИНФОРМАЦИИ

КОНФЕРЕНЦИЯ MEDICRON RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY 2023 30 ноември – 3 декември 2023 г., Гранд Хотел Пловдив	83
XXIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ 30 май – 2 юни 2024 г., к.к. Златни пясъци, х-л Интернационал	84

CONTENT

REVIEWS

COGNITIVE IMPAIRMENTS AS A SYMPTOM OF POST-COVID SYNDROME IN THE CONTEXT OF A GLOBAL PANDEMIC <i>M. Hristova</i>	43
NON- MOTOR SYMPTOMS IN MYASTHENIA GRAVIS <i>K. Garbatilova, D. Taskov, M. Milanova</i>	48
EARLY COGNITIVE DISORDERS – A PREDICTOR OF DEMENTIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER 45 TO 65 YEARS OF AGE <i>B. Atanasova</i>	52
BETHLEHEM MYOPATHY <i>S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev</i>	55
SODIUM CHANNELOPATHIES <i>S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev</i>	59
SCELETAL MUSCLE CHLORIDE CHANNELOPATHIES <i>S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev</i>	63

ORIGINAL PAPERS

TREATMENT EFFECT OF SPINRAZA (NUSINERSEN) IN ADULT PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY <i>T. Chamova, T. Angelov, T. Todorov, K. Chobanov, T. Dimitrova, M. Tantcheva, R. Kovacheva, A. Todorova, I. Tournev</i>	67
PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL MYOTONIA BECKER <i>S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev</i>	70
ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THROMBOSIS OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY – INITIAL EXPERIENCE <i>N. Mihnev, Iv. Stoyanov, M. Cholakova, A. Simeonova, R. Dobrikov, V. Gelev, N. Mladenov, N. Alioski, Iv. Staikov</i>	73

CASE REPORT

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS FORM 9 (ALS9) – PRESENTATION OF A CASE REPORT <i>T. Angelov, T. Chamova, S. Cherninkova, I. Tournev</i>	77
CONTRAST-INDUCED ENCEPHALOPATHY (CIE) – A RARE COMPLICATION OF CORONARY ANGIOGRAPHY: CASE REPORT <i>M. Hristova, K. Chompalov, I. Popov, P. Atanassova</i>	80

INFORMATION

CONFERENCE MEDICRON RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY 2023 November 30 – December 3, 2023, Grand hotel Plovdiv	83
XXIII NATIONAL CONFERENCE OF NEUROLOGY May 30 – June 2, 2024, Golden sands, Hotel International	84



Ние инвестираме в иновации, които отварят нови терапевтични хоризонти

Фармацевтичните иновации отварят нови хоризонти за терапия всеки ден. Науката, създавайки нови познания, разширява границите в здравеопазването и новите възможности стават реални всеки ден.

Ето защо ние фокусираме всичките си усилия и ресурси в иновациите. В качеството си на регионална фармацевтична компания, високо специализирана в биотехнологиите повече от 20 години, ние инвестираме в иновативни терапии, създадени от глобалните фармацевтични проучвания, за лечение на различни хронични, редки и живото-застрашаващи заболявания, които в миналото бяха нелечими.

Ние инвестираме в иновациите. Оставаме фокусирани с визията да подобрим живота на пациентите.Е

www.genesispharma.com

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Аксел Сива	Истанбул, Турция	Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Владимир Костич	Белград, Сърбия	Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния	Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Дирк Дреслер	Хановер, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Джорджо Сандрини	Павия, Италия	Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Клаудио Басети	Берн, Швейцария	Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Рей Чадури	Лондон, Великобритания	Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Фабио Антоначи	Павия, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Фабрицио Стоки	Рим, Италия	Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ара Капрелян	Варна	Ara Kaprelyan	Varna
Венета Божинова	София	Veneta Bozhinova	Sofia
Димитър Масларов	София	Dimitar Maslarov	Sofia
Евгения Василева	София	Evgenia Vasileva	Sofia
Ивайло Търнев	София	Ivailo Tournev	Sofia
Иван Петров	София	Ivan Petrov	Sofia
Иван Стайков	София	Ivan Staykov	Sofia
Иво Райчев	София	Ivo Raichev	Sofia
Лъчезар Трайков	София	Lachezar Traikov	Sofia
Любомир Хараланов	София	Lubomir Haralanov	Sofia
Мая Дановска	Плевен	Maya Danovska	Pleven
Милена Миланова	София	Milena Milanova	Sofia
Николай Топалов	София	Nikolay Topalov	Sofia
Огнян Колев	София	Ognyan Kolev	Sofia
Параскева Стаменова	София	Paraskeva Stamenova	Sofia
Пенка Атанасова	Пловдив	Penka Atanasova	Plovdiv
Пенчо Колев	София	Pencho Kolev	Sofia
Пламен Божинов	Плевен	Plamen Bozhinov	Pleven
Румяна Кузманова	София	Rumyana Kuzmanova	Sofia
Силвия Чернинкова	София	Sylvia Cherninkova	Sofia
Соня Иванова	София	Sonia Ivanova	Sofia
Юлия Петрова	София	Julia Petrova	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

SECRETARY:
Desislava Bogdanova

ЦЕЛИ И ОБХВАТ

Списание Българска Неврология е официалното списание на Българското дружество по неврология. Публикува обзорни и оригинални статии, кратки научни съобщения, клинични случаи и писма до редактора в областта на неврологията. Съдържанието обхваща целия клиничен спектър от заболявания на нервната система, с техните невропатологични, патофизиологични, диагностични и терапевтична, както и научно-изследователски аспекти.

Основни области на интерес на Българска Неврология включват мозъчно-съдови заболявания, травматични мозъчни увреждания, детска неврология, двигателни нарушения, множествена склероза, деменция, периферни мускулни и нервни разстройства, наследствени заболявания, епилепсия и т.н. Списанието има мултидисциплинарен подход и дава научна информация в различни медицински области – педиатрия, генетика, психиатрия и психология, неврохирургия, съдова хирургия, образна диагностика, електрофизиология и др.

Редакционната колегия включва известни български и световни учени в областта на неврологията и осигурява публикации с най-високо качество. За печат се приемат само непубликувани материали.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. „Д-р Любен Русев” № 1
София 1113
e-mail: neurologybg@gmail.com

AIMS AND SCOPE

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It publishes reviews, original articles, short communications, case reports, letters to the editor in neurology and related areas. The journal covers the all clinical spectrum of the nervous system diseases, their neuropathological, pathophysiological, diagnostic, neurophysiological, neuroimaging, neurogenetic, therapeutic, as well as research basis.

Core areas of interest Bulgarian Neurology include stroke, traumatic brain injury, child neurology, movement disorders, multiple sclerosis, dementia, peripheral muscle and nerve disorders, epilepsy, etc. The journal has multidisciplinary approach and gives scientific information in a variety of medical fields – pediatrics, psychiatry and psychology, neurosurgery, genetics, vascular surgery, electrophysiology, etc.

The editor board is international and provides the high quality of the publications. Only unpublished materials are accepted.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital „St. Naum”
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: neurologybg@gmail.com

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
 - Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер – А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.
 - Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.
 - Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.
 - Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).
 - Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).
 - Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.
 - Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.
 - Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и местоработата, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.
 - Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.
 - Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.
 - Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Латиницата да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:
 - Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгата, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.
 - Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.
 - Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.
 - Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г. Примери:
- Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska neurologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It is published 3 times per year. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

- The journal also publishes articles written entirely in English.
 - Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.
 - Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.
 - Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.
 - Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.
 - Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.
 - Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.
 - Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.
- Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:
- The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.
 - An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.
 - The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.
 - The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.
 - Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.
 - References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.
- The reference should be presented as follows:
- Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus), (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.
 - Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.
 - References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.
- Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.
- Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic. Examples:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska neurologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Българското Дружество по Неврология издава списание Българска Неврология три пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията. Приемат се само непубликувани материали. В списанието се помества актуална информация, рецензии на статии и книги.

Етични принципи на Българска Неврология

Българска Неврология избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Българска Неврология, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Ethical principles of Bulgarian Neurology

Bulgarian Neurology selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

See also Instructions for authors.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Bulgarian Neurology to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Българска Неврология се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Българска Неврология.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам.-редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Bulgarian Neurology seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Bulgarian Neurology requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ КАТО СИМПТОМ НА ПОСТ-КОВИД СИНДРОМА В УСЛОВИЯТА НА ГЛОБАЛНА ПАНДЕМИЯ

М. Христова43

НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

К. Гърбатилова, Д. Тасков, М. Миланова48

РАННИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ НА ВЪЗРАСТ ОТ 45 ДО 65 ГОДИНИ – ПРЕДИКТОРИ НА ДЕМЕНЦИЯ

Б. Атанасова52

МИОПАТИЯ НА BETHLEHEM

С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев55

НАТРИЕВИ КАНАЛОПАТИИ

С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев59

ХЛОРИДНИ КАНАЛОПАТИИ

С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев63

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО СЪС SPINRAZA (NUSINERSEN) ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ (СМА) НАД 18 Г.

Т. Чамова, Т. Ангелов, Т. Тодоров, К. Чобанов, Т. Димитрова, М. Танчева, Р. Ковачева, Алб. Тодорова, И. Търнев67

ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА МИОТОНИЯ ТИП БЕКЕР

С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев70

ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ ТРОМБОЗА НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ – НАЧАЛЕН ОПИТ

Н. Михнев, Ив. Стоянов, М. Чолакова, А. Симеонова, Р. Добриков, В. Гелев, Н. Младенов, Н. Алиоски, Ив. Стайков73

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНА ФОРМА 9 (АЛС9) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Т. Ангелов, Т. Чамова, С. Черникова, И. Търнев77

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ – РЯДКО УСЛОЖНЕНИЕ НА КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Христова, К. Чомпалов, И. Попов, П. Атанасова80

ИНФОРМАЦИИ

КОНФЕРЕНЦИЯ MEDICRON

RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY 2023

30 ноември – 3 декември 2023 г., Гранд Хотел Пловдив83

XXIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ

30 май – 2 юни 2024 г.,

к.к. Златни пясъци, х-л Интернационал84

REVIEWS

COGNITIVE IMPAIRMENTS AS A SYMPTOM OF POST-COVID SYNDROME IN THE CONTEXT OF A GLOBAL PANDEMIC

M. Hristova43

NON- MOTOR SYMPTOMS IN MYASTHENIA GRAVIS

K. Garbatilova, D. Taskov, M. Milanova48

EARLY COGNITIVE DISORDERS – A PREDICTOR OF DEMENTIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER 45 TO 65 YEARS OF AGE

B. Atanasova52

BETHLEHEM MYOPATHY

S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev55

SODIUM CHANNELOPATHIES

S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev59

SCELETAL MUSCLE CHLORIDE CHANNELOPATHIES

S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev63

ORIGINAL PAPERS

TREATMENT EFFECT OF SPINRAZA (NUSINERSEN) IN ADULT PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

T. Chamova, T. Angelov, T. Todorov, K. Chobanov, T. Dimitrova, M. Tantcheva, R. Kovacheva, A. Todorova, I. Tournev67

PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL MYOTONIA BECKER

S. Blagoeva, T. Chamova, I. Tournev70

ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THROMBOSIS OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY – INITIAL EXPERIENCE

N. Mihnev, Iv. Stoyanov, M. Cholakova, A. Simeonova, R. Dobrikov, V. Gelev, N. Mladenov, N. Alioski, Iv. Staikov73

CASE REPORT

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS FORM 9 (ALS9) – PRESENTATION OF A CASE REPORT

T. Angelov, T. Chamova, S. Cherninkova, I. Tournev77

CONTRAST-INDUCED ENCEPHALOPATHY (CIE) – A RARE COMPLICATION OF CORONARY ANGIOGRAPHY: CASE REPORT

M. Hristova, K. Chompalov, I. Popov, P. Atanassova80

INFORMATION

CONFERENCE MEDICRON

RHEUMATOLOGY & ONCOLOGY & NEUROLOGY 2023

November 30 – December 3, 2023, Grand hotel Plovdiv83

XXIII NATIONAL CONFERENCE OF NEUROLOGY

May 30 – June 2, 2024,

Golden sands, Hotel International84

КОГНИТИВНИТЕ НАРУШЕНИЯ КАТО СИМПТОМ НА ПОСТ-КОВИД СИНДРОМА В УСЛОВИЯТА НА ГЛОБАЛНА ПАНДЕМИЯ

М. Христова^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив, бул. „Пещерско шосе“ 66

² Катедра по Неврология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

COGNITIVE IMPAIRMENTS AS A SYMPTOM OF POST-COVID SYNDROME IN THE CONTEXT OF A GLOBAL PANDEMIC

M. Hristova^{1,2}

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, 15A „Vassil Aprilov“ 4002 Blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria

² Clinic of Neurology, UMHA „St. Georgi“, 66 „Peshtersko shose“ Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

Post-COVID syndrome is a new condition, defined in the context of the 3-year long global COVID 19 pandemic. The syndrome itself presents with a wide range of non-specific complaints, most frequent of which are fatigue, shortness of breath and impaired cognitive functions. According to several studies, the incidence of post-COVID syndrome varies from 10% to 35% among non-hospitalized patients and up to 85% among hospitalized patients. The exact pathogenetic mechanisms, responsible for these prolonged neuropsychological manifestations of long COVID 19 are yet to be established but most authors assume that they are caused by chronic neuroinflammation.

The current literature review aims to offer a summary of the most frequently reported cognitive impairments in adults, suffering from post-COVID syndrome, thus outlining the possible clinical features of long-COVID and emphasizing its undeniable medico-social meaning. And given the progressively rising morbidity from this novel syndrome, a more precise description of these „cognitive difficulties“ is required in order to formulate epidemiologically based health strategies and ensure early prevention, especially in patients in an active age.

KEY WORDS: cognitive impairments, long-COVID, neuroinflammation, pandemic

РЕЗЮМЕ

В контекста на продължаващата повече от 3 години COVID-19 пандемия бе формирана и въведена в МКБ (U09.9) нова нозологична единица – „Пост COVID синдром“ (ПКС). Този нов клиничен синдром е базиран на персистираща симптоматика с варираща честота – от 10 до 35% сред проследени амбулаторно пациенти, и до 85% сред хоспитализирани пациенти с COVID-19 инфекция. Проведените до момента проучвания в някои от най-засегнатите страни показват, че ПКС засяга както пациенти с клинично изявена форма на инфекцията, така и с асимптомно протичане. Самият синдром клинично е представен от широк спектър неспецифични оплаквания, сред които най-чести са лесна уморемост, задух, както и нарушения на някои психични процеси от познавателната сфера на индивида (когниция): внимание, памет и екзекутивните функции. Все още не е установен

точният патогенетичен механизъм, отговорен за възникване на тези продължителни невропсихични прояви във връзка с COVID-19. Повечето автори приемат, че в основата им стои хронично невровъзпаление, подобно на това при Болестта на Алцхаймер, депресията и някои други заболявания.

В настоящия обзор, изхождайки от постоянно нарастващата болестност от ПКС в условията на глобална пандемия, си поставихме цел да проследим научната информация относно неврологичните и невропсихологичните усложнения (в частност – симптомите на нарушена когниция) при пациенти с ПКС. Обзорът разглежда поредица от твърдения За (както и такива Против) наличие на значимо свързани пост-ковидни когнитивни нарушения при пациенти в активна възраст, както и очакваната тенденция от преобладаващи мозъчно-съдови и възпалителни усложнения на ЦНС в острата фаза на инфекцията. Един успешен анализ на постигнатите в това направление научно-базирани доказателства, би послужил на обсъжданите, епидемиологично-обосновани здравни стратегии за осигуряване на ранна превенция на нарушената когниция сред преболедалите в активна възраст (по-малко повлияна от съдови рискови фактори).

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неврокогнитивни нарушения, невровъзпаление, пост-КОВИД синдром, пандемия.

ВЪВЕДЕНИЕ

Изминаха повече от три години, откакто в края на 2019 год. в гр. Ухан, Китай, бе изолиран нов вирус от семейство Coronaviridae – SARS-CoV-2, причиняващ тежко протичаща пневмония, резистентна на прилаганите терапевтични подходи. През март на следващата, 2020 г., СЗО обяви пандемия от COVID-19 инфекция. Досега в глобален мащаб са регистрирани над 760 млн. засегнати индивиди, а загубата на човешки животи е изчислена на над 6,9 млн. Това са стойности от официалната статистика на СЗО, базирана на лабораторно потвърдените до момента случаи на инфекцията. Според множество математически модели обаче реалният брой на заразените надвишава поне 10 пъти официалните данни.

Първоначално вниманието на медицинските специалисти бе насочено към острият респираторни прояви на COVID 19 инфекцията, но с натрупване на клиничен опит, все повече стават публикуваните доказателства за това, че вируса поражда не само дихателната система, но и редица други органи и системи на човека, оставяйки често поредица от резидуални оплаквания, обединени под общото название пост-КОВИД синдром (ПКС, Post-acute COVID syndrome, PACS).

Въз основа на този акцент в проблематиката на високонатагенозната COVID-19 инфекция, формирахме целта на настоящия обзор: да проследим научната информация относно наличието на неврологични и когнитивни пост-ковидни нарушения при пациенти в активна възраст, както и тенденцията за възможни патогенетично свързани мозъчно-съдови и възпалителни усложнения от страна на централната нервна система

(ЦНС).

Първото национално обзорно онлайн проучване по темата е проведено във Великобритания още през пролетта на 2020 год. (след обявената от СЗО през март 2020 год. пандемия от COVID 19) от Vaaratharaj и сътр. (25). В проучването са включени 153 регистрирани случая на COVID 19, протекли с неврологични прояви, на средна възраст 71 год. Крайният анализ на данните показва: 62 % от пациентите с COVID 19 са получили остър мозъчно-съдов инцидент; 39% са били с нарушения на съзнанието; 23% – с клинични данни за енцефалопатия, а 18% – с менинго-енцефалит. Резултатите от проучването разкриват преобладаващи остри мозъчно-съдови и възпалителни усложнения на ЦНС предимно при възрастни полиморбидни пациенти, докато наличните пост-ковидни невропсихологични нарушения са характерни за по-младата възраст.

Предвид глобалния обхват на инфекцията, новостта и нарастващата заболяемост от ПКС, става належаща необходимостта от разпознаването му като ежедневен работен проблем за медицинските специалисти. Преобладаващ е броят на преболедалите пациенти, които съобщават за персистиращи оплаквания от широк спектър – разнообразни и неспецифични симптоми като трудна концентрация, нарушена памет, липса на мотивация, затруднено справяне с ежедневните и професионалните задължения (9, 13, 27). Част от тези субективни оплаквания могат да останат незабелязани в ежедневната практика, макар че редица проучвания доказват, че те всъщност са асоциирани с обективна находка (4, 5, 7, 12, 17). Това определя нуждата от дълбочен анализ на докладваните в литературата най-чести симптоми на ПКС – сигурна база за прилагане на целенасочени диагностични, терапевтични и профилактични подходи за тяхното ефективно повлияване. Изключително важно е да се подсигури за практиката кратка работна характеристика и на най-често регистрираните и значими когнитивни нарушения при пациенти в активна възраст, които затрудняват ежедневното им функциониране в рамките на ПКС.

Дори при затегнато протичане острата COVID 19 инфекция продължава от 1 до 4 седмици. Това позволява постепенно да се увеличава броя на „оздравелите“ от инфекцията лица, които могат да се вградят в диагностичната рамка на ПКС. През 2021 год. отново във Великобритания (27) е проведено друго мащабно проучване (REACT-2), оценяващо честотата на 29 персистиращи пост-ковидни субективни оплаквания сред 508 707 преболедали лица. Резултатите показват, че 37,7% от участниците споделят за наличие на поне един остатъчен симптом, като само една трета от тях са преживели тежка COVID-19 инфекция. Според проведеното от Logue и сътр. от 2021 год. (13) лонгитудинално проспективно проследяване на преболедали COVID-19 инфекция на средна възраст 48 год., около 30 % от анкетираните споделят за резидуални симптоми: лесна уморемост, главоболие, паметови нарушения, затруднена концентрация, хипо/аносмия, нарушен вкус, депресия и тревожност. Интересен е фактът, че пост-ковидните прояви се установяват както при лица след тежка COVID 19 инфекция, така и при пациенти с леко, дори безсимптомно протичане. Според проучване на Woo и сътр. от 2020 год. (28) 78 % от преболедалите лека до умерено тежка форма на COVID 19 споделят за наличие на симптоми с характеристика на невропсихологични в обсега на нарушена когнитивност. През следващата 2021 год. Graham и сътр. (9) провеждат проспективно проучване сред първите 100 пациента на Невро-КОВИД клиника към Northwestern Memorial Hospital в Чикаго, САЩ, на среда възраст 43 г., в което за пореден път се потвърждава присъствието на вече описаните резидуални симптоми. Следователно, медицинските специалисти убедително са изправени пред предизвикателствата на ПКС, асоцииран с патогенетично недоказани все още нарушения в ЦНС и

тяхното отражение върху ежедневното социално и професионално функциониране на населението.

ПКС – СЪЩНОСТ И ДЕФИНИРАНЕ НА НАЛИЧНИТЕ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Съгласно определението на СЗО Пост-КОВИД синдромът е състояние, което се проявява поне 3 месеца след първоначалната инфекция при лица с доказана или вероятна COVID 19 инфекция и включва ново-появили се или резидуални оплаквания, които персistirат поне още 2 месеца и които не могат да бъдат обяснени с друга диагноза. СЗО подчертава, че синдромът включва най-често оплаквания от уморемост, задух и симптоми на когнитивна дисфункция, които могат да повлияят ежедневните дейности; да флукуират във времето и до момента нямат доказана корелация с тежестта на първоначалната инфекция. Следователно, ПКС може да се разглежда като социално-значимо, но все още недостатъчно проучено, късно усложнение на острата COVID 19 инфекция (22, 29). Докладваните до сега характеристики на ПКС, честота му сред преболедалите (10% до 35% сред амбулаторно проследени пациенти и до 85% сред хоспитализирани пациенти), глобалното разпространение на инфекцията, както и значимите икономически и социални последици, провокират провеждането на редица нови невропсихологични проучвания. Натрупването на клиничен опит и споделянето на анализирани резултати би довело до дефиниране на значимите за диагнозата когнитивни симптоми на ПКС, както и до създаване на потенциални стратегии за тяхната превенция или ранно лечение.

В Италия Ferrucci и сътрудници през 2021 год. (5) подбират кохорта от 38 пациента, на възраст между 22 и 74 год., които оценяват 5 месеца след първоначалната COVID 19 инфекция, като прилагат няколко невропсихологични теста: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) за глобална когнитивна оценка и Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-NT) за откриване на ранни и леки когнитивни нарушения. BRB-NT включва няколко компонента – Selective Reminding Test (SRT) за оценка вербална памет, 10/36 Spatial Recall Test (Тест за пространствено припомняне, SPART) за оценка на зрително-пространствената памет, Paced Auditory Serial Addition Test (Слухов сериен тест за добавяне със зададено темпо, PASAT) за оценка на скоростта на обработка на информацията, и Word List Generation Test (Тест за генериране списък с думи, WLG) за оценка на вербална семантична флуентност. Според извършения анализ 60,5% от изследваните пациенти показват резултати под референтните граници в поне една задача на BRB-NT, а при 36,8% е регистриран дефицит в поне две задачи. От всички пациенти 42% са показали забавена скорост на обработка на информацията (Symbol Digit Modalities Test, Тест за условност на символни цифри – SDMT резултат <37,9); зрителната дългосрочна памет (SPART-D резултат <3,6) е нарушена при 18,4% от пациентите, а зрителната краткосрочна памет (SPART резултат <12,7) – при 15,8%. Ferrucci и сътр. откриват положителна корелация между нивата на кислородна сатурация при хоспитализация (SpO₂) и отклоненията в отложеното вербално припомняне (Тест за селективно забавено припомняне, SRT-D резултат, $r_s = 0,373$, $p = 0,042$), но не и с други BRB-NT подтестове. Според Fortini и сътр., 2021 год. (7) няма значима връзка между лабораторно установените стойности на остро-фазовите протеини и тежестта на субективно съобщаваните симптоми. Отново във Италия Latronico и сътр. 2021 год. (12) подбират кохорта от 55, PCR-потвърдени пациенти на възраст между 54 и 64 години, лекувани в Интензивни отделения с данни за ARDS (Acute respiratory distress syndrome – Остър респираторен дистрес синдром), които проследяват на 3-ти и 6-ти месец след дехоспитализация, като прилагат MoCA-тест за оценка на ког-

нитивната функция и SF-36 (36-item Short Form Health Survey, Кратка здравна анкета с 36 точки) за оценка на качеството на живот. Резултатите показват леки към умерено тежко изразени когнитивни нарушения при 22% от пациентите на 3-тия месец, и леко когнитивно нарушение при 26% от тях 6 месеца след първоначалната инфекция. В свое проучване Mattioli и сътр., 2021 год. (16), прилагат MMSE (Mini mental State Examination) за оценка на когнитивната функция на 150 пациента (възраст 25-65 год.) 4 месеца след остра COVID 19 инфекция. Авторите установяват нормални резултати, със стойности на MMSE в интервала между 27 и 30 т. за всички преболедевали. Група италиански психиатри, Mazza и сътр., 2021 год., (17) прилагат Brief Assessment of Cognition In Schizophrenia (Кратка оценка на когнитивните функции при шизофрения, BACS) сред 226 пациента на средна възраст 58 год., 3 месеца след първоначалната инфекция. При 46% от изследваните се регистрират нарушени езекутивни функции, при 24% – дефицит на работната памет, 55% показват нарушена психо-моторна координация, а 33% – забавена скорост на обработка на информацията. В едно по-голямо по обем лонгитудинално проучване Evans и сътр. от 2021 год. (4), проследяват кохорта от 1077 пациенти (средна възраст 58 год.) с доказана SARS-CoV-2 инфекция на 3-ти и 6-ти месец след изява на клинични симптоми. Те използват MoCA и EQ-5D-5E тест (EuroQol-5 Dimension – 5 Levels, 5-степенен тест за оценка качеството на живот). Анализът на данните разкрива когнитивни нарушения и резултати от MoCA <23 т. за 17% от проследяваните пациенти.

Друго американско проучване докладва доста по-драматични резултати от MoCA. Fronteга и сътр., през 2021 год. (8) подбират хетерогенна група от 382 хоспитализирани SARS-CoV-2 положителни пациенти, на възраст между 55 и 77 години, като част от тях (196/382) са имали неврологични симптоми по време на острата фаза на заболяването. След дехоспитализацията преболедевалите са проследени на 6-тия месец, използвайки MoCA и Barthel Index (BI – Скала за оценка на независимостта на ежедневни дейности). От всички изследвани 50% показват когнитивни нарушения и MoCA <18 т., а 44% споделят за затруднения при изпълняването на някои ежедневни задачи. Близки до тези са резултатите, получени от Walle-Hansen и сътр., 2021 год. (26), които също използват MoCA, за да оценят когнитивните функции на група от 106 пациента, на средна възраст 74,3 год. Шест месеца след хоспитализацията 43% от тях показват влошена когниция.

Специфика в когнитивните нарушения, търсят Lamontagne и сътр. през 2021 год. (11), в проучване сред 50 здрави контроли и 50 пациента, на възраст от 18 до 60 год., които са преболедевали COVID 19 инфекция и са без предшестващи данни за невропсихични отклонения. За целта авторите използват компютърен тест за оценка на езекутивните функции, ориентацията и активното внимание (ANT – Attention Network Test). Анализът на резултатите установява, че когнитивните нарушения са най-изразени през първите 1 до 4 месеца след острата инфекция, като преимуществено са засегнати езекутивните функции и паметта, при относително запазени ориентация и активното внимание. Тези данни са близки до установените от Blazhenets и сътр. от 2021 год. (2) промени в мозъчния глюкозен метаболизъм. Авторите проследяват двукратно една малка кохорта от 8 пациента, посредством 18-Флуордеоксиглюкозна позитронно емисионна томография (18F-FDG PET) и невропсихологично изследване (MoCA) – веднъж по време на субакутната фаза, и още веднъж, приблизително 6 месеца след диагнозата. Резултатите от първия 18F-FDG PET показват неокортикален глюкозен хипометаболизъм, предимно фронтотриетално и в по-лека степен – темпорално, съответни на по-ниските резултати от MoCA. При повторното изследване в

хроничната фаза на COVID 19 се регистрира подобрене на когнитивните функции сред кохортата и резултатите от MoCA, съпътствани от значително подобрене на неокортикалния глюкозен хипометаболизъм, но без пълно възстановяване.

Отново в Италия, и отново Ferrucci и сътр., в началото на 2022 год., разширяват обема на своето предходно проучване и за първи път проследяват когнитивните нарушения при група пациенти 1 година след възстановяване от острата инфекция. Те подбират по-голяма кохорта от 76 хоспитализирани, COVID-положителни пациенти на възраст от 18 до 75 год., които проследяват двукратно – на 5-ти и 12-ти месец след дехоспитализацията, като отново прилагат MoCA и BRB-NT. След анализ на получените данни авторите установяват, че 49,1 % от изследваните все още показват дефицит в поне един от когнитивните подтестове, 32,1 % показват дефицит в поне две задачи, а 13,2% – в три от задачите на BRB-NT. Резултатите разкриват, че най-често засегнатата е скоростта на обработка на информацията, следвана от дългосрочна вербална памет и зрительно-пространствена памет. И все пак 12 месеца след дехоспитализацията се отчита значително подобрене в получените резултати по отношение на първите два показателя, но не и по отношение на дългосрочната зрительно-пространствена памет (6).

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ НА НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИТЕ ПРОЯВИ НА ПКС

Към момента в научната литература се обсъждат редица хипотези относно патогенезата на резидуалните неврологичните симптоми и невропсихологични нарушения, предизвикани от инфекцията COVID 19. В началото на пандемията на преден план беше дискусията относно потенциалния невротропен характер на вируса поради голямата честота на неврологичните усложнения по време на острата инфекция. Още в началото на 2020 год. Мао и сътрудници (14) провеждат първото ретроспективно проучване сред 214 пациенти, лекувани в специализирани COVID 19 центрове в гр. Ухан за периода 16.01.2020 год. – 19.02.2020 год. От всички пациенти 36,4% (78/214 пациента) имат неврологични прояви, като честота им е по-голяма сред коморбидните пациенти с по-тежко протичане на КОВИД инфекцията, като преобладават церебро-васкуларни усложнения и нарушено съзнание. През октомври същата година, 2020 год., група учени от Фрайбург, Германия (Matschke и сътр. - 15) провеждат невропатологично (пост-мортем) проучване на 43 случая (положителни на COVID 19). Авторите докладват за налична инфилтрация от цитотоксични Т-лимфоцити и активирани микроглиални клетки, предимно в областта на мозъчния ствол и малък мозък в 79% от случаите. От друга страна, SARS-CoV 2 е изолиран от съдови ендотелни клетки в 21 от 40 случая (т.е. около 53%), без да е наличен в неврони и глия. Изхождайки от тези резултати Matschke и сътр. правят заключение, че тежестта на невропатологичните промени не се асоциират с присъствието на SARS CoV 2 в нервната тъкан, а наблюдаваните отклонения са по-скоро резултат на невровъзпаление (15).

Вероятно SARS-CoV-2 може да индуцира персистиращо хроничното възпаление в организма, което играе централна роля в патогенезата на пост-COVID синдрома. При едно хронично възпаление плазмените нива на про-инфламаторни цитокини (Интерлевкини-1, 2, 6, Тумор-некротизиращ фактор алфа – IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α) и хемокини са повишени. Те от своя страна, повишават пермеабилитета на кръвно-мозъчната бариера (КМБ), преминават в ЦНС и активират микроглиалните клетки, които в норма имат противовъзпалителни функции и подпомагат възстановителните процеси. Продължителната активация на тези клетки обаче води до микроглиална алтерация и пролиферация с индуциране на про-апоптотични процеси и *in situ* синтез на възпалителни цитокини и проинфламаторни фак-

тори, промотиращи невродегенерация. Създават се условия за възникването на един „порочен кръг“ между нарушената проницаемост на КМБ и високите нива на цитокини в ЦНС и плазма, които взаимно се потенцират и поддържат процеса на невровъзпаление в ЦНС. Следва продължаваща микроглиална активация с последваща дисфункция на невропластичността, нарушена синаптичната функция и миелинизация. От друга страна, блокирането на ACE 2 ензима (Ангиотензин-конвертиращия ензим 2) от SARS-CoV-2, води до акумулиране на Ангиотензин 2, с последваща вазоконстрикция, повишен съдов пермеабилитет и допълнително повишено освобождаване на IL-6, TNF- α , IL-1. Тези абнормни механизми на ензимно блокиране вероятно допринасят за поддържане на патофизиологичната каскада на хронично възпаление (Dabrowska и сътр. 2021 г.; Kemrugaй и сътр. 2020 г.; Stefano и сътр. 2021 г.; Proal и сътр. 2021 г.; Pacheco-Herrero и сътр. 2021 г.; Robinson-Agramonte и сътр. 2021 г.; Ribeiro и сътр. 2020 г.; Borah и сътр. 2021 г., Sun и сътр. 2021 г. – 3, 10, 23, 19, 18, 21, 20, 1, 24).

Изхождайки от хипотезата за персистиращо проинфламаторно състояние, Sun и сътр., 2021 год. (24), провеждат проучване сред 24 пациента, от които 8 са имали неврологична симптоматика по време на COVID 19 инфекцията (nCoV група). Останалите 16 са били без неврологични симптоми (CoV група). Проучването е насочено към количествено определяне нивата на IL-6 и титъра на Антителата срещу SARS-CoV-2, от 1 до 3 месеца след острата инфекция. При групата пациенти с неврологични прояви резултатите показват завишени стойности на IL-6 - феномен, който не се регистрира при пациентите без неврологична симптоматика. От друга страна титъра на антителата е значително по-висок сред nCoV групата. Това проучване включва още измерване на белтъчни маркери за невронна увреда – β -амилоид, общ tau, p-181 tau, ниврофиламент-леки вериги. Те се откриват в периферна кръв като част от т.нар. екстрацелуларни везикули (Neuron-derived extracellular vesicles – nEV), които се отделят от невроните и се явяват маркер за тяхното функционално състояние. При всички възстановяващи се пациенти, независимо от наличието или отсъствието на неврологични оплаквания се регистрират завишени стойности на тези маркери. Следователно споделените резултати подкрепят хипотезата за увреждане на нервната система при персистиращо в организма хронично възпаление.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извършеният кратък преглед на актуалната научната информация касае същността на новия за клиничната практика ПКС: вероятните механизми на персистиращ храничен възпалителен процес и глюकोзен хипометаболизъм; наличието в периферната кръв на белтъчни маркери за невронна увреда; невропсихологични усложнения, като симптоми на нарушена когнитивност, които преимуществено дефинират засягането на езекутивните функции и паметта. Постигнатите резултати от проведените да сега проучвания подчертават факта, че субективните оплаквания от „мозъчна мъгла“ и нарушена концентрация са асоциирани с обективна клинична находка. Те дават безценна насока на клиницистите да търсят специфични отклонения в когнитивните функции при изследване на преболедавалите COVID 19 инфекция и разширяват потенциалните възможности за тяхната профилактика и лечение. Вече може да се очертае една по-ясна клинична и диагностична картина на тази нова нозологична единица – ПКС, която позволява на научната и медицинската общност да прилага целенасочен подход в справянето с това ново предизвикателство на века.

Следователно търсенето, изследването с подходящи тестове, регистрирането и оценката на когнитивните нарушения при преболедавали пациенти, отговарящи на критериите на СЗО за ПКС

са своеобразен алгоритъм – необходима и особено важна стъпка за ранна диагностика на нарушена когнитивност при пациенти в активна възраст; база за изработване и въвеждане на ефективни здравни стратегии с цел превенция или преодоляване на пост-КОВИД фазата на разризалата се вирусна пандемия за периода 2019-2022 година.

Благодарности: Настоящият обзор е част от финансиран и утвърден за изпълнение проект № ДПДП-12/2022 към Медицински факултет на МУ-Пловдив от участие на автора във вътрешноуниверситетски конкурс „Старт на докторски програми“ на тема „Когнитивните нарушения като симптоми на Пост-КОВИД синдрома при български пациенти в условията на глобална пандемия“.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borah, P., Deb, P.K., Chandrasekaran, B., Goyal, M., Bansal, M., Hussain, S., Shinu, P., Venugopala, K.N., Al-Shar'i, N.A., Deka, S., Singh, V. Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. *Front Mol Biosci.*, 2021 Feb, 18, 8, 627723.
2. Blazhenets, G., Schroeter, N., Bormann, T., Thurow, J., Wagner, D., Frings, L., Weiller, C., Meyer, P.T., Dressing, A., Hosp, J.A. Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic COVID-19 Patients. *J Nucl Med.*, 2021 Jul 1, 62, 7, 910-915.
3. Dabrowska, E., Galińska-Skok, B., Waszkiewicz, N. Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19. *Life*, Basel, 2021 Oct 8, 11, 10, 1056.
4. Evans, R.A., McAuley, H., Harrison, E.M., Shikotra, A., Singapur, A., Sereno, M., Elneima, O., Docherty, A.B., Lone, N.I., Leavy, O.C., Daines, L., Baillie, J.K., Brown, J.S., Chalder, T., De Soya, A., Diar Bakerly, N., Easom, N., Geddes, J.R., Greening, N.J., Hart, N., Heaney, L.G., Heller, S., Howard, L., Hurst, J.R., Jacob, J., Jenkins, R.G., Jolley, C., Kerr, S., Kon, O.M., Lewis, K., Lord, J.M., McCann, G.P., Neubauer, S., Openshaw, P.J.M., Parekh, D., Pfeffer, P., Rahman, N.M., Raman, B., Richardson, M., Rowland, M., Semple, M.G., Shah, A.M., Singh, S.J., Sheikh, A., Thomas, D., Toshner, M., Chalmers, J.D., Ho, L.P., Horsley, A., Marks, M., Poinasamy, K., Wain, L.V., Brightling CE; PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation PHOSP-COVID: a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med.*, 2021 Nov, 9, 11, 1275-1287.
5. Ferrucci, R., Dini, M., Groppo, E., Rosci, C., Reitano, M.R., Bai, F., Poletti, B., Brugnera, A., Silani, V., D'Arminio Monforte, A., Priori, A. Long-lasting cognitive abnormalities after COVID-19. *Brain Sci.*, 2021, 11, 2, 235.
6. Ferrucci, R., Dini, M., Rosci, C., Capozza, A., Groppo, E., Reitano, M.R., Allocco, E., Poletti, B., Brugnera, A., Bai, F., Monti, A., Ticozzi, N., Silani, V., Centanni, S., D'Arminio Monforte, A., Tagliabue, L., Priori, A. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Eur J Neurol*, 2022 Jul, 29, 7, 2006-2014.
7. Fortini, A., Torrigiani, A., Sbaragli, S., Lo Forte, A., Crociani, A., Cecchini, P., Innocenti Bruni, G., Faraone, A. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3-6 months from hospital discharge. *Infection*, 2021, 49, 5, 1007-1015.
8. Frontera, J.A., Yang, D., Lewis, A., Patel, P., Medicherla, C., Arena, V., Fang, T., Andino, A., Snyder, T., Madhavan, M., Gratch, D., Fuchs, B., Dessy, A., Canizares, M., Jauregui, R., Thomas, B., Bauman, K., Olivera, A., Bhagat, D., Sonson, M., Park, G., Stainman, R., Sunwoo, B., Talmasov, D., Tamimi, M., Zhu, Y., Rosenthal, J., Dygert, L., Ristic, M., Ishii, H., Valdes, E., Omari, M., Gurin, L., Huang, J., Czeisler, B.M., Kahn, D.E.,

- Zhou, T., Lin, J., Lord, A.S., Melmed, K., Meropol, S., Troxel, A.B., Petkova, E., Wisniewski, T., Balcer, L., Morrison, C., Yaghi, S., Galetta, S. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.*, 2021, Jul 15, 426, 117486.
9. Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., DiBiase, R. M., Jia, D. T., Balabanov, R., Ho, S. U., Batra, A., Liotta, E. M., Korolnik, I. J., 2021. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 „long haulers”. *Ann Clin Transl. Neurol.*, 2021 May, 8, 5, 1073-1085.
 10. Kempuraj, D., Selvakumar, G. P., Ahmed, M. E., Raikwar, S. P., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S. A., Iyer, S. S., Burton, C., James, D., & Zaheer, A. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress and Neuroinflammation. *Neuroscientist*, 2020 Oct-Dec, 26, 5-6, 402-414.
 11. Lamontagne, S. J., Winters, M. F., Pizzagalli, D. A., Olmstead, M. C. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain, Behav Immun Health*, 2021 Nov; 17, 100347.
 12. Latronico, N., Peli, E., Rodella F, Stefano, C., Rodella, F., Novelli, M.P., Cella, A., Marshall, J., Needham, D., Rasulo, F.A. and Piva, S, Center LOTO Research. Six-month outcome in survivors of COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *SSRN Electron J. Published online December 29, 2020.*
 13. Logue, J. K., Franko, N. M., McCulloch, D. J., McDonald, D., Magedson, A., Wolf, C. R., Chu, H. Y. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*, 2021 Feb 1, 4, 2, e210830.
 14. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1, 77, 6, 683-690.
 15. Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schröder, A. S., Edler, C., Mushumba, H., Fitzek, A., Allweiss, L., Dandri, M., Dottermusch, M., Heinemann, A., Pfefferle, S., Schwabenland, M., Sumner Magruder, D., Bonn, S., Prinz, M., Gerloff, C., Püschel, K., Krasemann, S., Glatzel, M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series., *Lancet. Neurol.*, 2020 Nov, 19, 11, 919-929.
 16. Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., De Palma, G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol.* 2021 Dec, 268, 12, 4422-4428.
 17. Mazza, M.G., Palladini, M., De Lorenzo, R., Magnaghi, C., Poletti, S., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., Benedetti, F., Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.*, 2021 May, 94, 138-147.
 18. Pacheco-Herrero, M., Soto-Rojas, L.O., Harrington, C.R., Flores-Martinez, Y.M., Villegas-Rojas, M.M., León-Aguilar, A.M., Martínez-Gómez, P.A., Campa-Córdoba, B.B., Apátiga-Pérez, R., Corniel-Taveras, C.N., Dominguez-García, J.J., Blanco-Alvarez, V.M., Luna-Muñoz, J. Elucidating the Neuropathologic Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection. *Front. Neurol.*, 2021 April 12, 660087.
 19. Proal, A. D., VanElzakker, M. B., 2021. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19, PASC: An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.*, 2021 Jun 23, 12, 698169.
 20. Ribeiro, D. E., Oliveira-Giacomelli, Á., Glaser, T., Arnaud-Sampaio, V. F., Andrejew, R., Dieckmann, L., Baranova, J., Lameu, C., Ratajczak, M. Z., Ulrich, H. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Mol Psychiatry.* 2021 Apr, 26, 4, 1044-1059.
 21. Robinson-Agramonte, M. A., Gonçalves, C. A., Noris-García, E., Prêdes Rivero, N., Brigida, A. L., Schultz, S., Siniscalco, D., & García García, R. J. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. *World J Psychiatry*, 2021 Jul 19, 11, 7, 347-354.
 22. Soriano J.B.; Allan, M.; Alsokhn C., Alwan N.A., Askie L., Davis H.E., Diaz J.; Dua T.; Jakob, R.; Lado M.; Marshall J.; Murthy S.; Preller J.; Relan P.; Schiess N. and Seahwag A. A Clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, *Lancet Infect Dis.*, 2022 Apr, 22, 4, 102-107.
 23. Stefano, G. B., Büttiker, P., Weissenberger, S., Martin, A., Ptacek, R., Kream, R. M. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit.*, 2021 May, 10, 27, 933015.
 24. Sun, B., Tang, N., Peluso, M. J., Iyer, N. S., Torres, L., Donatelli, J. L., Munter, S. E., Nixon, C. C., Rutishauser, R. L., Rodriguez-Barraquer, I., Greenhouse, B., Kelly, J. D., Martin, J. N., Deeks, S. G., Henrich, T. J., Pulliam, L. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*, 2021, 10, 2, 386.
 25. Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., Solomon, T., Kneen, R., Pett, S.L., Galea, I., Thomas R.H., Michael, B.D., CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct; 7, 10, 875-882.
 26. Walle-Hansen, M. M., Ranhoff, A. H., Mellingsæter, M., Wang-Hansen, M. S., & Myrstad, M. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatr.*, Mar 22, 21, 1, 199.
 27. Whitaker, M., Elliott, J., Chadeau-Hyam, M., Riley, S., Darzi, A., Cooke, G., Ward, H., Elliott, P. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun* 13, 1, 1957, 2022.
 28. Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J., Frieze, M. A. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun.* 2020 Nov 23, 2, 2, 205.
 29. World Health Organization, A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 2021 October 6.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мирослава Христова

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,

Бул. „Пецирско шосе“ 66

Пловдив, България

email: miroslava.mgh@gmail.com, тел. 0882700320

Address for correspondence

D-r Miroslava Hristova

Clinic of Neurology, UMHAТ „Sv. Georgi“ EAD,

66, Peshtersko Shosse Blvd.

Plovdiv, Bulgaria

email: miroslava.mgh@gmail.com, phone: +359882700320

НЕМОТОРНИ СИМПТОМИ ПРИ МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

К. Гърбатилова¹, Д. Тасков^{1,2}, М. Миланова^{1,2}

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински университет – София

NON- MOTOR SYMPTOMS IN MYASTHENIA GRAVIS

K. Garbatilova¹, D. Taskov^{1,2}, M. Milanova^{1,2}

¹ St. Naum University Hospital – Sofia

² Medical University of Sofia

ABSTRACT

Myasthenia gravis /MG/ is an autoimmune disease characterized by pathological fatigue of the skeletal muscles and muscle weakness, which increases during the day. Along with motor, non-motor symptoms such as fatigue, sleep disturbances, psychiatric disorders and autoimmune comorbidities are often observed. Unusually, they have a greater significance in the clinical practice than muscle fatigue, but are significantly underestimated and not sufficiently studied and described in the literature. A link between fatigue and sleep disorders, as well as the presence of depression and anxiety in many of MG patients, has been proven. A relationship between non-motor symptoms and the possibility of developing a myasthenic crisis is also found. MG patients are exposed to a greater risk of developing another autoimmune disease, like most commonly thyroid gland diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc. Early diagnosis of the non-motor symptoms in MG is necessary, as their study and treatment would greatly improve the quality of life of the patients.

KEY WORDS: Myasthenia gravis, non-motor symptoms, fatigue, sleep, depression, anxiety, comorbidity

РЕЗЮМЕ

Миастения гравис /МГ/ е аутоимунно заболяване, характеризиращо се с патологична уморемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, засилваща се в хода на деня. Наред с моторните, често се наблюдават и немоторни симптоми като умора, нарушения на съня, психически нарушения и аутоимунни коморбидности. Не рядко те са с по-голяма тежест в клиничната картина от мускулната уморемост, а са значително подценени и не достатъчно изследвани и описани в литературата. Доказана е връзка между умората и нарушенията на съня, както и наличието на депресия и тревожност при голяма част от пациентите с МГ. Открива се и връзка между немоторните симптоми и възможността за развитие на миастенна криза. Пациентите с МГ са изложени на по-голям риск от поява и на друго аутоимунно заболяване, като най-често се откриват заболявания на щитовидната жлеза, ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус и др. Ранната диагностика на немоторните симптоми при МГ е необходима, тъй като тяхното познаване и лечение в голяма степен би подобрило качеството на живот на пациентите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Миастения гравис, немоторни симптоми, умора, сън, депресия, тревожност, коморбидност

ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис (МГ) е аутоимунно заболяване, причи-

нено от антитела против ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MusK) и други AChR-свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Най-характерната изява на заболяването е патологична уморемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулна слабост, засилваща се в хода на деня (2). Освен това при заболяването се наблюдават и различни немоторни симптоми като психически проблеми, нарушения на съня, умора и др. Някои автори предполагат, че възможна причина за тях е генерализирана холинергична недостатъчност. Други изказват предположение, че немоторните симптоми могат да са свързани със съпътстващи заболявания, особено при пациенти с тимом или да се появят без връзка с други такива. Доказателство за последното е, че немоторните оплаквания при пациенти с МГ не са свързани с антитела към AChR и следователно не възникват по аутоимунен механизъм, свързан с централните холинергични рецептори (18). Генетични фактори и нарушения в имунната регулация могат да увеличат изявата и на други аутоимунни заболявания при пациенти с МГ. В клиничната практика се обръща недостатъчно внимание на немоторните симптоми. Разпознаването и лечението им до голяма степен могат да подобрят качеството на живот при пациентите с МГ. В настоящия обзор ще бъдат разгледани някои от най-често срещаните немоторни симптоми при МГ – умора, нарушения на съня, депресия, тревожност, аутоимунни коморбидности.

Умора

По дефиниция умората представлява генерализирана, интензивна и продължителна слабост, която се появява след физическа или интелектуална активност (2). В някои случаи умората е неспецифичен белег на хронично заболяване (11). В клиничната практика се определя също като трудност в започването или поддържането на волевите действия (11). За невромускулните заболявания умората може да бъде класифицирана в два типа: периферна и централна (33). Периферната умора е директен резултат от мускулната слабост при увреждания на мускулите или нервномускулните структури. Централната умора е чувството за липса на енергия, която не е свързана с болка или мускулна слабост и се влияе от умствена или физическа активност (33). Умората е често срещан симптом при пациенти с МГ, въпреки че етиологията ѝ не е напълно изяснена. Много проучвания намират връзка между нарушенията на съня и умората. Сравнявайки пациенти с МГ с и без умора, тези с умора отчитат значително по-висок резултат по скалата за оценка на прекомерна дневна сънливост (Epworth Sleepiness Scale – ESS) (33). Значима връзка е намерена и между скалата за качество на съня – Pittsburgh Sleep Quality Index и умората, както и между нарушенията на съня и умората (12, 33). Умората се среща при 75% до 85% от миастениците и при някои от тях има дори по-голямо влияние върху ежедневието, отколкото мускулната слабост (16). Едно немско проучване, използвало скала за умора – Chalder fatigue scale и скала за тревожност и депресия – Hospital anxiety and Depression scale върху пациенти с МГ, е установило голямо преобладаване на умората сред пациентите и е показало негативно влияние върху качеството им на живот (16). Наличието на умора е открито при 56,1% от изследваните пациенти с МГ, което би могло да се обясни с по-голямата тежест на заболява-

нето. Наличието на MuSK антитела оказва по-голямо влияние върху субективната умора, въпреки че не е намерена голяма статистическа значимост (16).

Умората и депресията са чести коморбидности при много неврологични заболявания вкл. МГ (4). В едно проучване е установено, че депресивните симптоми са единствен фактор, който води до влошаване на умората. Сравнявайки депресивните симптоми при пациенти с МГ и здрави контроли са установени по-високи резултати за умора при женския пол, който е описан като независим рисков фактор за тежестта на когнитивната и психосоциална умора (4). Изследователите предполагат, че отношение имат имунологични и хормонални фактори, както и ранната изява и дългата продължителност на заболяването при жените (4). Лечението на умората е уместно да се състои от комбинация на психологически, физически и фармакологични подходи. При пациенти с МГ това е предизвикателство, тъй като симптомите на основното заболяване могат лесно да се влошат от различни видове медикаменти (16).

Нарушения на съня

Установено е, че пациентите с МГ имат повишена честота на различни нарушения на съня. В едно проучване е установено, че при 59% от пациентите с МГ се наблюдава патологичен резултат по скалата за качество на съня – Pittsburgh Sleep Quality Index (25). Използвана е и скала за качество на живот – The Myasthenia Gravis-Quality of Life 15 (MG-QOL15) за оценка на връзката между тежестта на заболяването и субективното качество на съня. 45 от общо 54 пациенти с МГ са категоризирани в три различни групи по отношение на основното заболяване: ремисия (без симптоми/признаци), очни и генерализирани форми. Приложени са следните три скали: скала за сънливост на Epworth (ESS), индекс за качество на съня в Питсбърг (PSQI) и MG-QOL15. Установена е статистически значима корелация между MG-QOL15 и PSQI за пациенти с активно заболяване (очна и генерализирана форма). В проучването не е установена връзка между въпросниците MG-QOL15 и ESS. Липсата на ремисия и нуждата от имunosупресивни средства са свързани с нарушения на съня. Авторите заключават, че тежестта на заболяването обяснява понижаването както на качеството на живот, така и на качеството на съня (25). Kassardjian и сътр. оценяват ефекта от почивката и съня върху тежестта на заболяването. Пациенти с генерализирана МГ са оценени чрез количествената скала за заболяването – Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) преди и след серия от дрямки. Дрямките са категоризирани като дрямки за почивка и дрямки за сън. Дрямка за почивка и сън с продължителност <5 минути водят до влошаване на QMG. Резултатът QMG се подобрява за периоди на сън ≥5 минути и това се оказва статистически значимо в сравнение с периоди на сън <5 минути. Авторите са изказали предположението, че дрямката може да бъде полезен начин за подобряване на слабостта при пациенти с МГ (20). Quera-Salva и сътр. са оценили съня при 20 пациенти с МГ и са установили, че при повече от половината има субективно и обективно нарушение на съня. Различни проучвания са установили, че честотата на нарушено дишане по време на сън при пациенти с МГ е между 11 и 75% като тази голяма разлика се дължи най-вероятно на разлики във включващите критерии за пациентите (31). Nicolle et al. са установили, че честотата на ОСА при пациенти с МГ е 36% сравнени с честота между 15 и 20% от общата популация. Освен това, дори пациентите с МГ и стабилен клиничен ход през деня могат да имат нарушения на дишането по време на сън, когато мускулният тонус в напречно-набраздената мускулатура допълнително спада (29).

Sieminski използва въпросник, за да определи наличието на синдрома на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome, RLS)

при 73 МГ пациенти и 65 здрави контроли и заключава, че RLS е по-разпространен при пациентите с МГ в сравнение с общата популация. Установено е също, че разпространението на прекомерна дневна сънливост е високо сред пациенти с МГ, което е потвърдено от скалата за сънливост на Epworth (35).

Депресия

Разпространението на депресията сред общата популация варира от 7% до 17%, като пациентите с хронично заболяване имат 54% по-висока честота на депресия в сравнение със здравите контроли (9). Установено е, че една трета от хората с МГ страдат от депресия (24). Продължителността на заболяването, тежестта и съпътстващата го дихателна недостатъчност са свързани с повишени нива на депресия сред пациентите с МГ (30, 40). Депресията при миастениците е свързана с намалена мотивация за грижа за себе си и значителни ограничения във физическите способности, както и с повишена смъртност (3). Депресията също така корелира с повишени оплаквания от различни соматични системи, чести амбулаторни прегледи и повишени разходи за здравеопазване, като всичко това допринася за по-лошо качество на живот при пациенти с МГ (7). Депресивните симптоми трябва да се разграничат от оплакванията, свързани с основното заболяване. Лицевата слабост и птозата на клепачите обикновено създават впечатление за апатия и липса на настроение, дори и когато такива няма (23). Освен това, характерната флукуация на миастенната симптоматика, може да подведе клиницистите в посока на психиатричен произход на оплакванията. Едновременната поява на МГ и съпътстващите я депресивни симптоми увеличава риска от объркване на диагнозата в началото на заболяването (15). Забавеното разпознаване на депресивни симптоми при пациенти с МГ може да повлияе отрицателно хода на заболяването. Обратно, успешната психотерапия може да доведе до подобряване на миастенната симптоматика (21, 36). Друго проучване също потвърждава, че симптомите на депресия са силно преобладаващи при пациенти с МГ (15). Непредсказуемата природа на болестта, възникналите социални ограничения и неблагоприятните ефекти на хроничното лечение с кортикостероиди може да обясни високата честота на депресивни симптоми (28). За оценка на депресията се използват различни скали, като Beck Depression Inventory (BDI) е една от най-често използваните скали за самооценка при психиатрични и неврологични заболявания, вкл. МГ (14, 37).

Психосоциалната умора е най-силно асоциирана с по-високи резултати по BDI (15). Многоцентрично проучване от Източна Япония оценява 287 пациенти с МГ с помощта на BDI. При 13,6% от пациентите са установени наличие на депресивни симптоми. Дозата на оралните кортикостероиди е основен фактор, свързан с депресивните състояния при пациенти с МГ. Липсата на значим ефект от лечението и ранната изява на заболяването също са свързани с депресия, заедно с тежестта на заболяването.

В едно българско проучване е намерена значима връзка между развитието на миастенна криза и наличието на депресивно състояние. Приложението на дълготрайна кортикостероидна терапия при всички пациенти с депресия само по себе си е рисков фактор за развитието ѝ. Заболяването МГ може също така да е повод за разкриване на латентна депресия или за повторното ѝ влошаване. Дозата на кортикостероидите, липсата на ефект въпреки провежданата терапия, както и тежестта на заболяването показват корелация с наличието на депресивно състояние (1).

Тревожност

Подобно на широкото разпространение на депресията, при 46,3% от пациентите с МГ се диагностицира и тревожно раз-

стройство (30). Според проучване, използващо скалата за оценка на тревожността на Хамилтън – Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), тревожността е статистически значим предиктор за лошо качество на живот при лица с МГ (8). МГ е хронично и непредсказуемо заболяване, при което повтарящата се физическа активност води до мускулна умора и слабост, а физическите и емоционални стресови фактори могат да предизвикат обостряния на заболяването. Пациентите често развиват навици за прекомерно планиране на ежедневни дейности и избягване на социални събития, поради притеснения от влошаване (3). Булбарната слабост, водеща до дизартрия, дисфагия и дисфония, се свързва със статистически значимо лошо качество на живот, тъй като пациентите развиват социална тревожност от нарушена комуникация поради компроментирана реч, променено изражение на лицето и гълтателни нарушения (3, 10, 22, 40). Ограничаването на социалните контакти може да бъде свързано с по-ниско удовлетворение от живота (32). Пациентите с булбарна недостатъчност, които са преминали през интубация и инвазивна белодробна вентилация, са съобщили за по-лошо качество на живот, както и за емоционален дистрес (22). Експерти от водещи проучвания доказват, че по-високите нива на тревожни разстройства, включително генерализирана тревожност, паническо разстройство и агорафобия, се дължат на непредсказуемия, променлив характер на дихателната дисфункция, която може да бъде обострена от физически или емоционален стрес (21, 30). Следователно по-високите степени на тревожност при пациенти с МГ се дължат на опасенията от потенциално животозастрашаващи състояния като респираторен дистрес, както и на страх от лечение с механична вентилация (30). От друга страна тревожните и панически разстройства могат да доведат до хипервентилация, изчерпване на дихателните резерви и влошаване на МГ.

Автоимунни коморбидности

Пациентите с МГ са изложени на по-голям риск от автоимунни заболявания в сравнение с популацията без МГ. Честота на автоимунните коморбидности е 25-78% като по-високи стойности се наблюдават при жените и пациентите с ранно начало на МГ (13, 34). В проучване на индийски невролози, различни коморбидни болести при болни с МГ са налице при 88% от пациентите, ятрогенни усложнения има при 67% (транзиторна хипергликемия, остеопоротични фрактури, медикаментозно-обусловено покачване на теллото, дислипидемия, катаракта), а съпътстващите автоимунни заболявания се наблюдават при 10% от пациентите. Захарен диабет, хипертония и коронарна болест на сърцето са по-чести при МГ с късно начало. Пациентите с коморбидности също са с чести миастенни кризи и лош изход (27). В проучване върху 75 пациенти с МГ, автоимунни съпътстващи заболявания са налице при 21 (28%) и включват автоимунни заболявания на щитовидната жлеза при 16%, ревматоиден артрит при 4%, системен лупус еритематозус при 2,6% и миастенен синдром на Lambert-Eaton при 1,3%. При 10 пациенти е поставена диагноза на друго автоимунно заболяване преди диагностицирането на МГ (27). В същото проучване миастенна криза е настъпила при 28 пациенти и в 68% от случаите е свързана с прекарана инфекция. Други тригери, като недостатъчно дозиране или липса на лекарства, стрес от екстремна температура и оперативна интервенция са били налице при 35,7%. В по-ранно проучване на авторите върху 64 пациенти с МГ, 14 (22%) са имали миастенна криза, която се дължи на инфекция при 6, операция при 5, спиране на лекарствата при 2 и съпътстващо заболяване при 1 болен (27). Допълнителен риск носят и лекарствата, използвани при лечението на коморбидностите, защото много от тях могат да влошат МГ като напр. антихипертензивни средства и статини. В едно проучване е установено, че лекарства

като левофлоксацин, клиндамицин и верапамил влошават МГ, като това може да доведе и до миастенна криза. Пациентите с МГ имат по-висока честота на захарен диабет и при тях инсулин се предписва три пъти по-често от контролната група (5).

Автоимунните тиреоидни заболявания са хетерогенна група заболявания и включват три основни фенотипа: 1) пациенти с хипертиреозидизъм, заради Базедова болест; 2) пациенти с хипотиреоидизъм, заради тироидит на Хашимото и 3) еутиреоидни пациенти с положителни антититиреоидни антитела. Широкото разпространение на антититиреоидната автоимунност и връзката и с МГ е разгледано в множество проучвания. Установената процентна връзка между двете заболявания е между 5% и 14% (17). Алергичен конюнктивит, алергичен ринит, тироидит на Хашимото, Базедова болест, злокачествени заболявания или захарен диабет са свързани с повишен риск от развитие на МГ. Заболяванията на щитовидната жлеза са най-силно свързани с последващото развитие на МГ. В японско проучване 11,9% от пациентите с МГ са имали базедова болест или тироидит на Хашимото (19). В едно полско проучване 13,4% от пациентите са имали тиреоидни заболявания, като наличието на анти-тиреоидни антитела е почти еднакво при пациенти с ранно и късно начало на МГ (17). Пациентите с МГ или автоимунно тиреоидно заболяване и техните близки могат да имат широк спектър от органо-специфични антитела и съответните други автоимунни заболявания.

В българско проучване, обхващащо група от 97 случая на пациенти с МГ, при 22 от тях се открива друго автоимунно заболяване (1). Най-честа е патологията на щитовидната жлеза (15 случая), следвана от ревматоиден артрит (4 случая). При пациентите с миастенна криза 6 от 20 са със съпътстващо автоимунно заболяване – тироидит с изключение на един случай с болест на Крон. Резултатът от проучването показва, че съвместното наличие на МГ и друго автоимунно заболяване не повишава риска от миастенна криза (1).

Връзката между МГ и тиреоидните заболявания отразява сложния генетичен механизъм на автоимунната коморбидност (6). Thorner установява обратна връзка между нивата на тироидната активност и тежестта на МГ: терапевтичното или спонтанното намаляване на хипертиреоидният статус води до влошаване в миастенната симптоматика (38). Когато са налице и двете заболявания, прогнозата е по-лоша, отколкото когато са поотделно (26).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МГ е заболяване, при което водеща роля имат моторните симптоми. Въпреки това при заболелите могат да се срещнат освен класическите очна, булбарна и аксиална слабост, и някои немоторни симптоми. Умората, депресията, тревожността и нарушенията на съня са широко застъпени и са честа клинична изява при пациенти с МГ. Намира се и голяма връзка с други автоимунни заболявания. Скринингът за тези нарушения, както и за други психосоциални оплаквания ще помогне за по-ранната им диагностика и бъдещо лечение и подобряване на качеството на живот на пациентите с МГ.

ЛИТЕРАТУРА

- Денева, В. Миастенни кризи-диагностика, мониториране и съвременни терапевтични подходи, Автореферат на дисертация за присъждане на научна степен „Доктор на науките”, София, 2017 г. [Deneva, V. Miastenni krizi-diagnostika, monitorirane i savremenni terapevtichni podhodi, Avtoreferat na Disertatsiya za prisazhdane na nauchnata stepen „Doktor na naukite”, Sofia, 2017].
- Миланов, И. Неврология. Миланов, И., Варна, ИК Стено, 2021, 1430. [Milanov, I. Nevrologia. Milanov, I., Varna, IK Steno,

- 2021].
3. Alanazy, MH. Prevalence and associated factors of depressive symptoms in patients with myasthenia gravis: a cross-sectional study of two tertiary hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. *Behav Neurol*, 2019, 453.
 4. Alekseeva, T., Gavrilov, Y., Kreis, O., Valko, P., Weber, K., Valko, Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*, 2018, 2312-2321.
 5. Andersen, J., Owe, J., Engeland, A., Gilhus, N. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis; a population- base cohort study. *Eur J Neurol*, 2014, 948-995.
 6. Avidan, N., Le Panse, R., Harbo, H., Bernasconi, P., Poulas, K., Ginzburg, E., Miller, A. VAV1 and BAFF, via NFkappaB pathway, are genetic risk factors for myasthenia gravis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 329-339.
 7. Bartel, P., Lotz, B. Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 1995, 266-270.
 8. Basta, I., Pekmezović, T., Perić, S., Kisić-Tepavčević, D., Rakočević-Stojanović, V., Stević, Z., Lavrić, D. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci*, 2012, 1375-1381.
 9. Blazer, D., Kessler, R., McGonagle, K., Swartz, M. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 1994, 979-986.
 10. Blum, S., Lee, D., Gillis, D., McEniery, D., Reddel, S., McCombe, P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci*, 2015, 1164-1169.
 11. Chaudhuri, A., Behan, P. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 2004, 978-988.
 12. Elsaïs, A., Wyller, V., Loge, J., Kerty, E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol*, 2013, 132.
 13. Fang, F., Sveinsson, O., Thormar, G., Granqvist, M., Askling, J., Lundberg, I., Ye, W., Hammarström, L., et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*, 2015, 594-604.
 14. Fisher, J., Parkinson, K., Kothari, M. Self-reported depressive symptoms in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.*, 2003, 105-108.
 15. Gavrilov, Y., Alekseeva, T., Kreis, O., Valko, P., Weber, K., Valko, Y. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. *J Neurol.*, 2020, 1802-1811.
 16. Hoffmann, S., Ramm, J., Grittner, U., Kohler, S., Siedler, J., Meisel, A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav.*, 2016, 538.
 17. Kubiszewska, J., Szyłuk, B., Szczudlik, P., Bartoszewicz, Z., Dutkiewicz, M., Bielecki, M., Bednarczuk, T., Kostera-Pruszczyk, A. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav*, 2016, 537.
 18. Kaminski, H. J., & Kusner, L. Myasthenia gravis and related disorders. Humana Press, 2018.
 19. Kanazawa, M., Shimohata, T., Tanaka, K., Nishizawa, M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European Journal of Neurology*, 2007, 1403-1404.
 20. Kassardjian, C., Murray, B., Kokokyi, S., Jewell, D., Barnett, C., Bril, V., Katzberg, H. Effects of napping on neuromuscular fatigue in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2013, 816-818.
 21. Kulaksizoglu, I. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis; aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 2007, 473-481.
 22. Law, C., Flaherty, C., Bandyopadhyay, S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*, 2020, 184.
 23. Lázaro, E., Amayra, I., López-Paz, J., Jometón, A., Martín, N., Caballero, P., De Nicolás, L., Hofmann, H., Kessler, H., Ruiz, B., Martínez, O. Facial affect recognition in myasthenia gravis. *Span J Psychol*, 2013, 52.
 24. Magni, G., Micaglio, G., Lalli, R., Bejato, L., Candeago, M., Merskey, H., Angelini, C. Psychiatric disturbances associated with myasthenia gravis. *Acta Psychiatr Scand*, 1988, 443-445.
 25. Martínez-Lapiscina, E., Erro, M., Ayuso, T., Jericó, I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*, 2012, 174-180.
 26. Millikan, C., Haines, S. The thyroid gland in relation to neuromuscular disease. *AMA Arch Intern Med*, 1953, 5-39.
 27. Misra, U., Kalita, J., Singh, V., Kumar, S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg.*, 2020, 59-64.
 28. Nagane, Y., Murai, H., Imai, T., Yamamoto, D., Tsuda, E., Minami, N., Suzuki, Y., Kanai, T., Uzawa, A., Kawaguchi, N., Masuda, M., Konno, S., Suzuki, H., Aoki, M., Utsugisawa, K. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*, 2017, 278.
 29. Nicolle, M., Rask, S., Koopman, W., George, C., Adams, J., Wiebe, S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 2006, 140-142.
 30. Ohta, K., Shigemoto, K., Fujinami, A., Maruyama, N., Konishi, T., Ohta, M. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. *Eur J Neurol*, 2007, 1029-34.
 31. Quera-Salva, M., Guilleminault, C., Chevret, S., Troche, G., Fromageot, C., Crowe McCann, C., Stoos, R., De Lattre, J., Raphael, J., Gajdos, P. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 1992, 86-92.
 32. Raggi, A., Leonardi, M., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F., Mantegazza, R. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci*, 2010, 41-45.
 33. Ruiter, A., Verschuuren, J., Tannemaat, M. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord*, 2020, 631-639.
 34. Sardu, C., Cocco, E., Mereu, A., Massa, R., Cuccu, A., Marrosu, M., Contu, P. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*, 2012, 487.
 35. Sieminski, M., Bilińska, M., Nyka, W. Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 2012, 166-170.
 36. Sneddon, J. Myasthenia gravis – the difficult diagnosis. *Br J Psychiatry*, 1980, 92-93.
 37. Suzuki, Y., Utsugisawa, K., Suzuki, S., Nagane, Y., Masuda, M., Kabasawa, C., Shimizu, Y., Utsumi, H., Uchiyama, S., Fujihara, K., Suzuki, N. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*, 2011, 313.
 38. Thorner, M. Relation of myasthenia gravis to hyperthyroidism. *Arch Intern Med (Chic)*, 1939, 330-335.
 39. Wells, K., Golding, J., Burnam, M. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry*, 1988, 976-981.
 40. Ybarra, M., Kummer, A., Frota, E., Oliveira, J., Gomez, R., Teixeira, A. Psychiatric disorders in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 176-179.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Камелия Гърбатилова

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: kameellia@abv.bg

тел: +359 8 83332190

Correspondence address:

Dr. Kamelia Garbatilova

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str.,

Sofia, 1113

e-mail: kameellia@abv.bg

tel: +359 8 83332190

РАННИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ НА ВЪЗРАСТ ОТ 45 ДО 65 ГОДИНИ – ПРЕДИКТОРИ НА ДЕМЕНЦИЯ

Б. Атанасова^{1,2}

¹ Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ-Пловдив – Пловдив

² Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив, гр. Пловдив

EARLY COGNITIVE DISORDERS – A PREDICTOR OF DEMENTIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER 45 TO 65 YEARS OF AGE

B. Atanasova^{1,2}

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv,
15A „Vassil Aprilov“ 4002 Blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria

² Clinic of Neurology, UMHAT „St. Georgi“,
66 „Peshtersko shose“ Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. It is characterized by uncoordinated atrial activation and ineffective atrial contraction. It mainly affects the elderly persons and it is a proven risk factor for heart failure, myocardial infarction, ischemic stroke and mortality. (1) In the last decade the disease AF is increasingly associated pathogenetically and morphologically with an increased risk of developing of cognitive disorders (CD) as an independent risk factor for the onset of dementia. (2) There is still a lack of consensus regarding a definitive interpretation of the findings by a number of authors and described a correlation between AF-Dementia. The Framingham and Rotterdam studies estimated that the lifetime risk of developing AF in adults >40 years and age 55 years, respectively, was approximately 1 in 4 (3). The study and significance of such a relationship, its predictors and potential underlying pathogenetic mechanisms could inform and alert to the creation of effective strategies regarding the control of AF disease at a younger, at-risk age and for the early prevention of adverse cognitive outcomes in carrier patients. The prevalence of AF shows a strong age dependence, ranging from 0.5% in patients aged <40 years to 5% in patients aged >65 years. The present review comprises some epidemiological aspects of AF and dementia and the pathogenetic mechanisms responsible for the appearance of early cognitive disorders in patients of the risk age (between 45 and 65 years old), correlating both with abnormal neuropsychological indicators and with structural changes of the brain (proven by MRI) – predictors of dementia.

KEY WORDS: atrial fibrillation, dementia, cognitive disorders, MRI

РЕЗЮМЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата сърдечна аритмия. Характеризира се с некоординирана предсърдна активация и неефективна предсърдна контракция. Засяга предимно възрастни хора и е доказан рисков фактор за сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и смъртност. (1) През последното десетилетие ПМ все повече се свързва патогенетично и морфологично с повишен риск от развитие на когнитивни разстройства като независим рисков фактор за появата на

деменция. (2) Все още липсва консенсус по отношение на окончателното тълкуване на констатациите от редица автори на описваната корелация ПМ-деменция. Фрамингамското проучване и проучването Ротердам установяват значението на тази връзка, нейните предиктори и потенциалните основни патогенетични механизми, които биха могли да дадат информация относно създаването на ефективни стратегии по отношение на контрола на ПМ в по-млада рискова възраст и за ранната превенция на неблагоприятните когнитивни резултати при тези пациенти. Разпространението на ПМ показва силна възрастова зависимост, варираща от 0,5% при пациенти на възраст <40 години до 5% при пациенти на възраст >65 години. Проучванията Фрамингам и Ротердам оценяват, че рискът през целия живот за възникване на ПМ при възрастни над 40 години и съответно на възраст 55 години е приблизително 1 на 4 (3). Настоящият обзор представя някои епидемиологични аспекти на ПМ и деменцията и патогенетичните механизми, отговорни за появата на ранни когнитивни нарушения при пациенти в рисковата възраст (от 45 до 65 години), корелиращи както с абнормни невропсихологични показатели, така и със структурни изменения на мозъка (доказани с МРТ) като предиктори на деменция.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: предсърдно мъждене, деменция, когнитивни нарушения, МРТ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата значима аритмия, която може да бъде усложнена от тромбоемболични събития, сърдечна недостатъчност и повишена смъртност. (4) Скоростни проучвания изследват въздействието на ПМ върху познавателните способности и риска от развитие на деменция. Над 20% от хората на възраст над 70 години имат леко когнитивно увреждане (МСИ). Приблизително 800 000 души развиват МСИ и >500 000 развиват деменция годишно в САЩ (5). Деменцията е инвалидизиращо заболяване, характеризиращо се с прогресивно влошаване на паметта и други когнитивни функции. Общите глобални разходи за деменция са оценени на 818 милиарда щатски долара през 2015 г. и се повишат над 1 трилион през 2018 г. Така деменцията е призната от СЗО, Alzheimer's Disease International и Лондонската среща на върха за деменция на Г-8 като глобален приоритет за общественото здраве (1). През последното десетилетие ПМ се очертава като потенциален рисков фактор за когнитивен спад и деменция – все още обаче липсва окончателно разбиране на сложната връзка между тези две разстройства. Проучването на когнитивните ползи от известни различни възможности за лечение и контрол на пациенти с ПМ може да помогне за намаляване на огромното социално бреме на тази патология върху системите на здравеопазване и индивидите (1).

ПМ и деменция – епидемиологични аспекти

Приблизително 46,3 милиона души по света са имали ПМ през 2016 г., което е с 40% увеличение от 33,5 милиона през 2010 г. (1). Повечето пациенти са в по-напреднала възраст.

Очаква се до 2050 г. засегнатите с ПМ над 65 год. да надхвърлят 88% като повече от 53% са на възраст над 80 год (2). Със застаряването на населението има риск ПМ през целият живот да се увеличи до 1:3 при лицата от европейски произход и 1:5 при афроамериканците (6). През последните 20 години хоспитализациите по повод на ПМ се е увеличила с 60% и се очаква до 2030 г. да засегне 20 млн. американци (4).

ПМ е доказан рисков фактор за други сърдечно-съдови заболявания включително исхемичен мозъчен инсулт (5). Общият брой на новите случаи на деменция всяка година в световен мащаб е около 7,7 милиона, което означава, че на всеки 4 секунди се диагностицира нов случай. Смята се, че 35,6 милиона души по света са живели с деменция през 2010 г. и се очаква тази цифра да се удвоява на всеки 20 години, достигайки 65,7 милиона през 2030 г. и 115,4 милиона през 2050 г. (2). Едно проучване на Sanak и съавт. (7) показва, че честотата на ПМ в популация от пациенти на възраст под 50 години с остър инсулт достига до 11% като 70% от тях имат пароксизмално ПМ. Рискът от смърт от всички причини е по-висок в по-младата възрастова група в сравнение с групата над 75 години (8). Малко, но значимо увеличение на ПМ между 45 и 64 години се съобщава както при жени, така и при мъже, докато при по-младите възрастни диагностицираното ПМ е с по-слаба роля, с разпространение <10% при инсулт (9). В Оксфордско съдово изследване (6) почти половината от инвалидизиращите или фатални исхемични инсулти при пациенти на възраст 80 години са вследствие на ПМ. Авторите наблюдават три пъти по-висока честота на ПМ, свързано с инсулти над 25 години въпреки широката наличност на ОАК и прогнозиран подобно увеличение до 2050 г. В контраст хоспитализациите при исхемичен инсулт при по-младите възрастни не следват тези тенденции и се увеличават от средата на 90-те години успоредно с нарастващото разпространение на рисковите фактори за инсулт и ПМ особено артериална хипертония, затлъстяване, тютюнопушене, дислипидемия и захарен диабет (6).

В анализ на проучването за сърдечно-съдово здраве пациентите с ПМ са имали по-бърз спад на когнитивните резултати – оценени чрез MMSE в сравнение с тези със синусов ритъм (10). Рискът от когнитивно увреждане е по-висок при пациенти с ПМ и с други съпътстващи заболявания като сърдечна недостатъчност, захарен диабет, бъбречно заболяване и др. (10) В проучване върху 35 608 пациенти без анамнеза за ПМ или деменция – сред тях 14 377 (40,4%) са жени. 5-годишните честоти на ПМ са по-високи при мъжете, отколкото при жените (14,0% при мъжете срещу 11,9% при жените), въпреки че деменцията (1,1% при жените срещу 0,9% при мъжете) и честотата на инсулт (3,4% при жените срещу 2,6% при мъжете) са по-високи при жените. Сред пациентите, развили ПМ, 5-годишната честота на деменция при жените е 2,9% срещу 2,3% при мъжете, а дългосрочната честота е 3,7% при жените и 3,0% при мъжете (10). Степента на когнитивно увреждане и различните типове деменция имат превес при пациенти с ПМ независимо от другите значими съдови рискови фактори (СРФ): понесен мозъчносъдов инцидент, артериална хипертония (АХ), захарен диабет (ЗД), напреднала възраст, обструктивна сънна апнея (ОСА), сърдечна недостатъчност (СН), злоупотреба с алкохол (11) и др. Доказано е, че метаболитните нарушения, включително артериална хипертония и захарен диабет значимо повишават риска от тези усложнения при пациенти с ПМ. Когнитивният спад и деменцията се очертават като свързани с ПМ рискови усложнения за пациентите. Значителна част от този риск се дължи на цереброваскуларни тромбоемболични събития, които водят до съдова деменция. Доказано е обаче, че ПМ е рисков фактор за когнитивно увреждане и деменция независимо от наличието на клинично изявен или не мозъчен инфаркт (4). Въпреки че ПМ може

да допринесе за когнитивния спад и служи като потенциален рисков фактор за деменция, тежестта на сърдечно-съдовите съпътстващи заболявания и немодифицируеми рискови фактори все още остават на първа линия за предотвратяване на когнитивното увреждане (9).

Механизми на взаимовръзката ПМ-деменция

Познанието за предикторите на когнитивното увреждане при пациенти с ПМ и потенциалните подлежащи механизми е от решаващо значение за контрола върху ПМ с цел предотвратяване на неблагоприятни резултати при тези пациенти (4).

Деменцията и когнитивните нарушения представляват хетерогенно заболяване, дължащо се на няколко патофизиологични механизма (9):

1/ Церебрална микроангиопатия /заболяване на малките съдове/, често срещано при пациенти с ПМ и множество сърдечно-съдови съпътстващи заболявания, което се характеризира с удебеляване на интимата, фибриноидна некроза и липохиалиноза. Наличието на церебрална микроангиопатия е един от съпътстващите механизми на церебралната хипоперфузия.

2/ Микрохеморагии – свързани с възрастта съдови промени и увреждане на ХЕБ могат да доведат до микрохеморагии, повишавайки възпалителния отговор в периваскуларните пространства.

3/ Мозъчен инфаркт – невронната загуба, апоптозата, глобалното възпаление на мозъка, нарушаването на кръвно-мозъчната бариера поради микро- и макроинфаркти може да допринесе за допълнителното влошаване на когнитивните функции. От друга страна ПМ може да се намери в почти 10% от пациентите с лакуарни инфаркти, което предполага, че ПМ сред тези пациенти не е причината, а епифеноменът на сърдечно-съдовите рискови фактори, водещи до заболяване на малките съдове (9).

4/ „Тиха” мозъчна исхемия – „тихата” мозъчна исхемия има значителен принос за развитието на когнитивен спад (3). Мозъчна хипоперфузия и хипоксия възникват при намаляване на сърдечния дебит при пациенти с ПМ (3). Смята се, че хроничната мозъчна хипоперфузия е вторият най-често срещан механизъм на когнитивен спад. Хиперкоагулационното състояние, резултат от ПМ, също играе роля в механизмите на субклиничните лакуарни мозъчни лезии („тихи” мозъчни инфаркти) (4).

ПМ, миопатия на лява предсърдие и клинично изявен мозъчен инфаркт

Рискът от исхемичен инсулт е четири до пет пъти по-висок при пациенти с предсърдно мъждене (4). Исхемичният мозъчен инсулт вследствие на ПМ е с по-голяма вероятност от повторемост и смъртност в сравнение със случаите без ПМ. От друга страна преживяният мозъчносъдов инцидент провокира когнитивен спад. Десет процента от пациентите с ПМ развиват деменция след първи инсулт, а след повторен – повече от 1/3 (12). Освен паметта се засягат преференциално и други когнитивни домейни – реч, екзекутивни функции, внимание, зрительно-пространствени умения (9). ПМ причинява некоординирана активност на миоцитите, което обяснява наличието на контрактилна дисфункция и кръвен застой, допълнително увеличаващи риска от тромбоемболизъм (13). Според една хипотеза мозъчният инфаркт вследствие на ПМ е следствие от тежестта на подлежащата предсърдна кардиопатия, а не от продължителността на аритмията. Дългогодишното персистиращо ПМ причинява ремоделиране на предсърдието, влошава предсърдната кардиопатия и увеличава риска от тромбоемболизъм (13). Анализът на няколко проучвания в общността показва, че наличието на електрокардиографска аномалия на лявото предсърдие, маркер за предсърдна кардиопатия, е свързано с повишен риск от исхе-

мичен инсулт, предимно nelaкунарен и съдово мозъчно увреждане дори при липса на ПМ (5). Необходимо е да се проучи влиянието на кардиопатията на лявото предсърдие върху риска от деменция, независимо от наличието на ПМ. В развитието на предсърдната миопатия са идентифицирани следните стъпки: активиране на ефекторни клетки, изработване на екстрацелуларен матрикс (ЕСМ), активиране на фиброгенна каскада. Тъканното увреждане първоначално води както до регенеративна фаза, където тъканта се замества от нормални тъканни клетки без трайно увреждане, така и до стадий на фиброза, в който нормалният паренхим е заменен с фибросъединителна тъкан. Тази втора фаза се регулира от сложна провъзпалителна цитокин- и клетъчно-медирана система, в която фибробластите и миофибробластите синтезират фиброзна тъкан. TGF-beta1/Smad сигнализираният път е идентифициран като ключов път в развитието на предсърдна фиброза. Сърдечната фиброза е ключов анатомичен медиатор, създаващ електрофизиологичният субстрат за аритмии. Това е илюстрирано в животински модел, при който е доказано, че селективното създаване на предсърдна фиброза чрез свръхекспресия на TGF-бета1 води до повишена индуцируемост на ПМ. По същият начин фиброзата създава хетерогенна среда, която забавя междуклетъчната проводимост. При пациенти, подложени на катетърна аблация за ПМ, скоростите на проводимост на предсърдната тъкан са намалени във фиброзните зони. Смята се, че фиброзата поддържа както левостранната предсърдна тахикардия, така и ПМ. Фиброзата и мастните инфилтрати повишават провъзпалителните цитокини, което от своя страна увеличава вероятността от възникването на рецидивиращо ПМ. Тези процеси водят до допълнителна фиброза. Тежестта на ПМ е свързана със степента на фиброза, открита в постморталната тъкан: тези с персистиращо ПМ имат по-висока степен на фиброза отколкото тези с пароксизмално ПМ. Степента на предсърдна фиброза е свързана с тежестта на ПМ, рецидив на ПМ след аблация и кардиоемболични събития (14).

„Тиха” мозъчна исхемия

ПМ се свързва с повишен риск от прогресивно когнитивно увреждане при пациенти, които не са претърпели инсулт. Няколко доклада подчертават наличието на признаци на мозъчно-съдово заболяване при пациенти с ПМ. Пациентите с ПМ имат по-висок риск от „тихи” мозъчни инфаркти и засягане на бялото вещество, както и от микрокръвене. Тези лезии могат да обяснят бързият когнитивен спад и повишеният риск от деменция сред пациентите с ПМ (5). В базирано на исландската популация проучване за възприемчивост на ген/околна среда – Рейкявик, което включва 4251 участници, ПМ се свързва с по-малък обем на мозъка и сиво вещество (5). Проучване на аутопсираны пациенти включващо 134 лица с и 194 без ПМ е установило, че разпространението на невропатологични промени (невритни плаки, неврофибриларни преплитания), свързани с болестта на Алцхаймер, е по-високо при индивиди с постоянно ПМ отколкото при тези без ПМ (5). Връзката на ПМ с когнитивното увреждане и деменция при пациенти без анамнеза за явен инсулт може отчасти да се дължи на субклинични мозъчни инфаркти тъй като пациентите с ПМ имат повече от два пъти по-висок риск от развитие на „тихи” мозъчни инфаркти (15). „Тихите” инфаркти са често срещани при пациенти с ПМ като МРТ разкрива тези промени при 40% от тях. При пациенти с ПМ, които имат субклинични инсулти, дългосрочните нива на когнитивна дисфункция и деменция са повишени в сравнение с тези, които нямат инсулт (10). В подгрупа от участници без инсулт в проучването ARIC (5), при които е проведена повторна мозъчна магнитно-резонансна томография след приблизително 12 години, се установява, че ПМ е свързано с когнитивен спад само при тези, които са развили инцидентни „тихи мозъчни инфаркти”. Мно-

жество проучвания намират позитивна връзка между ПМ и „тихите” (асимптомните) мозъчни инфаркти (ТМИ), визуализирани с невроизобразяващи методи. Магнитно резонансната томография (МРТ) регистрира ТМИ в до 90% от пациентите с ПМ. Следователно връзката „ПМ-деменция” е налична както при големите инсулти, така и при повтарящите се лакунарни инфаркти. Това обяснява защо деменция се развива при пациенти с ПМ дори при липса на клинично изявен мозъчен инсулт. Установена е трикратно по-голяма вероятност от развитие на ЛКН при пациенти с ПМ и ТМИ. Предсърдно мъждене без ТМИ не води до значимо неврокогнитивно нарушение (16).

Мозъчна хипоперфузия

Установено е, че пациентите с ПМ имат намалена мозъчна перфузия и възстановяването на синусовия ритъм чрез кардиоверсия или аблация води до подобрения в мозъчния кръвоток. Освен това ПМ е установен рисков фактор за сърдечна недостатъчност, което от своя страна може да влоши мозъчната перфузия (5). Основни механизми на мозъчната хипоперфузия са: намаленият сърдечен дебит и вариабилността на пулса. Хемодинамичната вариабилност, причинена от ПМ, допринася за намаляване на мозъчния кръвен поток. Не всички пациенти с ПМ са с намалена систолна функция. При пациенти с ПМ и ЛК систолна дисфункция мозъчната перфузия е намалена (компрометирана в по-голяма степен) в сравнение с болни с ЛК систолна дисфункция без ПМ. Мозъчната авторегулация поддържа стабилен мозъчен кръвен поток при вариации в артериалното налягане, но в условията на ПМ мозъчната авторегулация е нарушена (2).

Системно възпаление

При ПМ е налице провъзпалително състояние, което създава порочен кръг, произвеждащ възпалителни молекули, поддържащи ПМ. Възпалителните маркери с повишени стойности при ПМ са: CRP, TNF- α , сфингозин-1-фосфат S1P, IL -2,6,8), моноцитен хемоатрактантен протеин 1 (MCP-1). Наличието им води до възпаление, което заедно с некоординираното предсърдно съкращение предизвиква стаза, хиперкоагулация, ендотелна дисфункция (триада на Вирхов) и тромбообразуване. Протромботичното състояние при пациенти с ПМ може потенциално да диференцира пациентите с висок риск от кардиоемболични усложнения (25). Пациентите с ПМ и деменция имат повишени нива на циркулиращи маркери на хемостазата (протромбин фрагмент 1+2, тромбин-антитромбин III комплекс и D-димер). В сравнение с пациентите с нормална когнитивна оценка при пациентите с ПМ са повишени нивата на тромбин и фибриноген. Необходими са допълнителни изследвания, за да се прецени дали циркулиращите възпалителни биомаркери имат предиктивна роля за когнитивните нарушения (2).

Корова атрофия

Предполагаме механизми за нейното възникване са: наличието на микроинфаркти, микрокръвоизливи, възпаление на сивото мозъчно вещество. При пациенти с постоянно ПМ взаимовръзката „ПМ-корова атрофия” е по-изразена спрямо тази при пациенти без пароксизмално ПМ. Противоречива остава докладваната връзка между ПМ (като самостоятелен рисков фактор) и намаленият хипокампаден обем (11).

Мозъчни микрокръвоизливи

Те са значимо по-чести при пациенти с ПМ отколкото при пациенти без ПМ и са един от водещите механизми в развитието на деменция. Приемът на антикоагуланти също е предразполагащ фактор за мозъчни микрокръвоизливи (12). Оралната антикоагулация при хора с ПМ може да увеличи риска от развитие

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., Hutyr, 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 флексиионни 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 А 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).

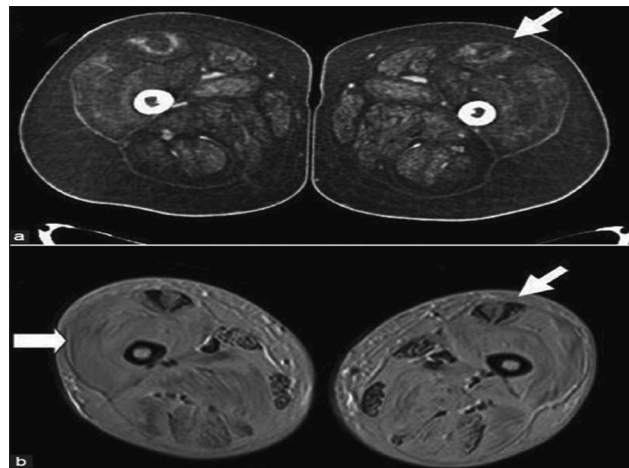
Лабораторни изследвания: креатинкиназата обикновено е нормална или повишена до пет пъти над нормата. Стойностите се нормализират с течение на времето.

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. Bonnemann, 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., Hessle, 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 парамитония. 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.

ИСТОРИЯ

Периодичните парализи са известни в медицинската общност от почти 300 години. За първи път е описана хипокалиемичната периодична парализа от Мъсгрейв през 1727 г., след това от Каваре през 1853 г. (26) Първата мутация, причиняваща заболяването, е открита през 1994 г. в генът *CACNA1S* от Jurkat-Rott и съавт. (14). Хиперкалиемичната периодична парализа е описана за първи път през 1951 г. от Tyler и съавт. (31). Първоначално е наричана епизодична адинамия. Терминът хиперкалиемична периодична парализа е въведен от Lehmann-Horn през 1993 г. (16). Мутираният ген, отговорен за хиперкалиемичната периодична парализа, е открит за първи път от Фонтейн и др. през 1990 г. (9).

Първият оригинален доклад за вродена парамитония е публикуван от von Eulenburg през 1886 г. През 1991 г. мутираният ген, отговорен за вродената парамитония, е картографиран към хромозома 17q34 (20). Една година по-късно генетичният дефект, стоящ в основата на парамитонията, е открит от Ptacek и др. (19).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Общата честота на периодичните парализи се оценяват на 1:200 000–1:100 000 новородени (8).

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Натриевият канал в скелетните мускули представлява хетеродимер на NaV1.4 α субединица (30) кодирана от *SCN4A* гена, разположен в хромозома 17q23.1-25.3.6 (12) и $\beta 1$ субединица, кодирана от *SCN1B* гена, разположен в хромозома 19q13.11. Мутациите свързани с $\beta 1$ субединицата водят до развитието на епилепсия, атаксия и сърдечни аритмии, но не са свързани с патология на скелетната мускулатура (5). Мускулният натриев канал, изграден от α -субединица и β -субединица, е от съществено значение за генерирането на мускулни мембранни акционни потенциали. α -субединицата (*SCN4A*) е гликопротеин с тегло 260-kDa, включващ 1800-2000 аминокиселини. Има четири хомоложни домена (DI-DIV), които образуват централна пора, всеки с 225–325 аминокиселини. Всеки домен се състои от шест хидрофобни трансмембранны сегмента (S1–S6). Четирите домена си сътрудничат при формирането на йонна пора. α -субединицата е отговорна за повечето от свойствата на канала. β -субединицата има регулаторна роля (6). Натриевият канал се среща основно в скелетната мускулатура и не се открива в значителна степен в други тъкани. Той провежда по-голямата част от вътрешния поток на Na^+ (6).

Всички натриеви каналопатии се дължат на мутации в *SCN4A* гена, водещи до увеличената му експресия, в резултат на което се увеличава активността на натриевите канали или се нарушава инактивирането на същите (15). Посочените ефекти причиняват миотония и периодична слабост. Мутации, свързани с нарушено инактивиране на натриевите канали (водещи до персистиращи входящи натриеви токове), водят до изява на периодична парализа. Обратно – мутации, които водят до продължително активно състояние на натриевия канал, водят до по-малки персистиращи токове и причиняват само преходен дефект (напр. инактивиране, което е твърде бавно, но в крайна сметка пълно ще увеличи възбудимостта на влакната и ще доведе до миотония) (27).

Моделът на унаследяване на натриевите каналопатии е автосомно-доминантен. Над 70 мутации на *SCN4A* гена са идентифицирани при пациенти с нарушения във функционирането на скелетната мускулатура. Малка подгрупа от миссенс мутации в *SCN4A* гена представляват по-голямата част от установените мутации при пациенти с миотония или периодична парализа (8).

Установено е, че периодичните парализи са свързани с мутации в гени, кодиращи субединици на натриев, калциев или калиев канал. Мутациите в гена на мускулния натриев канал причиняват хиперкалиемична периодична парализа, част от случаите на хипокалиемична периодична парализа, вродена парамитония и вроден миастенен синдром (ВМС). Мутациите в мускулния калциев канал причиняват хипокалиемична периодична парализа (8).

Намалената възбудимост на скелетните мускули, произтичаща от дефекти на NaV1.4 α субединица, може да предизвика преходни пристъпи на слабост или хронично състояние на персистираща слабост. Най-честата проява е периодична парализа с рецидивиращи епизоди на умерена до тежка слабост в резултат на продължителна деполяризация, което инактивира натриевите канали и по този начин намалява възбудимостта на мускулните влакна. Пристъпите на слабост са чести и са предизвикани от фактори на околната среда като почивка, след интензивни упражнения, диета (гладуване, поглъщане на въглехидрати, високо съдържание на сол в храната) или емоционален стрес. Типичният епизод на слабост има постепенно начало в рамките на минути, продължава няколко часа до ден или повече, последвано от спонтанно възстановяване. Тежестта на пристъпа може да доведе до приковаване на пациента на легло, невъзможно е сядането и повдигане на крайник срещу гравитацията. Много пациенти с периодична парализа също развиват късна постоянна слабост, която започва около 40-годишна възраст и е с бавно прогресиращ ход (6).

КЛАСИФИКАЦИЯ

Групата на натриевите каналопатии включва – натриево-каналната вродена миотония, вродената парамитония, засилваща се от калий миотония и хиперкалиемичната периодична парализа (23).

Хиперкалиемична периодична парализа

Хиперкалиемичната периодична парализа е автосомно-доминантно заболяване, дължащо се най-често на две мутации – T704M или M1592V в *SCN4A* гена, установени при приблизително 50% от засегнатите лица (32).

Клинично се характеризира с пристъпи на епизодична слабост, продължаващи от няколко минути до 4 часа във връзка с леко повишаване на стойностите на серумния калий. Слабостта се наблюдава не само в мускулите на крайниците, но може да обхваща и външните очни мускули, дъвкателните мускули или аксиалната мускулатура (4). Дихателната мускулатура са пощадени и не е характерна проявата на сърдечни аритмии. Обикновено пристъпите започват сутрин след събуждане и продължават между 15 и 60 минути, като изчезват след това. Продължителността им обикновено е по-кратка от тези при хипокалиемичната периодична парализа. Началото на заболяването е през първото десетилетие от живота. Първоначално пристъпите са редки, но с времето нарастват по честота и тежест до около 50-годишна възраст и след това намаляват отново (13). Около половината от пациентите съобщават за наличието на мускулна скованост в междупристъпния период, която възниква най-често след физическо натоварване. Миотонията засяга предилекционно мускулите на лицето, езика или ръцете. Интересното е, че пациентите без миотония са много по-склонни да развият миопатия или постоянна слабост, отколкото пациенти с наличен миотоничен феномен. При отделни пациенти слабостта е свързана с поява на парестезии. Дълбоките сухожилни рефлексии са отслабени или липсват по време на пристъпите. По-възрастните пациенти често развиват бавно прогресираща миопатия, която засяга мускулите на тазовия пояс и долните крайници. Психомоторното развитие е нормално. Продължителността на живота

не е засегната (8).

Серумните нива на калий могат да бъдат нормални или повишени по време на пристъпната слабост. В края на пристъпа може да възникне хипокалиемия поради принудително бъбречно елиминиране или вътреклетъчно обратно поемане, често погрешно тълкувано като хипокалиемична периодична парализа. Мускулните и серумните стойности на калий са нормални между пристъпите (8).

Стойността на креатинкиназата може да бъде повишена в междупристъпния период (8).

Миотоничен феномен при иглена електромиография (ЕМГ) се наблюдава при около 50% на засегнатите лица по време на пристъп.

С прогресиране на мускулното заболяване при мускулна биопсия може да се наблюдава дилатация, дегенерация или пролиферация на Т-тубулната система, което води до вакуолна миопатия (33).

Рядко може да се наблюдава увеличение на амплитудата на Т-вълните при електрокардиографията по време на пристъп (8).

Много от пристъпите са краткотрайни и не се нуждаят от лечение. Пристъпите на хиперкалиемичната периодична парализа могат да бъдат предотвратени с помощта на чести хранения с богати на въглехидрати храни, избягване на храни, с високо съдържание на калий (плодове и сокове) или калий-съхраняващи лекарства. Вдишването на Салбутамол може да намали оплакванията (22). Интравенозен калциев глюконат има благоприятен ефект. Възможно е прилагането на тиазидни диуретици или Ацетазоламид, който представлява инхибитор на карбоанхидразата, и повлиява слабостта (22). Възможно е наблюдаване на периодична парализа с нормална концентрация на калий в серума (8).

Вродена парамииотония

Вродената парамииотония е автозомно-доминантно заболяване, дължащо се на мутации в *SCN4A* гена.

Клинично се характеризира с възникване на продължителна парадоксална миотония (мускулната скованост се появява след многократни мускулни съкращения) и слабост, засилващи се от ниски температури. Най-често засегнати са клепачите, мускулите на шията или тези на горните крайници. Наблюдава се затруднение при отваряне на очи след многократно силно затваряне. В повечето случаи сковаността отстъпва на слабостта при интензивни упражнения или охлаждане (33). Продължителността на миотонията и слабостта варират от минути до часове. Обикновено парамииотонията не се предизвиква или влошава от приложението на калий (8).

При охлаждане на ЕМГ се открива дълъг миотоничен разряд. Електрическа миотония може да липсва при нормална температура (7). Стойността на серумния калий е умерено повишена. Креатинкиназата обикновено също е повишена (3).

Провокиращи фактори за парамииотония са студен вятър, сладолед, студена вода (24).

Терапията на вродената парамииотония се основава на избягване на физическа свръхактивност и излагане на студ. Мексилитен е ефективен само срещу миотония, но не и срещу слабостта (10). В проучване на шест поколения френско-канадско семейство, Хлортиазидът е показал изключителна полза по отношение на оплакванията, свързани със заболяването (24). Някои пациенти имат добър ефект от Ацетазоламид по отношение на слабостта (8).

Натриево-канална миотония

Миотоничните синдроми, свързани с мутации в *SCN4A* гена включват освен вродена парамииотония, също така и натриево-канална миотония. Натриево-каналната миотония се разделя на

флукутираща миотония (MF), перманентна миотония (MP) и повлияваща се от Ацетазоламид миотония (33).

Началото на симптомите при пациенти с натриево-канална миотония обикновено е през първото десетилетие и има по-ниска средна възраст на поява на оплакванията в сравнение с миотонията при хлорните каналопatii (29). Най-често срещан симптом е миотонията. Мускулната скованост на крайниците е по-честа при хлорните каналопatii, а сковаността на лицевата мускулатура е по-честа при натриевите каналопatii. Подобряването на мускулната скованост с повторение на движенията, известно като феномен на загряване, класически се наблюдава и при натриевите и при хлорните каналопatii. Други фактори, които засилват сковаността на мускулите, са: бременност или менструация, калий (главно при натрий-зависимите миотонии), глад и емоционален стрес (17). В допълнение към мускулната скованост, други често срещани симптоми включват слабост, болка и умора. Епизодична мускулна слабост често предизвикана от студ или физическо натоварване може да възникне при мутации в *SCN4A* гена и обикновено продължава секунди до минути, но може да продължи до 2 дни (18).

Детските изяви на недистрофичните миотонии са по-разнообразни от тези при възрастни, особено при деца с миотония, обусловена от мутация в *SCN4A*-гена и включват оплаквания като: миотония на клепачите, двойно или замъглено виждане, страбизъм, стридор или епизоди на диспнея. В допълнение, новородените с натриево-канална миотония са изложени на риск от животозастрашаващи усложнения, дължащи се на тежък neonatal епизодичен ларингоспазм, който обикновено се проявява с хипертония и причинява стридор и апнея (27).

Лекарства, които се използват за терапията на натриево-канална миотонич са: блокери на натриевия канал, антиепилептични средства, антидепресанти, диуретици.

Натриево-каналните миотонии се определят като непрогресиращи заболявания, но при голяма част от пациентите се наблюдава умерено влошаване на симптомите с годините (28).

Калциева каналопатия – хипокалиемична периодична парализа

Генетичната находка, откриваща се при хипокалиемичната периодична парализа е хетерогенна, като 60% от семействата имат миссенс мутация в гена, кодиращ калциевия канал на скелетните мускули (*CaV1.1* кодиран от *CACNA1S* гена) и 20% имат миссенс мутация в *SCN4A* гена, кодиращ *NaV1.4*, а субединица. Всички 12 мутации в гена за *NaV1.4* а субединица и 8 от 9 мутации засягащи функционирането на калциевите канали са миссенс замествания в аргининови остатъци в S4 сегменти от домените на рецептора за напрежение (6).

Две мутации в *CACNA1S* ген, R528H и R1239H, са отговорни за повечето случаи на хипокалиемична периодична парализа. Пациентите, носещи R1239H мутацията, имат по-ранно начало от пациентите с мутация R528H. Пенетрантността обикновено е по-ниска при жените отколкото при мъжете. Началото на заболяването е по-късно при пациенти с мутация в *SCN4A* гена в сравнение с мутация в *CACNA1S* гена (8).

Човешкият калциев канал *CACNL1A3* [дихидропиридинов рецептор] е комплекс, изграден от пет субединици (a1, a2, b, c или d). *CACNA1A* е разположен основно в мембраната на напречните тубули в мускулните клетки. Те участват в провеждането на възбуждане към мембраната на саркоплазмения ретикулум и служат като сензор за напрежение чрез връзката му с рианодиниовия рецептор на саркоплазмения ретикулум, който функционира като канал за освобождаване на калций. Всички промени в мембранный потенциал са свързани с освобождаване на вътреклетъчния калций, позволяващ преходът от възбуждане към мускулна контракция (8).

Клинично се проявява с повтарящи се епизоди на мускулна слабост във връзка с установена ниска концентрация на серумния K^+ ($<3,0$ mM). Пристъпите на слабост при хипокалиемичната периодична парализа често се предизвикват от намаляване нивото на извънклетъчния K^+ , най-често като последица от концентрирано орално натоварване с въглехидрати (което измества глюкозата и K^+ в мускулните клетки) или загуба на K^+ при повръщане и диария. Миотония не се среща при хипокалиемичната периодична парализа.

Продължителността на пристъпите при хипокалиемичната периодична парализа е няколко часа до няколко дни. Най-често епизодичната слабост възниква сутрин след ставане от сън или по време на или след усилено физическо натоварване (33). Началото на пристъпите е обикновено в детството (1-20 години). Някои пациенти имат само един пристъп през живота си, но други пациенти могат да изпитват ежедневно такива, протичащи със силно изразена мускулна слабост, локализирана предимно в мускулатурата на крайниците. Честотата на пристъпите е най-висока между 15 и 35-годишна възраст и намалява след 35-годишна възраст. Очните, булбарните и дихателните мускули обикновено са пощадени. Противно на хиперкалиемичната периодична парализа пристъпите протичат по-тежко, продължават по-дълго, не могат да бъдат предизвикани от прилагане на калий. При хипокалиемичната периодична парализа прилагането на калий облекчава симптомите. В зависимост от мутацията може да се наблюдава бавна прогресия на заболяването и постепенно да се развие постоянна проксимална слабост, срещана при приблизително 25% от пациентите в хода на протичане на заболяването. При отделни пациенти заболяването може да доведе до постоянна мускулна слабост и тежко мускулно увреждане. Слабостта засяга предимно долните крайници и трябва да бъде разграничена от обратимата слабост в междупристъпния период. Някои хора изпитват подостра слабост между пристъпите, която може да отшуми при прилагане на калий или Ацетазоламид. Тежестта на слабостта и миотонията намаляват с възрастта (8).

Стойността на серумния калий обикновено е понижена по време на пристъпа, но може да е нормална в отделни случаи. Няма корелация между нивото на калий и тежест на слабостта (26). Креатинкиназата се повишава по време на пристъпа (11).

При мускулна биопсия може да се наблюдават централни вакуоли, повишена вариация в размера на мускулните влакна, тубулни агрегати наблюдавани при светлинна микроскопия и други (25).

При електрокардиография може да се наблюдава синусова брадикардия или данни за хипокалиемия като например депресия на ST-сегмента (8).

При ЕМГ скоростта на провеждане на мускулните влакна е намалена между пристъпите (8).

Терапия: орален прием на калиеви препарати е за предпочитане пред интравенозното приложение. Карбоанхидразните инхибитори, по-специално Дихлорфенамид или Ацетазоламид, многократно са доказали своята ефективност. Има обаче и доклади, които показват, че Ацетазоламидът влошава пристъпите, тъй като потенцира усвояването на калий в мускулните клетки, особено при пациенти със захарен диабет (11). За предотвратяване появата на пристъпите се спазва диета с ниско съдържание на натрий и въглехидрати, но богата на калий храна (8).

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 nevromuskulni zaboliavania. Bulgarska neurologia, 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 nevromuskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, dopulnenie, 1, 9-70].
3. Borg, K., Hovmoller, M., Larsson, L., Edstrom, L. Paramyotonia congenita (Eulenburg): clinical, neurophysiological and muscle biopsy observations in a Swedish family. Acta Neurol Scand, 1993, 87, 7-42.
4. Bradley, W.G., Taylor, R., Rice, D.R. et al. Progressive myopathy in hyperkalemic periodic paralysis. Arch Neurol, 1990, 47, 1013.
5. Calhoun, J.D., Isom, L.L. The role of non-pore-forming beta subunits in physiology and pathophysiology of voltage-gated sodium channels. Handb Exp Pharmacol, 2014, 221, 51-89.
6. Cannon, S. Sodium Channelopathies of Skeletal Muscle, 2018, 246, 309-330.
7. Davies, N.P., Eunson, L.H., Gregory, R.P., Mills, K.R., Morrison, P.J., Hanna, M.G. Clinical, electrophysiological, and molecular genetic studies in a new family with paramyotonia congenita. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68, 504-507.
8. Finsterer, J. Primary periodic paralyses, 2008, 3, 145-158.
9. Fontaine, B., Khurana, T.S., Hoffman, E.P. et al. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α -subunit gene. Science, 1990, 250, 1000-1002.
10. Heatwole, C.R., Statland, J.M., Logigian, E.L. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. Muscle Nerve, 2013, 47, 632-648.
11. Ikeda, K., Iwasaki, Y., Kinoshita, M. et al. Acetazolamide-induced muscle weakness in hypokalemic periodic paralysis. Intern Med, 2002, 41, 743-745.
12. Isom, L.L., De Jongh, K.S., Patton, D.E., Reber, B.F., Offord, J., Charbonneau, H., Walsh, K., Goldin, A.L., Catterall, W.A. Primary structure and functional expression of the beta 1 subunit of the rat brain sodium channel. Science, 1992, 256, 839-842.
13. Jurkat-Rott, K., Lehmann-Horn, F. Hyperkalemic periodic paralysis. Gene reviews, 2005.
14. Jurkat-Rott, K., Lehmann-Horn, F., Elbaz, A. et al. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. Hum Mol Genet, 1994, 3, 1415-1419.
15. Lehmann-Horn, F., Jurkat-Rott, K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. Physiol Rev, 1999, 79, 1317-1372.
16. Lehmann-Horn, F., Rudel, R., Ricker, K. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. Neuromuscul Disord, 1993, 3, 161-8.
17. Matthews, E., Tan, S.V., Fialho, D. et al. What causes paramyotonia in the United Kingdom? Common and new SCN4A mutations revealed. Neurology, 2008, 70, 50-53.
18. Phillips, L., Trivedi, J.R. Skeletal muscle channelopathies. Neurotherapeutics, 2018, 15, 954-965.
19. Ptacek, L.J., George, A.Jr., Barchi, R.L. et al. Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita. Neuron, 1992, 8, 891-897.
20. Ptacek, L.J., George, A.Jr., Griggs, R.C. et al. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. Cell, 1991, 67, 1021-1027.
21. Ricker, K., Camacho, L.M., Grafe, P., Lehmann-Horn, F., Rudel, R. Adynamia episodica hereditaria: what causes the weakness? Muscle Nerve, 1989, 12, 883-891.
22. Riggs, J.E., Griggs, R.C., Moxley, R.T. Acetazolamide-induced weakness in paramyotonia congenita. Ann Intern Med, 1977, 86, 169-173.
23. Sahin, I., Erdem, H., Tan, H., Tatar, A. Becker's myotonia: novel mutations and clinical variability in patients born to consanguineous parents, 2018, 4, 567-572.
24. Samaha, F.J. Von Eulenburgs paramyotonia. A clinical study of restricted myotonia and episodic paralysis successfully controlled by chlorothiazide. Trans Am Neurol Assoc, 1964, 89, 87-91.
25. Sternberg, D., Maisonneuve, T., Jurkat-Rott, K. et al. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. Brain, 2001, 124, 1091-

- 1099.
26. Sternberg, D., Tabti, N., Hainque, B., Fontaine, B. Hypokalemic periodic paralysis. Gene reviews, 2006.
 27. Stunnenberg, B.C., LoRusso, S., Arnold, W.D., Barohn, R.J., Cannon, S.C., Fontaine, B., Griggs, R.C., Hanna, M.G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V.A., Trivedi, J.R., van Engelen, B.M., Vicart, S., Statland, J.M. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle Nerve, 2020, 4, 430-444.
 28. Trip, J., Drost, G., Ginjaar, H.B., et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80, 647-652.
 29. Trivedi, J.R., Bundy, B., Statland, J., et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. Brain, 2013, 136, 2189-2200.
 30. Trimmer, J.S., Cooperman, S.S., Tomiko, S.A., Zhou, J., Crean, S.M., Boyle, M.B., Kallen, R.G., Sheng, Z., Barchi, R.L., Sigworth, F.J., Goodman, R.H., Agnew, W.S., Mandel, G. Primary structure and functional expression of a mammalian skeletal muscle sodium channel. Neuron, 1989, 3, 33-49.
 31. Tyler, F.H., Stephens, F.E., Gunn, F.D., Perkoff, G.T. Studies in disorders of muscle. VII. Clinical manifestations and inheritance of a type of periodic paralysis without hypopotassemia. J Clin Invest, 1951, 30, 492-502.
 32. Tawil, R., Venenace, S.L. Andersen-Tawil syndrome. Gene reviews, 2007.
 33. Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B., Meola, G. Human skeletal muscle sodium channelopathies, 2005, 4, 194-202.

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

ХЛОРНИ 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

SCELETAL MUSCLE CHLORIDE 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

Congenital myotonia is caused by mutations in the *CLCN1* gene, encoding the skeletal muscle chloride channel CIC-1. (7q35). Myotonia congenita may be inherited as either an autosomal-dominant (Thomsen Disease) or recessive trait (recessive generalized myotonia or Becker myotonia). Myotonia congenita is usually evident during early childhood. This disorder is clinically presented by a myotonic phenomenon – abnormal delay in muscle relaxation following voluntary forceful contraction. Affected individuals describe muscular stiffness upon initiating movement. The stiffness remits with several repetitions of the same movement, giving rise to the so-called warm-up phenomenon. Some patients have significant transient weakness after rest, more pronounced in the upper extremities. In most cases generalized myotonia is accompanied by moderate to pronounced muscular hypertrophy that presumably develops because of chronically increased muscle activity.

KEY WORDS: *CLCN1*-gene, myotonia, myotonic phenomenon.

РЕЗЮМЕ

Вродената миотония е заболяване, клинично характеризиращо се с нарушена релаксация след силна мускулна контракция (миотония). Дължи се на мутации в *CLCN1*-гена, кодиращ

хлорни канали в мускулните клетки (7q35). В зависимост от начина на унаследяване различаваме автозомно доминантната (АД) конгенитална миотония (КМ) тип Thomsen и автозомно рецесивната (АР) миотония тип Becker. Началото на клиничните прояви е обикновено в първото десетилетие. Клинично се характеризира със стегнатост на мускулатурата след покой, подбръзваща се след продължителни упражнения. При някои пациенти е налице значителна преходна слабост след почивка, по-силно изразена за горните крайници. При голям брой от пациентите е налице псевдоатлетичен хабитус, резултат от непрекъснатата активация на скелетната мускулатура.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *CLCN1*-ген, миотония, миотоничен феномен.

ИСТОРИЯ

Терминът вродена миотония (ВМ) е въведен за първи път през 1876 г. от АсМус Юлиус Томас Томсен (1815-1896). Той формулирал първото окончателно описание на миотония конгенитална – заболяване, диагностицирано при самия него и при пет поколения от фамилия му (14).

През 1886 г. Ерб публикува първата монография на тема вродена миотония.

Вейнарови за първи път обсъжда наличие на рецесивна форма на миотония конгенитална през 1930 г. (15).

През 1959 г., Петер Бекер, немски невролог с основен принос в класифицирането на мускулните дистрофии, описва мускулна дистрофия тип Бекер и автозомно-рецесивна миотония на Бекер. Той осъществява мащабно проучване, доказващо наличието на рецесивна форма на миотония конгенитална (26).

Първите мутации в *CLCN1* гена доказващи наличието на автозомно-рецесивна и автозомно-доминантна вродена миотония са установени през 1992 и 1993 г. (6).

В България: С. Тинчева и съавтори през 2016 г. докладват първите случаи на вродена миотония тип Бекер, установени в резултат на молекулярно-генетично изследване на 6 семейства, насочени за секвениране на *CLCN1* гена. Едно от семействата е с българо-турски произход. Открити са три мутации – нонсенс (p.Arg894*), сплайсинг (c.1471+1G>A), миссенс (p.Val273Met; p.Tyr524Cys), причиняващи заболяването. Открити са два ендемични региона – един в югозападната част на България и втори в северозападната част (23).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Честотата на заболяването е 1 на 100 000 души в световен мащаб. По-висока честота от 7,3 или 9,0 на 100 000 се наблюдава в Северна Финландия и съответно в Северна Норвегия. Вариантите на *CLCN1* генетични мутации са обогатени в Северна Финландия, поради ефектите на прародителя и географската изолация. В Северна Норвегия се наблюдава по-голяма степен на генотипна хетерогенност (7).

ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА

Човешкият CIC-1 представлява основният хлорен канал в напречно-набраздената мускулатура. Кодиран е от 23 екзона на *CLCN1* гена, локализиран в хромозома 7q35 и представлява трансмембранен протеин, състоящ се от 988 аминокиселини (тегло около 120 kDa), обикновено разделени на аминок (N)-терминална трансмембранна част (до около 590 аминокиселини) и карбоксилна (C)-терминална цитоплазматична част (13). Протеинът функционира като хомодимер – всеки мономер съдържа 18 α -спирали, 16 от които трансмембранни. C-терминалният край е локализиран в цитоплазматичната страна на мембраната и е сравнително дълъг – съдържа два идентични цистатионин синтазни домена, също важни за ролята на канала. Загуба на функцията на протеина CIC-1 причинява свръхвъзбуждане на клетъчната мембрана – водеща до възникване на миотоничен феномен (5).

КЛАСИФИКАЦИЯ

Хлорните каналопатии, обусловени от мутации, водещи до намалена експресия на *CLCN1* гена, се разделят на автозомно-доминантна – болест на Томсен и автозомно-рецесивна – миотония на Бекер в зависимост от типа на унаследяване (7).

Подтипове

Вродената миотония е рядко заболяване и показва висока степен на генетично обусловена хетерогенност. Установени са редица мутации в *CLCN1* гена, причиняващи развитието на вродена миотония: нонсенс, делеции, дупликации. До този момент са идентифицирани над 200 патогенни варианта в *CLCN1* гена (7).

Основният белег при вродените миотонии е наличието на затруднена мускулна релаксация, наблюдавана след силно мускулно съкращение – акционен миотоничен феномен (мио – от гръцки: мускул; тонус – от латински: напрежение). Миотония може да се наблюдава и след перкусия (за първи път описано от Erb) – перкусионен миотоничен феномен (21). В някои случаи миотонията не се наблюдава в началото на движението, а след двукратно повторение на едно и също действие (забавена миотония) (6). Фенотипният спектър на вродените миотонии варира от лека миотония, очевидна само при клиничен преглед до тежка и инвалидизираща миотония с преходна слабост и миопатия (11). Мускулната хипертрофия, водеща до атлетичен хабитус е характерна черта предимно за генерализираната миотония на Бекер, възникваща вероятно поради неволевата продължителна контракция на скелетните мускули. Мускулна атрофия, пре-

ходна или в някои случаи постоянна мускулна слабост са често срещани симптоми (11). При някои от пациентите са налице контрактури и миотония на дъвкателната мускулатура. Част от пациентите развиват прогресивна сколиоза, изискваща хирургическа корекция (21). За разлика от миотоничната дистрофия тип 1 и 2, които са мултисистемни заболявания с прогресивно мускулно увреждане, при недистрофичните вродени миотонии липсва прогресивно мускулно увреждане и пациентите обикновено са с нормална продължителност на живота. Ключови симптоми, докладвани от пациентите при недистрофичните миотонии са: мускулна скованост или крампи, слабост, умора и болка. Възприятието за качеството на живот е особено повлияно от наличието на болка и умора и е по-лошо в сравнение със здравата популация, което оправдава фармакологично лечение (21).

Автозомно-доминантна миотония на Томсен

Болестта на Томсен е причинена най-често от хетерозиготни миссенс мутации. Известни изключения са нонсенс мутации като R894X и E193X или мутации със смяна в рамката на четене (9). Сред докладваните мутации, свързани с болестта на Томсен в Северна Америка, G230E е най-често срещана (7). Исторически интересна е миссенс мутацията P480L, тъй като се среща в разширеното родословие на Юлиус Томас Томсен, който първоначално описва синдрома (20). По-голямата част от вариантите на болестта на Томсен са резултат от миссенс мутации, основно локализиран в екзон 8, който кодира област на взаимодействие между CIC-1 мономерите. Повечето мутации, причиняващи миотония, са уникални за отделните семейства или представляват изолирани случаи (6). Вродената миотония на Томсен се характеризира с мускулна скованост, засягаща всички набраздени мускулни групи, включително външните очни мускули, мускулите на лицето и езика. Има малко данни за автозомно-доминантната миотония на Томсен, тъй като автозомно-рецесивната миотония на Бекер е около 10 пъти по-често срещана. Генотип – фенотипните корелации варират, като са установени и междинните форми между фенотиповете на Томсен и Бекер (8).

Обикновено започва в ранна детска възраст и клинично се характеризира с миотония, забавена релаксация на скелетната мускулатура, настъпваща след силна мускулна контракция и след продължителен период на почивка (например при ставане от стол/легло или в началото при ходене или бягане) и се подобрява при многократно съкращаване на скелетните мускули, така нареченият „феномен на загряване“ (warm up феномен). Обратно – при вродена парамитония (натриева каналопатия) симптомите обикновено се влошават с всяка последваща контракция на скелетните мускули. Миотония, повлияваща се от ниска температура на околната среда, от нивото на серумния калий и съпроводена от мигалгия често се среща при натриевите каналопатии и по-рядко при хлорните каналопатии. Тези клинични характеристики могат да бъдат полезни при насочване за потвърдителни генетични изследвания. Миотония на клепачите може да присъства както при хлорните, така и при натриевите каналопатии (7). Първият симптом на вродена миотония на Томсен може да бъде забавено отпускане на клепачите след силното им затваряне, след кихане или по време на плач (25). При кърмачето може да е налице необичайно развита мускулатура на крайниците, но явната мускулна хипертрофия в ранна детска възраст е рядка. Често болестта на Томсен не се разпознава до късно детство, когато детето изглежда тромаво и има затруднения с движенията след почивка. Мускулите са сковани, особено на краката, при изправяне от седнало положение и по време на изкачване на стълби. Болестта на Томсен може да варира по те-

жест от лека до умерена, като тежките случаи са редки. Продължителността на живота е нормална и засегнатите индивиди могат да водят задоволителен начин на живот. Няма прогресия на симптомите във времето. Наблюдават се изразени интрафамилни различия по отношение на възрастта на поява на заболяването, на засегнатите мускулни групи и тежестта на заболяването. При някои пациенти липсват клинични оплаквания, а са налице единствено електромиографски данни за миотонични феномени – така наречената латентна миотония (6).

Автозомно-рецесивна миотония на Бекер

При вродената миотония на Бекер се открива почти пълния спектър от различните видове мутации, причиняващи развитието на заболяването. Най-често установяваните мутации са миссенс F413C и 14-bp делеция, водеща до изместване в рамката на четене (6).

Генерализираната миотония тип Бекер се проявява на възраст между 4 и 12 години и има тенденция да бъде с по-тежка клинична изјава от доминиращия тип (17). Възможно е появата на оплакванията макар и рядко да започне от раждането, от ранна детска възраст или след 12-годишна възраст. В някои редки случаи, началото на симптоми настъпва след 40-годишна възраст. Миотонията обикновено засяга мускулите на крайниците, но често засяга езика и дъвкателната мускулатура. По правило първоначално се открива в долните крайници (15). Заболяването се характеризира с умерена до тежка миотония, умерена мускулна хипертрофия, отслабени сухожилни рефлекс, преходна слабост, придружаваща миотонията, или дори постоянна слабост и атрофия на мускулите на предмишницата и на шията (17). Мускулна хипертрофия на бедрата, прасците, раменете и глутеуса се наблюдава често при пациенти от мъжки пол. (При жените рядко се среща мускулна хипертрофия.) Необичайна твърдост на мускулатурата и ограничената дорзифлексия на китката са доста чести признаци на автозомно-рецесивната форма на вродена миотония, възникващи съответно в 54% и 84% от изследваните случаи (15). Преходна слабост се проявява внезапно и засяга мускулите, участващи в съответната задача, довеждащо до изпускане на предмет или дори до нарушен постурален контрол. Въпреки че миотонията обикновено не е свързана с болка, е възможно наличието на болезнени мускулни крампи или миалгия, особено по време на почивка след интензивни упражнения (6).

ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ВРОДЕНИТЕ МИОТОНИИ, ВСЛ. ХЛОРНИ КАНАЛОПАТИИ

Диагностицирането на вродена миотония изисква първоначално да се разпознаят характерните клинични симптоми. Фамилната анамнеза за миотония е полезна за разграничаване на болестта на Томсен от миотония тип Бекер в някои случаи, но не винаги. Истински автозомно-доминантният модел на унаследяване изключва диагнозата миотония тип Бекер, но липсата на миотония при родителите е с по-малка информативна стойност, тъй като заболяването може да се дължи на възникнала *de novo* мутация (6).

За установяване на наличие или отсъствие на перкуссионен миотоничен феномен се осъществява удар върху тенара или бедрото, което води до формиране на ясно забележима вдлъбнатина (перкуссионна миотония). Липсата на тази характерна реакция обаче не изключва диагнозата, поради значителни вариации във фенотипното представяне (ден за ден, между индивиди, засегнати мускули и т.н.) (6).

Обективни доказателства за миотония могат да бъдат установени с иглена електромиография. Миотонията се

характеризира с повишена инсерционна активност и продължителни високочестотни разряди. Звуковата обратна връзка на миотонията по време на електромиографията е безпогрешна, наподобяваща звука, произведен от перка на пикиращи бомбардировачи. Продължителността на повтарящите се разряди корелира добре със забавената мускулна релаксация и представлява електрофизиологичният отличителен белег на заболяването (16).

При мускулни биопсии може да се видят не само леки, неспецифични отклонения или никаква патология, но в някои случаи се установява липса на тип 2B влакна, което е докладвано при хлорните каналопатии (17).

Креатинфосфокиназата (КФК) при недистрофичните миотонии обикновено може да варира от нормална до умерено повишена (1–3 × над нормата), но много високите стойности налагат провеждане на изследвания в насока откриване на други причини за мускулно увреждане (21).

Диференциална диагноза: миотонията е находка при много заболявания, което води до диагностични затруднения. Наблюдава се при вродената парамитония, при влошаваща се от калий миотония, при миотонична дистрофия тип 1 – Болест на Щайнерт и тип 2 – проксимална миотонична миопатия (7).

Болестта на Томсен и другите недистрофични миотонии се различават от миотоничната дистрофия, поради липсата на системни характеристики и постоянна мускулна слабост. При болест на Щайнерт се наблюдават допълнителни системни оплаквания, включващи: челно оплешивяване, птоза, темпорална атрофия, сърдечни аритмии, дихателна слабост, ранна катаракта, стомашно-чревна или когнитивна дисфункция и прогресивна мускулна слабост (12). Въпреки това, в някои случаи, особено при миотонична дистрофия тип 2, други системни характеристики може да отсъстват, а слабостта на скелетните мускули може да е дискретна или да отсъства. В тази ситуация би следвало да се направи биопсия на скелетната мускулатура за идентифициране на дистрофични промени и други специфични хистопатологични характеристики (7).

ЛЕЧЕНИЕ НА ВРОДЕНИТЕ МИОТОНИИ

За вродените миотонии е налична симптоматична терапия, която се прилага предимно при тежките случаи. Няма генна терапия за заболяването. Следователно резултатът от генетичния тест не е от съществено значение за провежданото лечение. Терапията с най-добър документиран резултат е с Мексилетин (12).

Мексилетин – антиаритмично средство от клас IB, което въздейства на бързото инактивиране на натриевите канали. В момента има най-много доказателства за ефективността му при лечението на недистрофичните миотонии (21). Две независими, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показват, че Мексилетинът е ефективен за намаляване на миотонията (22). В допълнение към Мексилетин, Ламотрижин също е ефективен за намаляване на докладваните от пациентите оплаквания от мускулна стегнатост и за подобряване качеството им на живот, което също е установено в едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (3). Единственото широкомащабно плацебо-контролирано клинично изпитване, отчитащо ползите на Мексилетин, не прави разлика при повлияване на миотонията между хлорните и натриевите каналопатии (19).

Други лекарства, които се използват за терапията на вродените миотонии са: блокери на натриевия канал, антиепилептични средства, антидепресанти, диуретици и Таурин, които не са били подкрепени от достатъчно качествени клинични изпитвания за оценка на ефикасност или безопасност (24).

Общите анестетици трябва да се прилагат с повишено внимание, при пациенти с вродени миотонии, особено на деполяризиращи мускулни релаксанти като Суксаметоний, поради повишен риск от възникване на малигнена хипертермия и генерализирани мускулни спазми, затрудняващи интубацията (18). Възможно е пренатално изследване при CLCN1 мутации, но не е обичайно, поради сравнително лекия фенотип на заболяването и добрата прогноза (7).

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 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. Andersen, G., Hedermann, G., Witting, N., Duno, M., Andersen, H., Vissing, J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. Brain, 2017, 140, 2295-2305.
4. Arendt, C., Zierz, S. On the Conceptual History of Myotonia Congenita: The Contributions of Julius Thomsen and Adolph Seeligmüller, 2022, 9, 406-415.
5. Cannon, S. Sodium Channelopathies of Skeletal Muscle, 2018, 246, 309-330.
6. Christoph, L., Alfred, L., George, Jr. Myotonia congenita, 2008, 63, 25-55.
7. Coote, D., Davis, M., Cabrera, M., Needham, M., Laing, N., Nowak, K. Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen Disease), 2018, 7, 1072-1077.
8. Dereveniciu, A., Abicht, A., Hamza, S., Roth, C., Ferbert, A. Thomsen myotonia--A 4-generation family with a new mutation and a mild phenotype, 2016, 4, 653-654.
9. George, A.L., Jr., Crackower, M.A., Abdalla, J.A., Hudson, A.J., Ebers, G.C. Molecular basis of Thomsen's disease (autosomal dominant myotonia congenita). Nat. Genet, 1993, 3, 305-310.
10. George, A.L., Jr., Sloan-Brown, K., Fenichel, G.M., Mitchell, G.A., Spiegel, R., Pascuzzi, R. M. Nonsense and missense mutations of the muscle chloride channel gene in patients with myotonia congenita. Hum. Mol. Genet, 1994, 3, 2071-2072.
11. Gurgel-Giannetti, J., Senkevics, A., Zilbersztajn-Gotlieb, D., Yamamoto, L., Muniz, V., Pavanello, R., Oliveira, A., Zatz, M., Vainzof, M. Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the CLCN1 gene associated with a mild phenotype, 2012, 2, 279-283.
12. Heatwole, C.R., Statland, J.M., Logigian, E.L. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. Muscle Nerve, 2013, 47, 632-648.
13. Jeng, C., Fu, S., You, C., Peng, Y., Hsiao, C., Chen, T., Tang, C. Defective Gating and Proteostasis of Human ClC-1 Chloride Channel: Molecular Pathophysiology of Myotonia Congenita, 2020, 11, 11-76.
14. Johnson, J. Thomsen and myotonia congenita, 1968, 2, 190-194.
15. Kuhn, E., Fiehn, W., Seiler, D., Schröder, J.M. The autosomal recessive (Becker) form of myotonia congenita, 1979, 2, 109-117.
16. Manousakis, G., Al-Lozi, M., Miller, T.M. AANEM Monogr: Differential diagnosis of myotonic disorders, 2012.
17. Nojszewska, M., Lusakowska, A., Gawel, M., Sierdzinski, J., Sulek, A., Krysa, W., Elert-Dobkowska, E., Seroka, A., Kaminska, A., Kostera-Pruszycki, A. The needle EMG findings in myotonia congenita, 2019, 49, 102-362.
18. Parness, J., Bandschapp, O., Girard, T. The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. Anesth Analg, 2009, 109, 1054-1064.
19. Statland, J.M., Bundy, B.N., Wang, Y. et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. Jama, 2012, 308, 1357-1365.
20. Steinmeyer, K., Lorenz, C., Pusch, M., Koch, M.C., Jentsch, T. J. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). EMBO J., 1994, 13, 737-743.
21. Stunnenberg, B.C., LoRusso, S., Arnold, W.D., Barohn, R.J., Cannon, S.C., Fontaine, B., Griggs, R.C., Hanna, M.G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V.A., Trivedi, J.R., van Engelen, B.G.M., Vicart, S., Statland, J.M. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle Nerve, 2020, 4, 430-444.
22. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Deenen JCW, et al. Prevalence and mutation spectrum of skeletal muscle channelopathies in the Netherlands. Neuromuscul Disord. 2018, 28, 402-407.
23. Tincheva, S., Georgieva, B., Todorov, T., Savov, A., Tsaneva, S., Litvinenko, I., Mitev, V., Todorova, A. Myotonia congenita type Becker in Bulgaria: First genetically proven cases and mutation screening of two presumable endemic regions, 2016, 10, 675-680.
24. Trip, J., Drost, G., van Engelen, B.G., Faber, C.G. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev, 2006; 1, Cd004762.
25. Wakeman, B., Babu, D., Tarleton, J., Macdonald, I. M. Extraocular muscle hypertrophy in myotonia congenita. J. AAPOS, 2008, 12, 294-296.
26. Zeidman, L., Kondziella, D. Peter Becker and his Nazi past: the man behind Becker muscular dystrophy and Becker myotonia, 2014, 4, 514-519.

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

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО СЪС SPINRAZA (NUSINERSEN) ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ (СМА) НАД 18 Г.

Т. Чамова¹, Т. Ангелов¹, Т. Тодоров², К. Чобанов¹, Т. Димитрова¹, М. Танчева¹, Р. Ковачева¹,
А. Тодорова^{2,3}, И. Търнев^{1,4}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

² Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“, София

³ Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴ Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

TREATMENT EFFECT OF SPINRAZA (NUSINERSEN) IN ADULT PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY

T. Chamova¹, T. Angelov¹, T. Todorov², K. Chobanov¹,
T. Dimitrova¹, M. Tantcheva¹, R. Kovacheva¹,
A. Todorova^{2,3}, I. Tournev^{1,4}

¹ Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

² Genetic and Medico-Diagnostic Laboratory „Genica“, Sofia

³ Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Sofia

⁴ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University,
Sofia

ABSTRACT

Background: 5q spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic neurodegenerative disease caused by a homozygous deletion or mutation in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene, affecting the lower motor neurons. Nusinersen, an antisense oligonucleotide, was approved for the treatment of SMA after having been shown to improve survival and motor function in infants and children in two randomized placebo-controlled clinical trials as well as in adult patients in real-world studies.

Aim: The aim was to assess the safety and efficacy of nusinersen in Bulgarian adult 5q spinal muscular atrophy (SMA) patients.

Methods: Patients older than 18 years and followed for at least 4 months with several motor scales (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE; Revised Upper Limb Module, RULM and 6 Minutes walking test) were included. The safety profile was assessed as well.

Results: Seventeen SMA patients, treated with nusinersen were included. Twelve patients showed a significant improvement of 2 points in RULM after 4 months, while eleven had improvement in HFMSE. On 6MWT 9 affected walked a longer distance, ranging between 14 and 98 m. The rest of the patients remained stabilized during the follow up period. No serious adverse events were reported in our cohort during the follow up period.

Conclusions: Nusinersen treatment is associated with either improvement or stabilization in adult SMA patients.

KEY WORDS: spinal muscular atrophy, Nusinersen, motor scales

РЕЗЮМЕ

Введение: 5q спиналната мускулна атрофия (СМА) е генетично невродегенеративно заболяване, обусловено от хомозиготна делеция или други мутации в survival motor neuron 1

(SMN1) гена, характеризиращо се със засягане на периферния двигателен неврон. Nusinersen, е антисенс олигонуклеотид, порвата терапия, одобрена за лечение на СМА след доказано подобрене в преживяемостта и моторните функции при деца и в изследвания от реалната клинична практика при възрастни.

Цел: Целта на настоящото изследване е да се оцени ефективността и безопасността при лечението с nusinersen на български пациенти над 18 г. със СМА.

Методи: Седемнадесет пациента със СМА над 18 г., преминали натоварващия период на лечение са оценени със следните скали: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE; Revised Upper Limb Module, RULM и 6 Minutes walking test). Профилът на безопасност е оценен при тези болни.

Резултати: Дванадесет пациента демонстрират значимо подобрене с 2 или повече точки по отношение на RULM, а 11 са с подобрене по HFMSE. От 11 болни със запазена самостоятелна походка 9 демонстрират по-голямо разстояние по отношение на 6MWT. Останалите пациенти показват стабилизация по отношение на моторните функции за периода на проследяване. Не са наблюдавани сериозни нежелани лекарствени реакции.

Заклучение: Лечението с Nusinersen води до стабилизиране или подобрене на моторните функции при българските пациенти над 18 г.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: спинална мускулна атрофия, Nusinersen, моторни функции

ВЪВЕДЕНИЕ:

Спиналната мускулна атрофия е едно от най-честите моногенни невродегенеративни заболявания с болестност между 1:6,000 и 1:10,000 при новородени (8, 13). То е обусловено от хомозиготна делеция в SMN1-гена, локализиран върху 5q хромозома, която води до намалени количества на survivor motor neuron протеина (6, 7).

Пациентите със СМА имат разнообразна клинична картина, като класическият фенотип включва симетрична проксимална мускулна слабост, съчетана с аксиална, дихателна и булбарна слабост, поради дегенерация на алфа-мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък и моторните ядра на черепномозъчните нерви (9, 12).

СМА представлява клиничен континуум, разделен на 4 форми на базата на постигнатите двигателни умения. При СМА тип I началото е в неонаталния период, като пациентите не достигат самостоятелен седеж, леталният изход настъпва в рамките на първите 18 мес. от живота. При СМА тип II болните могат да седят самостоятелно, но не прохождат, а при тип III прохождат, но впоследствие развиват мускулна слабост. При тип IV клиничните прояви започват в юношеската или зрялата възраст (14).

В последните 10 г. откриването на SMN гена стана основа

за разработването на различни терапевтични стратегии за лечение на болните със СМА чрез следните механизми (1):

Повишаването на нивата на SMN протеина може да се постигне по два начина:

- Реекспресия на SMN1

Възстановяването на експресията на SMN1, може да се постигне чрез въвеждане в организма на адено-асоциирани вирусни (AAV9) вектори, кодиращи пълноверижан SMN протеин (3).

- Промяна в сплайсинга на SMN2, така че да включи екзон 7.

Тук се използват две терапевтични стратегии. При едната чрез антисенс олигонуклеотиди се модифицира сплайсинга на SMN2 пре-иРНК, за да се повишат нивата на SMN-протеина, докато при втората стратегия чрез малка молекула се въздейства директно върху сплайсозомата, за да се включи екзон 7.

Nusinersen е първата одобрена терапия за лечение на СМА, antisense oligonucleotide (ASO), който се прилага интратекално и повишава нивата на SMN протеина. В клинични проучвания nusinersen е доказал своя ефект за подобряване на моторните функции при деца със СМА (2, 10). Впоследствие ефикасността е доказана и при възрастни пациенти със СМА (5, 15, 18, 19, 20).

В метаанализ за оценка на ефективността на nusinersen при пациенти над 12 г. от 12 проучвания, включващи 428 пациента със СМА (4) статистическо значимо подобрене се установява при Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) и Revised Upper Limb Module (RULM), като това подобрене е налице по-рано при групите с по-лек фенотип – СМА тип 3 и 4. Тестът за 6-минутно ходене (6MWT) и тестовите за функционално изследване на дишането показват стабилизиране във времето (4).

Профилът на безопасност е добър, като основни нежелани събития, наблюдавани по време на терапията са: поспункционно главоболие и болки в лумбалната област (16). След 12-месечно приложение не е установено повишаване на ликворния лактат и левкоцитите, докато белтъкът се е повишил средно 2.9 mg/dL. Не е установена редукция на тромбоцитите, чернодробна или бъбречна токсичност (16).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

В изследването за включени 17 пациенти с генетично доказана СМА над 18 г., при които се провежда интратекална терапия с Nusinersen, като са преминали натоварващия период с четири приложения в първите 2 месеца.

Ефектът от лечението по отношение на моторните функции е оценен чрез използването на следните скали:

- Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE) и модифициран вариант MHFMS)
- Revised Upper Limb Module (RULM)
- Тест за 6-минутно ходене (6MWT)

Профилът на безопасност е проследен по отношение на субективните оплаквания на болните, така и по отношение на промените в пълната кръвна картина (ПМК) и биохимичните параметри, оценяващи бъбречната и чернодробната функции.

РЕЗУЛТАТИ:

Всички пациенти със СМА тип 3 с хомозиготна делеция на екзони 7 и 8 от SMN1 гена. При всички са налице по 4 копия на SMN2. Средната възраст на започване на терапията в нашата група е 37.41 г. (SD 15.0), варираща от 15 до 68 г.

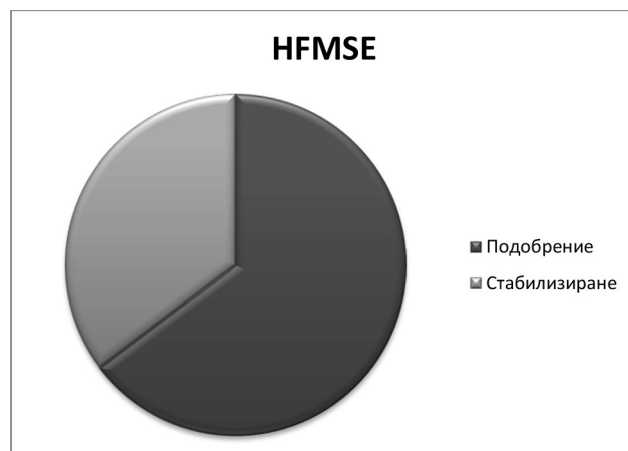
При 11 болни самостоятелната походка е съхранена, а останалите 6 са с невъзможна такава. Всички, включени в изследването, са преминали натоварващия период от 4 приложения, като спрямо броя на приложените Nusinersen, пациентите са разпределени по следния начин:

- 1 болен със 12 приложения

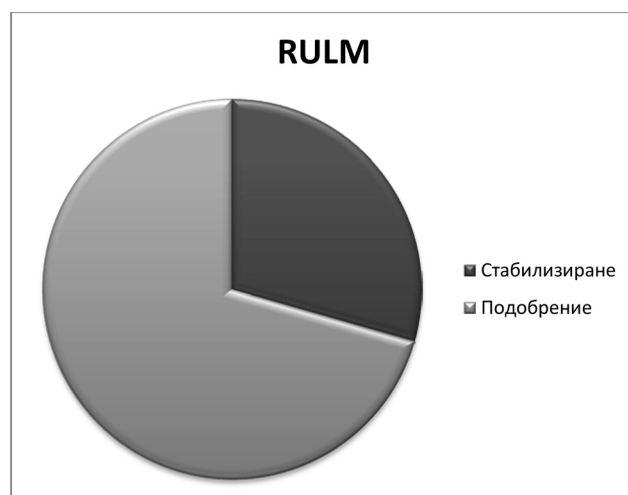
- 10 – със 6 приложения

- 5 – с 5 приложения

По отношение на HFMSE след четвъртата апликация подобрене е наблюдавано при 11, а стабилизиране при 6 пациента (фигура 1). Силата в горните крайници, оценена чрез RULM, се е подобрила при 12, а се е стабилизирила при 5 (фигура 2).

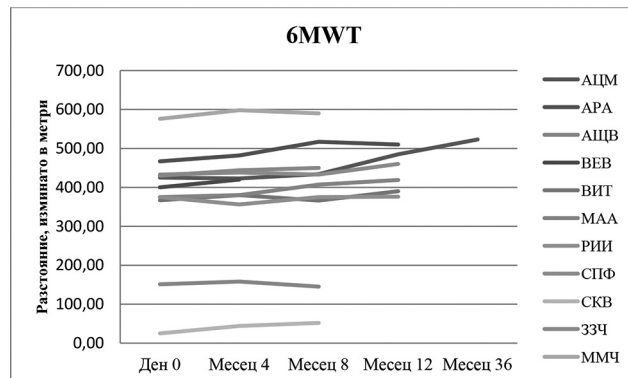


Фигура 1. Промяна на HFMSE след 4 апликация на Nusinersen при пациенти със СМА над 18 г.



Фигура 2. Промяна на RULM след 4 апликация на Nusinersen при пациенти със СМА над 18 г.

По отношение на теста със 6 минутно ходене при 9 има увеличение на изминатото разстояние средно с 33.9 (SD 24.8), с вариация между 14 и 98 м., а при двама има стабилизиране (фигура 3)



Фигура 3. Резултати от проследяване на 6MWT при възрастните пациенти, лекувани със Spinraza.

При 11 от пациентите са установени 33 нежелани лекарствени реакции, проявяващи се като постпункционно главоболие – 23 и болки в мясното на апликация. Не са наблюдавани промени в параметрите на ПМК, чернодробните или бъбречните показатели.

ОБСЪЖДАНЕ:

Представеното проучване за ефекта от терапията с Nusinersen при пациенти със СМА тип 3 над 18 г. демонстрира подобрене при около 2/3 от пациентите по отношение на HFMSE и RULM и стабилизиране при 1/3, което е аналогично на резултатите от мета-анализа на Gavrilaki M и съавт. 2022 (4) и от проучването на Hagenacker T и съавт. 2020. Минимално клинично подобрене е налице при 9/11 от болните по отношение на 6MWT. По-значим е резултатът при тези, при които е налице полек клиничен фенотип към момента на започване на терапията, което е установено и при предшествващи проучвания (5). Тези резултати са в противовес с наблюдаваната прогресия на слабостта в исторически кохорти от нелекувани болни (17) и потвърждават, че Nusinersen модифицира естествения ход на заболяването и при болните над 18 г.

Въпреки че някои проучвания от реалната клинична практика свързват наблюдаваното подобрене и с плацебо ефект (11), не е възможно моторните функции да се подобряват във времето само вел. на плацебо ефект (5).

При нашата кохорта от пациенти са спазени и стандартите за грижи, като болните редовно провеждат рехабилитация, което също е от важно значение за клиничния ефект.

Българската кохорта от възрастна пациенти на терапия със Спинраза демонстрират благоприятен профил на безопасност, който не заличава от данните от клиничните проучвания и реалната клинична практика (2, 5, 10, 15, 18, 19, 20).

Заключение: Nusinersen е добра терапевтична атреназива, модифицираща естествения ход на заболяването при пациенти над 18 г. със СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения, 2020, 17, допълнение 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. National consensus Nationalen konsensus за диагностика, lechenie i profilaktika na nasledstvenite nevro-muskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, 1, 9-70]
2. Finkel, R.S., Mercuri, E., Darras, B.T., Connolly, A.M., Kuntz, N.L., Kirschner, J., Chiriboga, C.A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A.M., Bishop, K., Zhong, Z.J., Gheuens, S., Bennett, C.F., Schneider, E., Farwell, W., De Vivo, D.C., Group ES. Nusinersen versus sham control in infantile onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med, 2017, 377, 1723-1732.
3. Foust, K.D., Braun, L., Bevan, A.K., Bevan, A.K., Haidet, A.M., Le, T.T., Morales, P.R., Rich, M.M., Burghes, A.H.M., Kaspar, B.K.. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. Nat Biotechnol, 2010, 28, 3, 271-274.
4. Gavrilaki, M., Moschou, M., Papaliagkas, V., Notas, K., Chatzikyriakou, E., Papagiannopoulos, S., Arnaoutoglou, M., Kimiskidis, V.K. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. Neurotherapeutics, 2022, 19, 2, 464-475.
5. Hagenacker, T., Wurster, C.D., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Weiler, M., Ziegler, A., Kuttler, J., Koch, J.C., Schneider, I., Wunderlich, G., Schloss, N., Lehmann, H.C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Kamm, C., Stolte, B., Pietruck, L., Totzeck, A., Kizina, K., Mönninghoff, C., von

- Velsen, O., Ose, C., Forsting, M., Pechmann, A., Kirschner, J., Ludolph, A.C., Hermann, A., Kleinschnitz, C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol, 2020, 19, 317-325.
6. Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., Clermont, O., Burlet, P., Viollet, L., Benichou, B., Cruaud, C., Millasseau, P., Zeviani, M. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-deleting gene. Cell, 1995, 80, 155-165.
7. Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., Bertrand, S., Clermont, O., Munnich, A., Dreyfuss, G., Melki, J. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat Genet, 1997, 16, 265-269.
8. Lunn, M.R., Wang, C.H. Spinal muscular atrophy. Lancet Lond Engl, 2008, 371, 2120-2133.
9. Mercuri, E., Bertini, E., Iannaccone, S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol, 2012, 11, 443-452.
10. Mercuri, E., Darras, B.T., Chiriboga, C.A., Day, J.W., Campbell, C., Connolly, A.M., Iannaccone, S.T., Kirschner, J., Kuntz, N.L., Saito, K., Shieh, P.B., Tulinius, M., Mazzone, E.S., Montes, J., Bishop, K.M., Yang, Q., Foster, R., Gheuens, S., Bennett, C.F., Farwell, W., Schneider, E., De Vivo, D.C., Finkel, R.S., Group CS. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med, 2018, 378, 625-635.
11. Moshe-Lilie, O., Visser, A., Chahin, N., Ragole, T., Dimitrova, D., Karam, C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: observations from a single center. Neurology, 2020, 95, 4, 413-416.
12. Munsat, T.L., Davies, K.E. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord, 1992, 2, 423-428.
13. Ogino, S., Leonard, D.G.B., Rennert, H., Ewens, W.J., Wilson, R.B. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. Am J Med Genet, 2002, 110, 301-307.
14. Ramdas, S., Servais, L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2020, 21, 3, 307-315.
15. Stolte, B., Totzeck, A., Kizina, K., Bolz, S., Pietruck, L., Mönninghoff, C., Guberina, N., Oldenburg, D., Forsting, M., Kleinschnitz, C., Hagenacker, T. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11, 1756286418803246.
16. Stolte, B., Nonnemacher, M., Kizina, K., Bolz, S., Totzeck, A., Thimm, A., Wagner, B., Deuschl, C., Kleinschnitz, C., Hagenacker, T. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters. J Neurol, 2021, 268, 12, 4667-4679.
17. Wadman, R.I., Wijngaarde, C.A., Stam, M. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. Eur J Neurol, 2018, 25, 512-518.
18. Walter, M.C., Wenninger, S., Thiele, S., Stauber, J., Hiebel, M., Greckl, E., Stahl, K., Pechmann, A., Lochmuller, H., Kirschner, J., Schoser, B. Safety and treatment effects of nusinersen in long-standing adult 5q-SMA type 3 – a prospective observational study. J Neuromuscul Dis, 2019, 6, 453-465.
19. Wurster, C.D., Winter, B., Wollinsky, K., Ludolph, A.C., Uzelac, Z., Witzel, S., Schocke, M., Schneider, R., Kocak, T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. J Neurol, 2019, 266, 183-194.
20. Yeo, C.J.J., Simeone, S.D., Townsend, E.L., Zhang, R.Z., Swoboda, K.J. Prospective cohort study of nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy. J Neuromuscul Dis, 2020, 7, 257-268.

Адрес за кореспонденция:
доц. Теодора Чамова, дмн,
Клиника по Нервни болести,
УМБАЛ „Александровска“,
бул. Св. Георги Софийски I,
е-мейл: teodoratch@abv.bg

ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА МИОТОНИЯ ТИП БЕКЕР

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

PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL MYOTONIA BECKER

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

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Alexandrovska”, Sofia, Bulgaria

² Medical University of Sofia

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

ABSTRACT

Myotonia congenita (MC) is a genetic neuromuscular channelopathy that affects skeletal muscle fibers. It is caused by mutations in the *CLCN1* gene, encoding the skeletal muscle chloride channel ClC-1. (7q35). Myotonia, defined as a delay or failure of relaxation in contracted skeletal muscle, is considered to be the hallmark of the disease and results in prolonged rigidity which is clinically presented in stiffness, cramping and muscle hypertrophy.

Purpose: To present phenotype-genotype correlations in Bulgarian patients with myotonia congenita Becker.

Methods: neurological examination, electromyography, echocardiography, electrocardiography, spirometry, CPK, Timed Up and Go test and Time-stands test.

Results: Clinical examination – myotonia and muscle hypertrophy were found in all cases. The „warm-up effect” may also be demonstrable. Electromyography demonstrated a shower of spontaneous electrical activity in diffuse myotonic discharges or „bursts”. In 6 cases elevations of creatinine kinase have been described up to two times the upper limit of normal.

Conclusion: Affected individuals describe muscular stiffness upon initiating movement. The stiffness remits with several repetitions of the same movement, giving rise to the so-called warm-up phenomenon.

KEY WORDS: *CLCN1*-gene, myotonia, myotonic phenomenon.

РЕЗЮМЕ

Вродената миотония е генетично невромускулно заболяване, което засяга скелетната мускулатура. Клинично се характеризира с нарушена релаксация след силна мускулна контракция (миотония). Дължи се на мутации в *CLCN1*-гена, кодиращ хлорни канали в мускулните клетки (7q35).

Таблица 1. Клинични характеристики и резултати от проведените изследвания при пациентите с Вродена миотония тип Бекер

Пациент номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Възраст на начало	4 г.	2.5 г.	11 г.	6 г.	7 г.	15 г.	7 г.	1 г.	2 г. 6 м.	3 г.	3 г.
Възраст при поставяне на диагнозата	25	5	14	51	21	17	21	13	4	53	43
Пол	М	М	Ж	М	М	М	М	М	Ж	Ж	М
Перкусионни миотонични феномени	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Акционни миотонични феномени	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Warm up-феномен	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Псевдоатлетичен хабитус	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Скъсени Ахилесови сухожилия	–	+	–	–	–	–	+	+	–	–	–
Сухожилна хипорефлексия	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Намалена мускулна сила в мускулатурата на крайниците	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Миотония на лицевата мускулатура	–	–	–	+	–	–	–	–	–	+	–
Миалгия	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Засилване на оплакванията при охлаждане	Не	Да	Не	Да	Не	Не	Не	Да	Не	Да	Не
Фамилна обремененост	Да	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Да	Да	Не
Прогресия на оплакванията с времето	Не	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Не
СРК норма до 190 УЛ	246	162	184	199	685	172	322	717	127	120	427
ФЕО1		76%			64%	96%	98%			69%	
ФВК		64%			65%	81%	83%			68%	

Цел: Да се представят фенотип-генотип корелации при български пациенти с Вродена миотония тип Бекер.

Методи: При всички пациенти са проведени клинична и неврологична оценка, електромиография, ехокардиография, електрокардиография, функционално изследване на дишането, изследване на креатинкиназа. За клинична оценка на състоянието са използвани Timed Up and Go (TUG) тест и Time-stands test (TST).

Резултати: При всички пациенти се установяват акционни и перкуссионни миотонични феномени, warm up феномен и псевдоатлетичен хабитус. При всички пациенти се регистрира електрична миотония от провежданата иглена ЕМГ. При 6/11 пациенти е налице завишена стойност на КК. Средно увеличение – 2.2 пъти над нормата. Не се наблюдава засягане на сърдечната и дихателната функция.

Заключение: Всички пациенти съобщават за мускулна скованост при инициация на движение. Сковаността отзвучава след няколко повторения на едно и също движение, което представлява така наречения феномен на загряване.

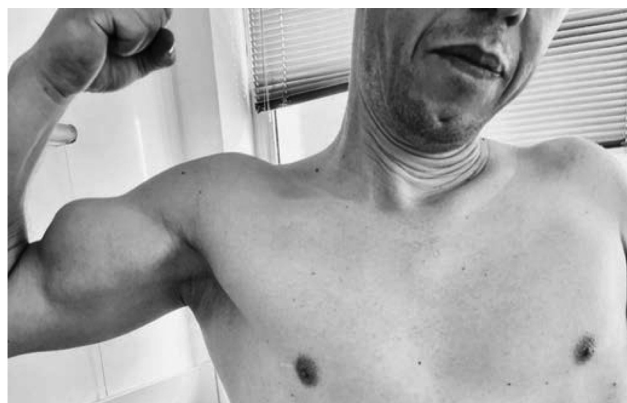
Ключови думи: *CLCN1*-ген, миотония, миотоничен феномен.

ПРОЯВИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО:

При 11/11 – водещ симптом е усещането за стегнатост на мускулатурата, предимно за проксималните мускули на долните крайници, продължаваща няколко секунди, по-силно изразена е при започване на движение и отзвучава след раздвижване (потрудно се изправят от седнало положение, изпитват затруднение при инициация на движение – ходене, бягане, изкачване на стълби, трудно отпускат пръстите на ръката след свиването им в юмрук). При 11/11 се установява псевдоатлетичен хабитус. При един пациент от мъжки пол е налице по-силно развита мускулатура още от неонаталния период. При 4/11 – оплакванията се засилват при по-ниска температура на околната среда. 11/11 са с нормално моторно и невропсихично развитие. 9/11 съобщават за бавна прогресия на оплакванията във времето. При 3/11 са налице данни за фамилна обремененост по отношение на миотония конгенита. 1/11 пациент съобщава за възникване на преходна мускулна слабост след преминаване на миотонията. 2/11 съобщават за стегнатост, локализирана освен в мускулите на крайниците, и в лицевата мускулатура. При 1/11 е налице миотония на дъвкателната мускулатура, която затруднява преглъщането. 1/11 съобщава за стегнатост на мускулатурата на шиен и лумбален отдел. При 1/11 съобщава за наличие на парестезии в долните крайници придружаващи миотонията. При 1/11 миотонията се съпровожда с мигалгия.

От неврологичния статус при всички пациенти се установяват изразени перкуссионни и акционни миотонични феномени, както и warm up феномен. При 3/11 пациенти е налице скъсяване на Ахилесовите сухожилия. При 2/11 са с генерализирана сухожилна хиперрефлексия. При един от тях се установяват поликинетични Ахилови рефлексии, фин тремор в покой, който се усилва при движение и фин интенционен тремор. При 1/11 обективно се установява намалена мускулна сила в дисталните отдели на ръцете, повишен мускулен тонус в четирите крайника и сухожилна хипорефлексия.

От проведените лабораторни и инструментални изследвания – 6/11 пациенти са със завишени стойности на КК. Средно увеличение на КК – 2.2 пъти над нормата ± 1.2 . 1/9 пациент е с установена сърдечна патология от ЕхоКГ. 9/9 пациенти с нормална ЕКГ. При 10/11 пациенти се откриват електрични миотонични феномени – пациенти 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11. При 5/11 пациенти се откриват ЕМГ данни за миогенна увреда – пациенти 2, 3, 7, 10, 11.



Фигура 1. Хипертрофия на мускулатурата на мишницата при пациент номер 11, на 43 г. в.



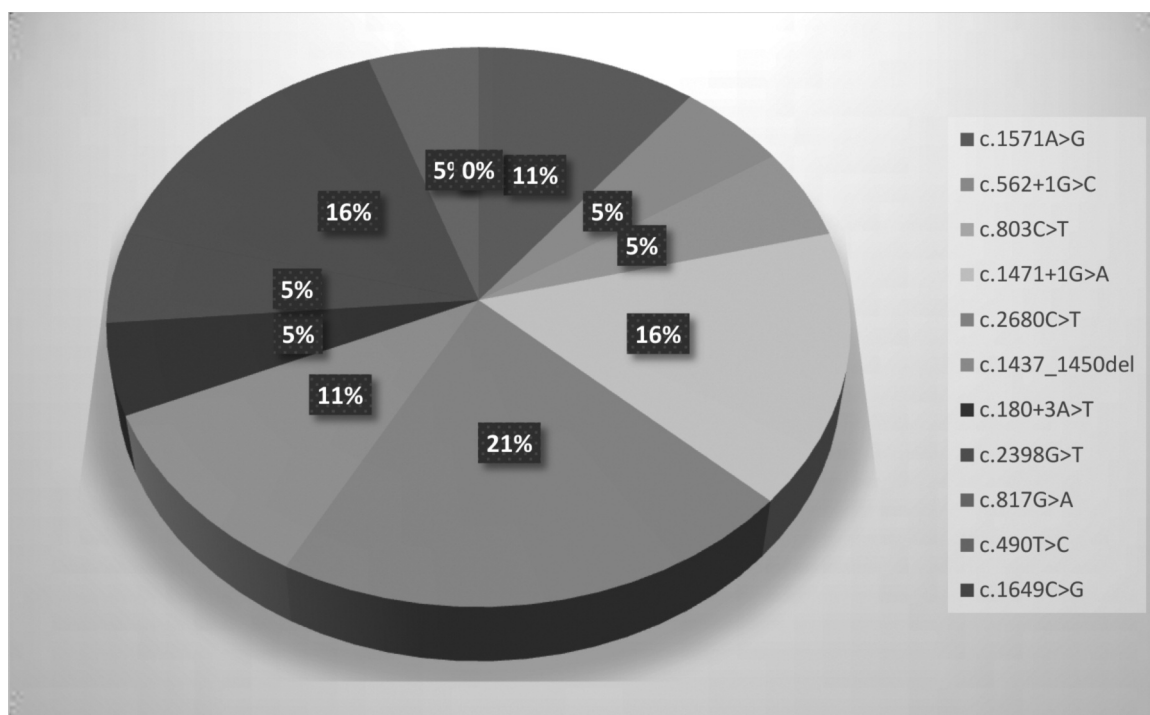
Фигура 2. Хипертрофия на мускулатурата на двете подбедрици при пациент номер 11, на 43 г. в.

TIMED UP AND GO (TUG) ТЕСТ И TIME-STANDS TEST (TST) ЗА ОЦЕНКА НА МИОТОНИЯТА

Изследвани са 8 пациенти:

Таблица 2. Резултати от TUG и TST тестове

Пациент	TUG-тест	TST-тест
1	9 s.	24 s.
2	16 s.	74 s.
3	18 s.	58 s.
4	11.6 s.	22.5 s.
5	5 s.	21 s.
6	7.3 s.	20.8 s.
7	21 s.	31 s.
11	15.9 s.	31 s.



Фигура 3. Мутационен спектър при пациентите с Вродена миотония тип Бекер.

5/8 от пациентите изпълняват TUG тест за време повече от 10s. (норма до 10s.).

8/8 от пациентите успяват да изпълнят 10 повторения при TST-теста.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЯ АНАЛИЗ:

3/11 пациента са с установена хомозиготна мутация в *CLCN1* гена – 2 мъже и 1 жена.

8/11 пациента с установени два патогенни варианта в хетерозиготно състояние – 6 мъже и 2 жени.

ОБСЪЖДАНЕ:

Няма съществена разлика във възрастта на начало на заболяването между мъжкия и женския пол. Тя варира от 5.5 г. при жените до 5.6 г. при мъжете. Съотношение на мъже:жени – 8:3. Всички пациенти са с нормално моторно развитие. Едва при трима се съобщава за фамилна обремененост по отношение на заболяването. Най-отличителният клиничен белег при всички 11 пациенти е миотонията, локализирана предимно в мускулатурата на крайниците, наблюдавана особено след по-продължителна почивка, и wagt-up феноменът. Само двама от пациентите съобщават за миотония, обхващаща и лицевата мускулатура. Мускулна слабост придружаваща миотонията се докладва при един пациент. В единични случаи се съобщава за симптоми като миалгия и парестезии в комбинация с мускулната стегнатост. По-малко от половината (36%) са съобщили за влошаване на оплакванията от ниска температура на околната среда. Всички пациенти, с изключение на двама, съобщават за бавна прогресия на оплакванията във времето.

При всички пациенти обективно се откриват акционни и перкуссионни миотонични феномени. Само при един пациент се обективизира мускулна слабост, локализирана в крайниците. При трима се установяват скъсени Ахилесови сухожилия. При всички пациенти е налице псевдоатлетичен хабитус – наблюдава се добре оформена проксимална мускулатура на горните крайници, проксимални и дистални мускули на долните крайници и

аксиалната мускулатура.

6/11 пациенти от мъжки пол са със завишени стойности на КК. Средно увеличение на КК 2.2 пъти над нормата. При десет пациенти се наблюдава електрична миотония при иглената ЕМГ, а при петима се открива миогенна увреда. Засягането на сърцето и дихателната мускулатура не е характерно за заболяването. При 36% от пациентите е проведена терапия с Карбамазепин без ефект, поради което е преустановена. Двама от пациентите не провеждат терапия поради лек фенотип.

През 2020 г. са докладвани 12 случая на пациенти с Вродена миотония на Бекер в Южна Италия. Съотношението между мъже:жени при италианските пациенти е 6:6 /7:3 при българските пациенти, в полза на мъжкия пол/. Възрастта на началото на заболяването варира от 2 до 15 години при италианските пациенти /1-15 г. при българските пациенти/. Феноменът на загаряване присъства при 100% от италианските пациенти, преходната слабост е посочена при девет пациенти с ВМ (75%) /само 20% в България са с мускулна слабост/. Миалгията присъства при 16,6% от пациентите с ВМ в Италия /10% в България/. Мускулната хипертрофия и засилването на оплакванията от студ се срещат при 75% от пациентите, за разлика от българските пациенти, при които мускулна хипертрофия се наблюдава в 100% от случаите, а влошаването на оплакванията от студ едва при 40%. Феноменът на загаряване е постоянна характеристика. ЕМГ показва типичните миотонични разрези. Мутациите с висока честота са p. His29Pro, p.Phe167Leu, p.Val273Met и p.Val851Met (5).

Клиничната картина при два докладвани случая в Колумбия, включва: миотония, мускулна хипертрофия на долните крайници, преходна слабост и тежка мускулна умора след упражнения, появяващи се от тригодишна възраст. При един от пациентите е налице хипотрофия на тенера. И в двата случая се наблюдава забавено моторно развитие – късно прохождение с чести падания. Фенитоин е предписан за лечение на миотоничните симптоми, но скоро след това е преустановен приемът, поради липса на ефект и поява на НЛР (кожен обрив и прекомерна сънливост през деня) (4).

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. Arendt, C., Zierz, S. On the Conceptual History of Myotonia Congenita: The Contributions of Julius Thomsen and Adolph Seeligmüller, 2022, 9, 406-415.
4. Olave-Rodriguez, J., Bonilla-Escobar, F., Candel, E., Rodriguez-Rojas, L. First Two Case Reports of Becker's Type Myotonia Congenita in Colombia: Clinical and Genetic Features, 2021, 16, 473-479.
5. Orsini, C., Petillo, R., D'Ambrosio, P., Ergoli, M., Picillo, E., Scutifero, M., Passamano, L., Luca, A., Politano, L. CLCN1 Molecular Characterization in 19 South-Italian Patients With Dominant and Recessive Type of Myotonia Congenita, 2020, 6, 11-63.
6. Derevenciuc, A., Abicht, A., Hamza, S., Roth, C., Ferbert, A. Thomsen myotonia--A 4-generation family with a new mutation and a mild phenotype, 2016, 4, 653-654.
7. Gurgel-Giannetti, J., Senkevics, A., Zilbersztajn-Gotlieb, D., Yamamoto, L., Muniz, V., Pavanetto, R., Oliveira, A., Zatz, M., Vainzof, M. Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the CLCN1 gene associated with a mild phenotype, 2012, 2, 279-283.
8. Steinmeyer, K., Lorenz, C., Pusch, M., Koch, M.C., Jentsch, T. J. Multimeric structure of ClC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). EMBO J., 1994, 13, 737-743.
9. Trip, J., Drost, G., van Engelen, B.G., Faber, C.G. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 1, Cd004762.
10. Zeidman, L., Kondziella, D. Peter Becker and his Nazi past: the man behind Becker muscular dystrophy and Becker myotonia, 2014, 4, 514-519.

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

ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ ПРИ ТРОМБОЗА НА СРЕДНА МОЗЪЧНА АРТЕРИЯ – НАЧАЛЕН ОПИТ

Н. Михнев¹, Ив. Стоянов¹, М. Чолакова¹, А. Симеонова¹, Р. Добриков¹, В. Гелев¹, Н. Младенов¹,

Н. Алиоски², Ив. Стайков¹

¹ Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда

² УМБАЛ „Св. Анна”

ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IN THROMBOSIS OF THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY – INITIAL EXPERIENCE

N. Mihnev¹, Iv. Stoyanov¹, M. Cholakova¹, A. Simeonova¹, R. Dobrikov¹,
V. Gelev¹, N. Mladenov¹, N. Alioski², Iv. Staikov¹

¹ Acibadem City Clinic University Hospital Tokuda

² University Hospital „St. Anna”

more likely to be functionally independent as measured by a modified Rankin score. Mortality and symptomatic intracerebral hemorrhage were not significantly different between the two groups.

Mechanical thrombectomy significantly improves functional independence in appropriately selected patients with acute ischemic stroke. We present our first 4 cases of endovascular treatment by patients with acute ischemic stroke with middle cerebral artery thrombosis.

KEY WORDS: acute ischemic stroke, endovascular treatment, mechanical thrombectomy

ABSTRACT

Although intravenous thrombolysis increases the probability of a good functional outcome in carefully selected patients with acute ischemic stroke, a substantial proportion of patients who receive thrombolysis do not have a good outcome. A number of recent trials of mechanical thrombectomy appear to indicate that this treatment may be superior to thrombolysis. Compared with patients treated medically, patients who received mechanical thrombectomy were

РЕЗЮМЕ

Интравенозната тромболиза увеличава вероятността за добър функционален резултат при пациенти с остър исхемичен инсулт. Въпреки това, при част от пациентите, получаващи тромболитично лечение, не се постига желания резултат. Редица скорошни проучвания за механична тромбектомия показват, че това лечение може да бъде по-ефективно от тромболитичното при пациенти с оклузия на голям съд. В сравнение с пациентите,

лекувани с медикаменти, пациентите, получили механична тромбектомия и оценени по модифицираната скала на Ранкин е по-вероятно да бъдат функционално независими. Смъртността и симптоматичните вътримозъчни кръвоизливи не се различават значително между двете групи.

Механичната тромбектомия значително подобрява функционалната независимост при подходящо подбрани пациенти с остър исхемичен инсулт. Представяме нашите първи 4 случая на ендоваскуларно лечение при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт в резултат на тромбоза на средна мозъчна артерия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остър исхемичен мозъчен инсулт, ендоваскуларно лечение, механична тромбектомия

ВЪВЕДЕНИЕ

Исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е втората причина за смъртност и първата причина за инвалидизация от 795 000 пациента във Фрамингамската кохорта (1). При пациенти, които са диагностицирани своевременно, лечението може да включва възстановяване на кръвния ток. Интравенозната тромболиза (ИВТ) се използва рутинно за постигане на тази цел, като времето от началото на симптомите до провеждане на ИВТ е до 4,5 часа (2, 3, 4, 5). При пациенти с National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) <6 т. интравенозното лечение с тъканен плазминогенен активатор показва много добри резултати. При оклузия на средна мозъчна артерия след ИВТ се получава реканализация при 30% от пациентите, а при тромбоза на вътрешната каротидна артерия – при 10% от пациентите (6, 7, 8, 9, 10). Ключовият клиничен резултат, който представлява интерес, е функционалната независимост след ранната реканализация на тромбозирания кръвоносен съд. Според множество проучвания при пациенти с тромбоза на голям съд и начало на симптомите до 4,5 часа, следва да се проведе както интравенозна тромболиза, така и ендоваскуларна процедура (11, 12, 13, 14, 15).

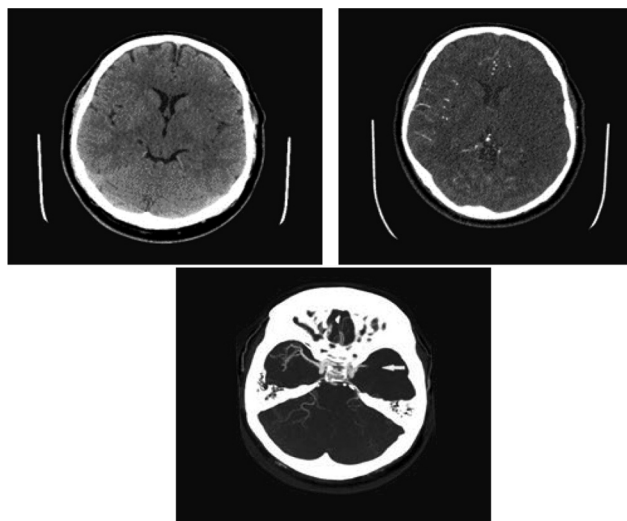
КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Представяме четири случая на проведено ендоваскуларно лечение – механична тромбектомия (МТЕ) при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт и оклузия на средна мозъчна артерия (СМА). При първите два и при четвъртия описани случаи МТЕ е предшествана от ИВТ („бриджинг” терапия), а в третия случай е проведено самостоятелно ендоваскуларно лечение. Оценката е направена чрез утвърдени скали – Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), NIHSS, Modified Rankin Score (mRS), Глазгоу-Лиеж кома скала (ГЛС), Thrombolysis In Cerebral Infarction scale (TICI).

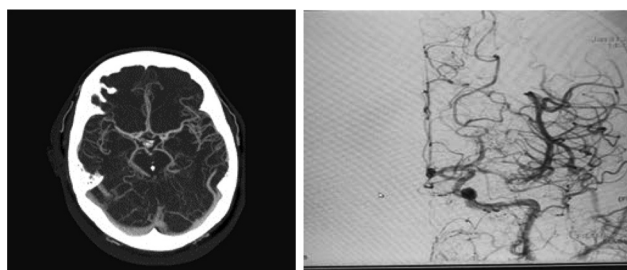
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

Касае се за мъж на 55 г. с остро настъпила десностранна централна хемиплегия и сензомоторна афазия, 30 мин. преди хоспитализацията. От компютърно томографската ангиография (КТА) се намери оклузия на М1 сегмент на лява СМА. При постъпването пациентът бе оценен с умерен към тежък ИМИ: ASPECTS – 10 т., NIHSS – 18 т., ГЛС – 16 т. (фиг. 1). Преди инцидента пациентът е бил напълно функционално независим – mRS – 0 т.

Проведе се ИВТ с Actilyse 0.9 mg/kg (10% болус), последвана от тромбаспирация. Използваха се следните катетри и водачи: 6F Neuron Max, микроводач – Synchro 0,018, 300 mm, микрокатетър – Marksman, аспирационен катетър – ACE 64, аспирационна помпа – Penumbra. Времето от влизането на пациента в болницата до началото на ИВТ е 40 min, а до започване на интервенционалната процедура – 75 min. Пълна реканализация на СМА – TICI 3 се постигна на 3,30 ч. от началото на сим-



Фиг. 1. Оклузия на М1 сегмент на лявата средна мозъчна артерия.



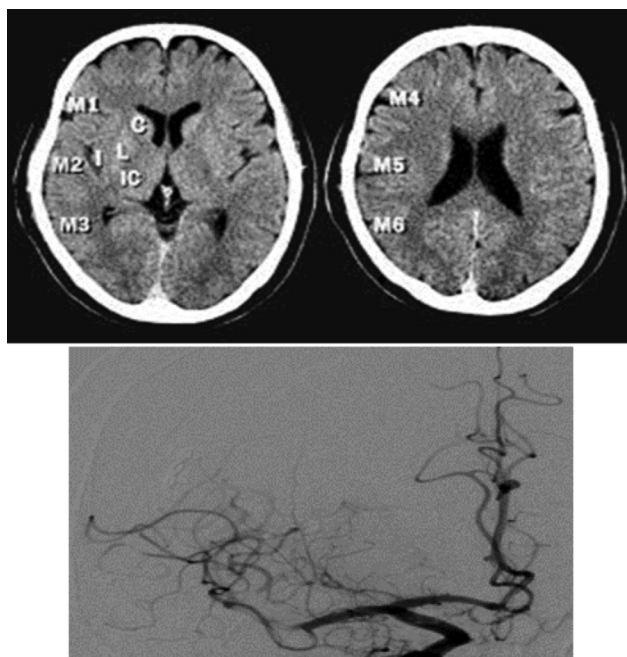
Фиг. 2. Пълна реканализация на средна мозъчна артерия в ляво.

птоматиката.

Пациентът се изписа с лек неврологичен дефицит, по ГЛС – 20 т., mRS – 1 т., NIHSS – 2 т. (фиг. 2).

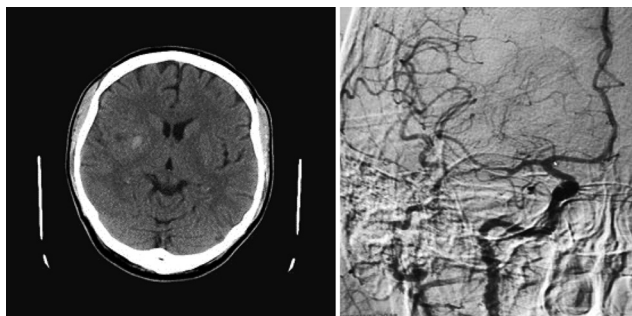
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

Мъж на 40 г. с остро настъпила слабост в левите крайници 2 часа преди хоспитализацията. От КТА се установи тромбоза на М1-М2 сегмента на средна мозъчна артерия вдясно (фиг. 3).



Фиг. 3. Компютърна томография и конвенционална ангиография преди процедурата.

При постъпването пациентът бе с: ASPECTS – 7 т., NIHSS – 11 т., ГЛС – 20 т., mRS – 0 т. Проведе се ИВТ с Actilyse 0.9 mg/kg (10% болус), последвана от механичната тромбектомия. След процедурата се постигна реканализация ТICI-2В. От проведенения контролен КТ на глава се установи малък кръвоизлив в базалните ганглии в дясно, асимптомнен (фиг. 4). Използваха се следните консумативи: микроводач Synchro 2 – 0.014“, микрокатетър-Marksman, стентретрийвър – Solitaire 2. Реканализацията се постигна след 2 преминавания. Времето от влизането на пациента в болницата до започване на интервенционалната процедура беше 83 min. Времето от началото на първите симптоми до реканализацията беше 5 часа. Пациентът е изписан напълно функционално независим: ГЛС – 20 т., mRS – 0 т., NIHSS – 2 т.



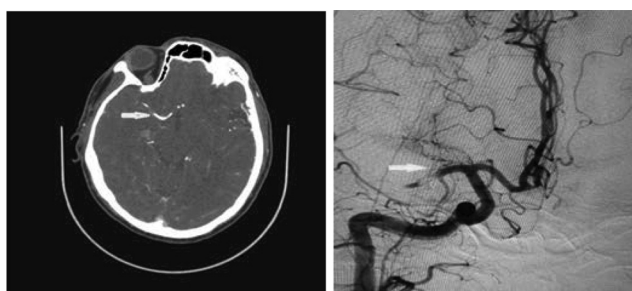
Фиг. 4. Компютърна томография и конвенционална ангиография постпроцедурно.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 3

Мъж на 36 г. с остро настъпила слабост в левите крайници, 3 часа преди хоспитализацията. Пациентът е с анамнеза за имплантация на механична аортна клапа поради високостепенна митрална инсуфициенция, с редовен прием на Синтром, international normalized ratio (INR) при постъпването – 2.46, което беше контраиндикацията за провеждане на ИВТ. От КТА се установи оклузия на М1 сегмент на дясна СМА (фиг. 5). При постъпването пациентът беше с умерено изразен по тежест ИМИ – ASPECTS – 7 т., NIHSS – 14 т., ГЛС – 20 т., mRS – 0 т.

Проведе се механична тромбектомия и тромбаспирация със следните консумативи: 6F Neuron Max 0,88, аспирационен катетър ACE 64, микроводач Avigo 0.014“, микрокатетър – Marksman, стентретрийвър – Solitaire 2. Тромбаспирацията беше проведена с помпа Penumbra. Приложиха се 2 преминавания преди постигане на пълна реканализация – ТICI 3. Времето от влизането на пациента в болницата до началото на интервенционалната процедура бе 121 min, а от началото на първите симптоми до реканализацията – 6,15 ч.

След процедурата от контролната компютърна томография се установи малък хиподенсен фокус в лентиформеното ядро в дясно (фиг. 6). Пациентът се изписа напълно функционално независим: ГЛС – 20 т.; mRS – 0 т.; NIHSS – 1 т.



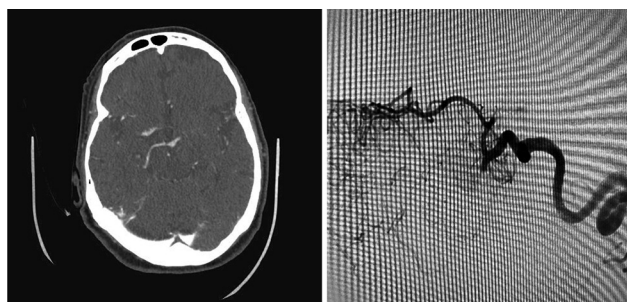
Фиг. 5. КТА и конвенционална ангиография преди процедурата.



Фиг. 6. Компютърна томография и конвенционална ангиография постпроцедурно.

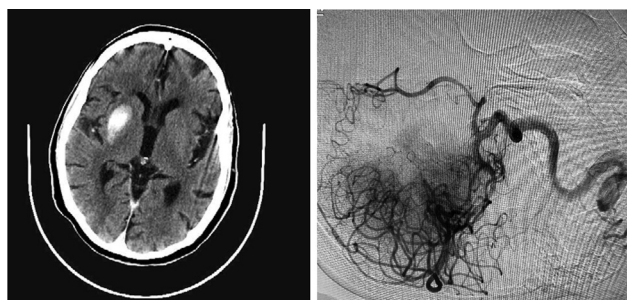
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 4

Последният клиничен случай касае жена на 80 г. с остро настъпила слабост в левите крайници, 3,5 часа преди хоспитализацията. От КТА се установи оклузия на М1 сегмент на дясна СМА (фиг. 7). Пациентката бе с умерено тежък ИМИ: ASPECTS – 8 т., NIHSS – 8 т., ГЛС – 20 т., mRS – 0 т.

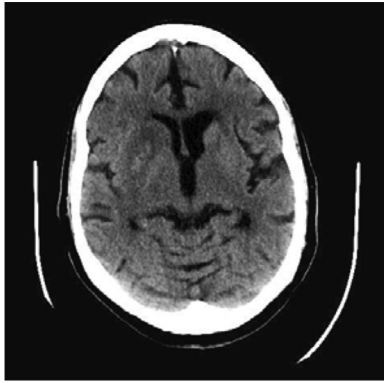


Фиг. 7. КТА и конвенционална ангиография преди процедурата.

Проведе се ИВТ с Actilyse 0.9 mg/kg (10% болус), последвана от механична тромбектомия и тромбаспирация с: 6F Neuron Max 0,88, аспирационен катетър React 71, микроводач Synchro 2 0.014“, микрокатетър – Marksman, стентретрийвър – Solitaire 2. Включена бе аспирационна помпа Penumbra. Приложено бе едно преминаване преди постигане на пълна реканализация – ТICI 3. Времето от влизането на пациентката в болницата до началото на интервенционалната процедура е 111 min, а от начало на първите симптоми до реканализацията – 6,15 ч. След процедурата от проведената компютърна томография се установи хиперденсна зона до 90 ХЕ в областта на десния глобус палидус и нуклеус каудатус, която беше асоциирана с постпроцедурно интрапаренхимно контрастиране (фиг. 8). На контролната компютърна томография на 24-ия час се наблюдава почти пълна резорбция на контрастната материя (фиг. 9).



Фиг. 8. Компютърна томография и конвенционална ангиография след процедурата.



Фиг. 9. Компютърна томография на 24-ия час след процедурата.

Пациентката без изписана с лек неврологичен дефицит: ГЛС – 20 т., mRS – 1 т., NIHSS – 2 т.

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механичната тромбектомия/тромбаспирация е сигурен, ефективен и безопасен метод за лечение на ИМИ при оклузия на СМА, както самостоятелно, така и след ИВТ. При всички представени пациенти се касае за умерно тежки и тежки ИМИ с възстановяване до пълна функционална независимост при де-хоспитализацията им. При четирите случая няма данни за симптоматичен интракраниален кръвоизлив, което потвърждава резултатите от големите, рандомизирани проучвания. Нашият център покрива и изпълнява редица медицински критерии и стандарти, от времето на пристигане на пациента до провеждане на първите животоспасяващи медицински процедури, съпоставими с утвърдените европейски центрове за лечение на остър ИМИ. Бъдещите ни цели включват оптимизиране на времето от началото на инсулта до провеждане на ендоваскуларното лечение с цел подобряване на изхода от лечението на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreas, L., Katan, M. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*, 2018, 8, 4, 2, 208-211.
2. Berkhemer, O., A., Fransen, P., S., Beumer, D., et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372, 11-20.
3. Bhatia, R.H., Hill, M.D., Shobha, N., et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*, 2010, 41, 2254-2258.
4. Campbell, B.C., V., Mitchell, P.J., Kleinig, T.J., et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 2015, 372, 1009-1018.

5. Ciccone, A., Valvassori, L., Nichelatti, M., et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368, 904-913.
6. Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 2014, 384, 1929-1935.
7. Goyal, M., Demchuk, A.M., Menon, B., K. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372, 1019-1030.
8. Jovin, T.G., Chamorro, A., Cobo, E. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372, 2296-2306.
9. Khatri, P., Abruzzo, T., Yeatts, S.D., et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 2009, 73, 1066-1072.
10. Mazighi, M., Serfaty, J.M., Labreuche, J., et al. Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 802-809.
11. Mazighi, M., Labreuche, J. Bridging therapy in acute ischemic stroke: are we ready for a new standard of care? *Stroke*, 2011, 42, 880-881.
12. Rouchaud, A., Mazighi, M., Labreuche, J., et al. Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke: a clinical registry study and systematic review. *Stroke*, 2011, 42, 1289-1294.
13. Rubiera, M., Ribo, M., Pagola, J., et al. Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study. *Stroke*, 2011, 42, 993-997.
14. Sardar, P., Chatterjee, S., Giri, J. Endovascular therapy for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2015, 36, 2370-2380.
15. Saver, J.L., Goyal, M., Bonafe, A. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 2015, 372, 2285-2295.

Адрес за кореспонденция:

д-р Мария Чолакова, д.м.

Клиника по неврология и медицина на съня

Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда

Бул. „Никола Вапцаров“ 51 Б, София, 1000

email: maria.veskova.cholakova@abv.bg

Address for correspondence:

Maria Cholakova, MD, PhD

Department of Neurology and Sleep Medicine

Acibadem City Clinic University hospital Tokuda

51 B, Nikola Vapzarov Blvd., Sofia, 1000

email: maria.veskova.cholakova@abv.bg

АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНА ФОРМА 9 (АЛС9) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Т. Ангелов^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, С. Черникова², И. Търнев^{1,2,3}

¹ Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – София

² Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

³ Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS FORM 9 (ALS9) – PRESENTATION OF A CASE REPORT

T. Angelov^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, S. Cherninkova²,
I. Tournev^{1,2,3}

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

² Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“

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

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a heterogeneous clinical phenotype and genetic background. A major role in its etiopathogenesis is played by genetic predisposition. Currently, mutations in 35 genes and 2 gene loci have been proven for the development of 26 „pure” and 12 „plus” forms. Mutations in *ANG* (Angiogenin) gene are responsible for the development of the ALS9 form.

In this publication, we present a family consisting of one affected member – a woman (RPT), 63 years old, of Bulgarian ethnicity, with a proven heterozygous mutation c.62C>T, p.Pro21Leu in the *ANG* gene (ALS9 form). The patient has an age at onset of 60 years and a survival of 29 months. There are no data on occupational risk factors and affected relatives. The first clinical region of involvement is the brainstem, followed by the upper and lower extremities. The neurological status demonstrates bulbar syndrome and syndrome of involvement of UMN and LMN in upper and lower limbs. There is no evidence of cognitive impairment. The heterogeneous clinical and genetic profile of ALS and the variable expressivity of its mutations require dynamic follow-up of the patients and their relatives.

KEY WORDS: ALS9, ANG, case report

РЕЗЮМЕ

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е хетерогенно в клинично и генетично отношение невродегенеративно заболяване. Основна роля в етиопатогенезата му заема генетичната predisposition, като към момента е доказана връзката на мутациите в 35 гена и 2 генни локуса за развитието на 26 „чисти” и 12 „плюс” форми. Мутациите в *ANG* (Angiogenin) гена са отговорни за развитието на клинично-генетичната форма АЛС9.

В настоящата публикация представяме семейство, състоящо се от един засегнат член – жена (РПТ) на 63-годишна възраст, от български етнос, с доказана хетерозиготна мутация c.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена (АЛС9 форма). Заболяването на пациентката е с начална възраст 60 години и преживяемост от 29 месеца. Няма данни за трудови рискови фактори и фамиленост. Първият клиничен регион на засягане е мозъчния ствол, по-

следван от горните и долните крайници. От неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН) в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане. Хетерогенния клинично-генетичен профил на пациентите с АЛС и вариабилната експресивност на мутациите им налагат динамично проследяване на пациентите и родствениците им.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: АЛС9, *ANG*, клиничен случай

УВОД:

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с фатален край (12). Патоанатомичният субстрат на заболяването е засягането на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН), водещо до мускулна слабост и атрофия, нарушено ежедневно функциониране и инвалидизация (6).

От първото описание на заболяването от френския невролог Jean-Martin Charcot през 1874 година са изказани множество теории за неговата етиология. Неизменна част от тях е генетичната predisposition, като към момента е доказана връзката на мутациите в 35 гена и 2 генни локуса за развитието на 26 „чисти” и 12 „плюс” форми (7).

Според данните за фамиленост, АЛС може да се раздели на спорадична АЛС (сАЛС, около 90%) и фамилен АЛС (фАЛС, около 10%) (8). Въпреки че при фАЛС има ясно изразена наследственост, потвърдена с генеалогичен анализ, генетичната етиология е изяснена в едва около 60% от тези случаи, за разлика от сАЛС, при която тя е доказана при 5-10% от пациентите (1).

Мутациите в *ANG* (Angiogenin) гена са отговорни за развитието на клинично-генетичната форма АЛС9. Този ген кодира едноименния белтък, познат още като рибонуклеаза 5. Ангиогенинът разгражда клетъчната РНК и е промотор в синтеза на рРНК, като по този начин действа като модулатор на протеиновата синтеза в клетката (11). Освен това той е стимулатор и на ангиогенезата, откъдето идва името му (2).

Greenway et al. (4) съобщават за свързаност между мутации в *ANG* гена и развитие на АЛС при ирландски пациенти. Greenway et al. (5) потвърждават асоциацията при скринингово изследване на 1629 пациенти с АЛС от 5 популации, като установяват, че Lys17Ile (K17I) и Lys40Ile (K40I) мутациите са характерни за пациенти с ирландски и шотландски произход, докато Lys17Glu (K17E) – за пациенти с шведски и северноирландски произход. Van Es et al. (13) съобщават за семейство, състоящо се от 4 поколения. Клинично, всичките засегнати индивиди развили класически клиничен фенотип със синдром на засягане на ЦДН и ПДН. При един пациент били описани допълнително паркинсонизъм и белези на ФТД, докато при друг, 75-годишен към момента на описването, липсвало клинично за-

сягане, което ги накарало да предположат наличие на вариативна експресивност при унаследяването. Нови мутации в *ANG* гена са докладвани при северноамерикански пациенти (14), при италиански пациенти (3) и при френски пациенти (9,10).

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

Анамнеза: Представяме пациентка село Телериг, община Крушари, област Добрич – жена (РПТ) на 63-годишна възраст, от български етнос, с доказана хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена. От фамилната анамнеза няма данни за клинична симптоматика на АЛС при останалите членове, поради което при тях не е проведено генетично изследване.

Клиничната и генетичната диагноза при пациентката е поставена на 62-годишна възраст. Оплакванията ѝ започват две години преди постъпването, когато се появява нарушение в говора, а в рамките на месец – нарушение и в преглъщането и слабост в ръцете (Л>Д). Една година и три месеца по-късно на пациентката е поставена перкутанна гастростома. В рамките на следващите осем месеца до поставянето на диагнозата се добавят мускулна слабост и хипотрофии в двете китки (Л>Д) и десните подбредници и ходило, които са повод за замаяване на десния крак при ходене с нарушение в походката. В рамките на година след поставяне на диагнозата слабостта в четирите крайника се засилва с невъзможно стъпване на пети, добавя се невъзможно повдигане на главата. Пациентката екзита в рамките на една седмица след последното проследяване.

Трудови рискови фактори: Не се наблюдават, пациентката е работила като преподавател в средно училище.

Неврологичен статус:

- Булбарен синдром** – глосоплегия, хипотрофии, фасцикулации и фибрилации по езика, анартрия, дисфония, дисфагия, хиперсаливация.
- Синдром на увреда на ПДН** – мускулна слабост и хипотрофии в горните крайници (дистално>проксимално, Л>Д), отслабени до липсващи СР в горните крайници (Л>Д), мускулна слабост в проксимални и дистални мускули на долни крайници, двустранна перонеална пареза, аксиална мускулна слабост.
- Синдром на увреда на ЦДН** – оживени до поликинетични СР в долни крайници, положителни патологични рефлексни на Хофман, Трьомнер и Бабински двустранно.

Проведени изследвания:

- Генетично изследване** – данни за хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена.
- АКР** – pH: 7.52 H⁺, pCO₂: 5.48 kPa, pO₂: 10.36 kPa, SB: 32.00 mmol/l, BE(w): 8.80 mmol/l, O₂ sat: 97%, tCO₂: 33.50 mmol/l.
- ЕМГ** – при иглена ЕМГ от m. deltoideus, m. interosseus dorsalis I, m. vastus lateralis и m. tibialis anterior – данни за преднорогова увреда.
- КТ на главен мозък** – данни за нормална образна находка за възрастта.
- Консултация с невроофталмолог** – Очни дъна: Папили – с ясни очертания, с бледорозов колоритет. Съдове – леки ангиосклеротични промени. Ретини – в норма. Макули – без рефлекс. OCT – Макула – с нормална морфология, без изтъняване на mRNFL; Зрителен нерв – единични секторни изтънявания на pRNFL.
- Консултация с невропсихолог** – Актуално състояние – анартрия, отговаря писмено на въпросите, съхранена

ориентация, внимание и памет, MMSE=30/30.

- Консултация с УНГ** – Мезофарингоскопия – розови лигавици, отслабени фарингеални рефлекс. Индиректна ларингоскопия – не се осъществява.

Скали за АЛС:

ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) (Таблица 1):

01. Говор	0/4
02. Саливация	0/4
03. Преглъщане	0/4
04. Ръкопис	2/4
05. Рязане на храна и боравене с прибори	3/4
06. Обличане и лична хигиена	2/4
07. Обръщане в леглото и адаптиране на спалното бельо	3/4
08. Походка	4/4
09. Изкачване по стълби	2/4
10. Диспнея	4/4
11. Ортопнея	4/4
12. Дихателна недостатъчност	4/4
ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ: 28/48	

Upper motor neuron Scale (UMNS) (Таблица 2):

1. Оценка на СР	12/32
2. Патологични рефлекс	8/12
3. Псевдобулбарен афект	0/4
ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ: 20/48	

При сметите за АЛС скали, от **ALSFRS-R-скалата** са налице данни за нарушено функциониране в тежка степен в мозъчния ствол и в умерена степен в четирите крайника (28/48). Прогресът на заболяването е от средно 0,69 точки/месец. От **UMNS скалата** са налице данни за засягане на ЦДН също в четирите крайника. Точките от тази скала (20/48) показват също умерено напреднал етап от развитието на заболяването, с прогресиране от средно 0,97 точки/месец.

ОБСЪЖДАНЕ:

Клиничната и генетичната диагноза при пациентката е поставена на 62-годишна възраст. Началната възраст на заболяването е 60 години с нарушение в говора, а скоро след това и в преглъщането и слабост в ръцете (Л>Д). В рамките на две години се засягат и долните крайници с хипотрофии в десните подбредници и ходило, и замаяване на десния крак при ходене с нарушение в походката. Това определя като първи клиничен регион на засягане мозъчният ствол, последван от горните и долните крайници. Преживяемостта е от 29 месеца. При последното проследяване, седмица преди леталния изход, от неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на ЦДН и ПДН в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане.

Клинико-генетичните данни за пациенти с АЛС и мутации в *ANG* гена има докладвани при ирландски пациенти от Greenway et al. (4), при ирландски, северноирландски, шотландски и шведски пациенти от Greenway et al. (5), при северноамерикан-

ски пациенти от Wu et al. (14), при италиански пациенти от Gellera et al. (3), при френски пациенти от Paubel et al. (9) и Millecamps et al. (10).

Van Es et al. (13) докладват за семейство, състоящо се от 4 поколения с мутация в ANG гена. Засегнатите индивиди имали класически фенотип със синдром на увреда на ЦДН и ПДН, подобно на описаната пациентка. В контраст с техните резултати, при описаната пациентка не се наблюдават като коморбидности други невродегенеративни заболявания (ФТД, паркинсонизъм). Van Es et al. (13) описват и 75-годишен пациент, който е асимтомен носител на мутацията, което следва да предполага наличието на вариабилна експресивност на мутациите в ANG гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

АЛС е невродегенеративно заболяване, отличаващо се с хетерогенен клиничен и генетичен фенотип. В публикацията представяме първата българска пациентка с доказана хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в ANG гена (АЛС9 форма). Пациентката е с начална възраст 60 години и преживяемост от 29 месеца. Няма данни за трудови рискови фактори и фамилност. Първият клиничен регион на засягане е мозъчният ствол, последван от горните и долните крайници. От неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на ЦДН и ПДН в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане. Хетерогенния клинично-генетичен профил на пациентите с АЛС и вариабилната експресивност на мутациите им налагат динамично проследяване на пациентите и родствениците им.

Източници:

Получаването на резултатите във връзка с публикацията е спонсорирано от Медицински университет – София, във връзка с проект Млад изследовател 2022, № 185/14.06.2022 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Chia, R., Chiò, A., Traynor, B. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 2018, 17, 1, 94-102.
- Gao, X., Xu, Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2008, 40, 7, 619-624.
- Gellera, C., Colombrita, C., Ticozzi, N., Castellotti, B., Bragato, C., Ratti, A., Taroni, F., Silani, V. Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 2008, 9, 33-40.
- Greenway, M., Alexander, M., Ennis, S., Traynor, B., Corr, B., Frost, E., Green, A., Hardiman, O. A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11.2. *Neurology*, 2004, 63, 1936-1938.
- Greenway, M., Andersen, P., Russ, C., Ennis, S., Cashman, S., Donaghy, C., Patterson, V., Swingle, R., Kieran, D., Prehn, J., Morrison, K., Green, A., Acharya, K., Brown, R., Hardiman, O. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genet*, 2006, 38, 411-413.
- Hulisz, D. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *Am J Manag Care*, 2018, 24, 15, S320-S326.
- Le Gall, L., Anakor, E., Connolly, O., Vijayakumar, U., Duddy, W., Duguez, S. Molecular and Cellular Mechanisms Affected in ALS. *J Pers Med*, 2020, 10, 3, 101.
- Longinetti, E., Fang, F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32, 5, 771-776.
- Millecamps, S., Salachas, F., Cazeneuve, C., Gordon, P., Bricka, B., Camuzat, A., Guillot-Noel, L., Russaouen, O., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Le Forestier, N. and 15 others. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet*, 2010, 47, 554-560.
- Paubel, A., Violette, J., Amy, M., Praline, J., Meininger, V., Camu, W., Corcia, P., Andres, C., Vourc'h, P. Mutations of the ANG gene in French patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2008, 65, 1333-1336.
- Tello-Montoliu, A., Patel, J., Lip, G. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4, 9, 1864-1874.
- van den Bos, M., Geervasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., Vucic, S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 11, 2818.
- Van Es, M., Diekstra, F., Veldink, J., Baas, F., Bourque, P., Schelhaas, H., Strengman, E., Hennekam, E., Lindhout, D., Ophoff, R., van den Berg, L. A case of ALS-FTD in a large FALS pedigree with a K171 ANG mutation. *Neurology*, 2009, 72, 287-288.
- Wu, D., Yu, W., Kishikawa, H., Folkert, R., Iafrate, A., Shen, Y., Xin, W., Sims, K., Hu, G. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2007, 62, 609-617.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести,

УМБАЛ „Александровска“,

Медицински Университет – София

град София, ул. „Георги Софийски“ №1

e-mail: teodor_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases,

University Hospital "Alexandrovska",

Medical University of Sofia

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor_a@abv.bg

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ – РЯДКО УСЛОЖНЕНИЕ НА КОРОНАРНАТА АНГИОГРАФИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Контрастна материя и невротоксичност

М. Христова^{1,2}, К. Чомпалов^{1,2}, И. Попов³, П. Атанасова^{1,2}

¹ Клиника по неврология, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив, бул. „Пещерско шосе“ 66

² Катедра Неврология, МУ – Пловдив, бул. „Васил Априлов“ 15А

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив, бул. „Пещерско шосе“ 66

CONTRAST-INDUCED ENCEPHALOPATHY (CIE) – A RARE COMPLICATION OF CORONARY ANGIOGRAPHY: CASE REPORT

M. Hristova^{1,2}, K. Chompalov^{1,2}, I. Popov³,
P. Atanassova^{1,2}

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv,
15A „Vassil Aprilov“ Blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria

² Clinic of Neurology, UMHAT „St. Georgi“, 66 „Peshtersko shose“ Blvd.,
4002 Plovdiv, Bulgaria

³ Department of Diagnostic Imaging, UMHAT „St. Georgi“, 66 „Peshtersko shose“
Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

ABSTRACT

Contrast-induced encephalopathy (CIE) is a rare complication of contrast-mediated endovascular therapeutic and diagnostic procedures, presenting itself with a wide range of reversible and non-specific neurological symptoms.

According to current literature data, the incidence of CIE is between 0.3% and 2%, and the risk of it depends on the type of the procedure, the patient's comorbidities and the type of the used contrast medium. At the moment, the exact dose of contrast that leads to neurological complications has not been defined, but most studies accept that 200 ml. is the maximum safe dose to avoid neurotoxicity. Clinically, CIE presents with heterogeneous neurological symptoms, acute onset and complete recovery within 72 hours. However, the diagnosis of CIE is often a challenge, and performing a CT scan of the brain is not always informative, because sometimes there are no detectable abnormalities on it.

We present a clinical case of an 81-year-old comorbid female patient, suffering from arterial hypertension and chronic kidney damage. She underwent a coronarography and 12 hours later the patient had a seizure and the brain CT scan showed abnormal extravasation of contrast medium.

KEY WORDS: encephalopathy, contrast material, complications

РЕЗЮМЕ

Контраст-индуцираната енцефалопатия (КИЕ) е рядко наблюдавано усложнение на контраст-медираните ендоваскуларни терапевтични и диагностични процедури, протичащо с възвратими, разнородни и неспецифични неврологични симптоми.

По литературни данни честотата на КИЕ варира между 0,3% и 2%, а рискът за възникване зависи от типа на процеду-

рата, придружаващите заболявания на пациента и вида на използваната контрастна материя. Към момента не е дефинирана точната доза на контраста, която закономерно да води до неврологичните усложнения, но повечето проучвания приемат 200 мл. като максимално безопасна доза за избягване на невротоксичност. Клинично КИЕ се представя с хетерогенни неврологични симптоми, остро началото обикновено и пълно възстановяване до 72 ч. след началото на симптомите. Диагнозата на КИЕ обаче често е предизвикателство, а провеждането на компютърна томография на главен мозък (КТ на ГМ) не винаги е достатъчно информативно, тъй като при част от пациентите не се откриват абнормности при компютър-томографско изследване.

Представяме клиничен случай на 81-годишна полиморбидна пациентка с придружаваща дългогодишна артериална хипертония и бъбречно увреждане, при която 12 часа след проведена коронарография, клинично се наблюдава пароксизмално състояние, а проведенният КТ е с данни за екстравазация на контрастна материя.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: енцефалопатия, контрастна материя, усложнение

ВЪВЕДЕНИЕ

Контраст-индуцираната енцефалопатия (КИЕ) е рядко наблюдавано усложнение на контраст-медираните ендоваскуларни терапевтични и диагностични процедури, протичащо с възвратим, разнороден и неспецифичен неврологичен симптоми.

Според натрупаните до момента клинични данни честотата на КИЕ варира между 0,3% и 2% в зависимост от типа на процедурата, придружаващите заболявания на пациента и типа на използваната контрастна материя. (1) Първият описан подобен случай, възникнал след ангиографска процедура е от 1970 г. и до момента в литературата няма регистрирани случаи на КИЕ след системно приложение на контраст. (2) Предполага се, че рискът е по-голям при директното интраартериално или интра-текално приложение на контрастната материя при коронарни или каротидни интервенции. Не е определена и точната доза на контраста, която е асоциирана с възникването на неврологичните усложнения. Предполага се, че дози между 80 мл и 400 мл контрастна материя са безопасни, макар че има описан случай на КИЕ, предизвикан от приложението на 25 мл. к.м локално в каротидната артерия. Въпреки това повечето проучвания приемат дозата от 200 мл. като максимално безопасна за избягване на невротоксичност. (4)

Точните патофизиологични механизми за възникване на КИЕ не са изяснени, но се предполага, че са свързани вероятно с директното токсично действие на йод-съдържащите материи

върху ендотелните клетки, увреждайки плътните контакти между тях и предизвиквайки повишен пермеабилитет на кръвно-мозъчната бариера. Обсъжда се и ролята на повишените серумни нива на циркулиращи цитокини, наблюдаващи се при интраваскуларно приложение на контраст. (1)

Клинично КИЕ се представя с хетерогенни неврологични симптоми, сред които с най-голяма честота са преходна корова слепота, преходни сетивни и двигатели дефицити, афазия, нарушения на съзнанието, повръщане и гърчове. (2, 5) Началото обикновено е остро, от минути до часове след ендоваскуларната процедура, с внезапно влошаване на състоянието на пациента и изявата на неврологична симптоматика. Състоянието е обратимо и обикновено пълно възстановяване настъпва 48 ч. до 72 ч. след началото на симптомите. Специфично лечение към момента няма, като се препоръчват общо реанимационни мероприятия за ускоряване елиминирания на контрастната материя. Към момента са приети следните основни рискови фактори за развитие на КИЕ – нарушена кръвно-мозъчна бариера при исхемичен мозъчен инсулт, ТИА и при недобър контрол на артериалното налягане, а също и захарен диабет, мъжки пол, нарушена бъбречна функция, хронична артериална хипертония, голям обем и висока доза на контрастната материя, преходни нежелани реакции от използването на контраст. (2, 5)

Диагнозата на КИЕ обаче често е предизвикателство, тъй като състоянието трябва да се разграничи от субарахноидна хеморагия, исхемичен инсулт и хиперперфузионен синдром. Провеждането на КТ на ГМ не винаги е достатъчно информативно, тъй като при част от пациентите не се откриват абнормности при компютър-томографско изследване, а при останалите най-честите находки от нативна КТ са мозъчен оток, фокални хиперденсни лезии, както и повишен денситет на субарахноидното пространство, имитиращ находката като при САХ. Средство на избор за по-точно диференциране на контрастната материя от кръв е МРТ, а проследяването на компютър-томографска находка при пациентите в следващите дни е наложително. (1, 3)

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

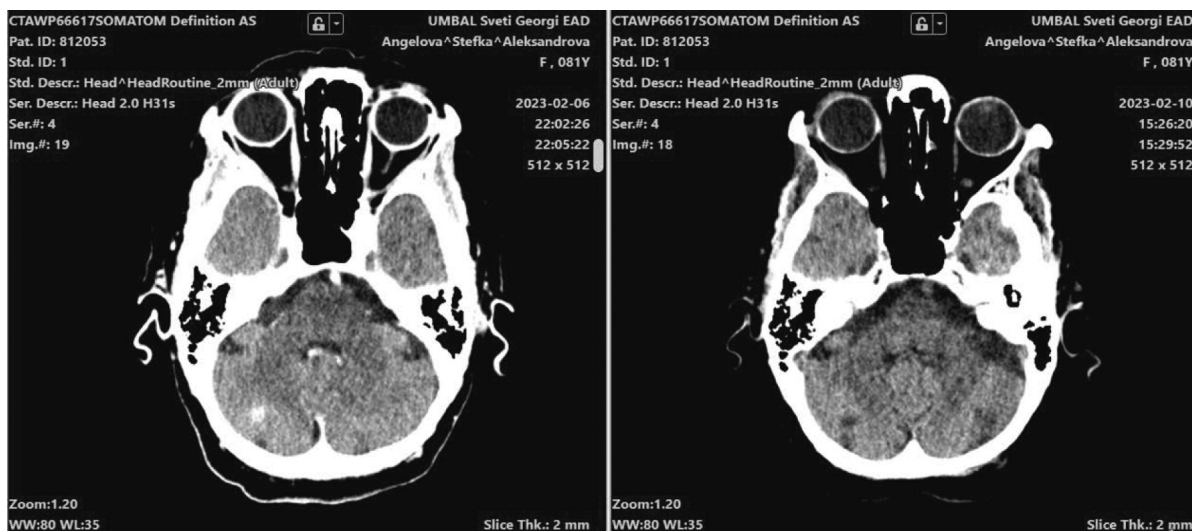
Представяме клиничен случай на 81-годишна пациентка с анамнестични данни за дългогодишна недобре контролирана артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, бъбречно увреждане по типа на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) IV ст. с индекс на гломерулна филтрация (estimated glo-

merular filtration rate) eGFR – 26 ммол/л., както и поставен постоянен електрокардиостимулатор (ПЕКС) по повод на Sick Sinus Syndrome – тахи-бради форма. Пациентката постъпва в Отделение по инвазивна кардиология по повод на стенокардни оплаквания.

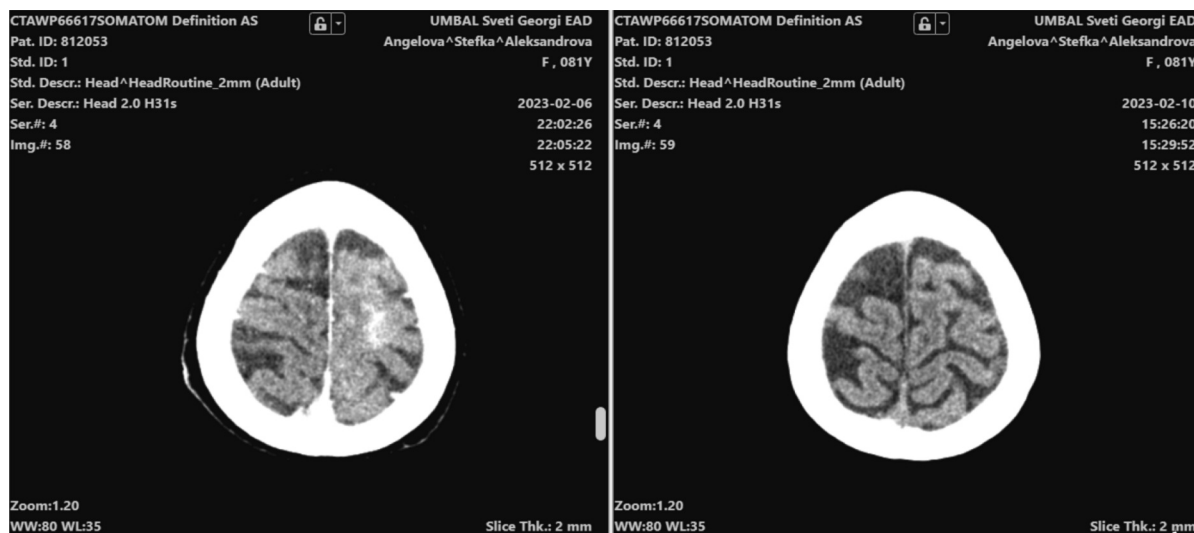
Соматичен статус: Жена на видима възраст, отговаряща на действителната. При постъпването в отделение по инвазивна кардиология е в задоволително общо състояние, контактна, адекватна, без отклонения в соматичен статус. От проведените изследвания се установени хиперкалиемия ($K - 7,1 \text{ mmol/l}$), хиперхолестеролемия ($CHOL - 6,1 \text{ mmol/l}$) и завишени стойности на Креатинин ($161 \text{ }\mu\text{mol/l}$), без отклонения в останалите параклинични показатели. Сутринта в деня на постъпването при пациентката е проведена селективна коронарна ангиография (СКАГ) и са установени 85% сигнификантна стеноза на лява предна низходяща коронарна артерия (left anterior descending artery, LAD) и 70% стеноза на дясна коронарна артерия (right coronary artery, RCA). По повод на тези находки и след предварителна подготовка с антикоагулант е извършена перкутанна коронарна интервенция с поставяне на стент на LAD. Процедурата преминава без усложнения и пациентката получава обща доза 200 мл. изо-осмолярна йодна контрастна материя Ultravist 370.

Постпроцедурно пациентката се е чувства добре в рамките на деня, но вечерта, приблизително 12 часа след прилагане на контраста, дежурен екип наблюдава краткотраен пристъп с адверзия глава и поглед надясно, затруднено и учестено дишане, нарушено съзнание и изпускане на ТР. Пристъпът е продължил около 1 минута при стабилна хемодинамика и ритмична сърдечна дейност. Постиктално са наблюдавани краткотрайна обърканост, челно главоболие, световъртеж и повръщане. От неврологичния статус непосредствено след пристъпа се установи изчерпващ се хоризонтален нистагъм при поглед темпорално и анизорефлексия с по-живи рефлексии вдясно, без патологични рефлексии и без двигателен дефицит. От проведена по спешност нативна КТ на ГМ, приблизително 12 часа след прилагането на контраста, се установи компютър-томографски образ с добре очертана церебрална съдова мрежа и абнормно натрупване на к.м. вдясно малкомозъчно и вляво високопаритално.

При пациентката се назначи адекватна водно-солева реанимация за ускоряване отделянето на контраста и в следващите 3 дни последната беше в добро общо състояние, контактна,



Фигура 1. КТ на ГМ (нативна) – 12 ч. след коронарография и на 4-ти ден.



Фигура 2. КТ на ГМ (нативна) – 12 ч. след коронарография и на 4-ти ден.

адекватна и без оплаквания. На 4-тия ден след пристъпа се проведе контролен КТ на ГМ, при който не се установиха патологични промени (Фигура 1 и 2). От неврологичния статус пациентката беше с персистираща анизорефлексия, а от проведената ЕЕГ не се установи епилептиформна активност.

ОБСЪЖДАНЕ

Представяме клиничен случай на 81-годишна пациентка, при която след проведена перкутанна коронарна интервенция е наблюдаван единичен пароксизмален пристъп на фона на КТ данни за абнормна екстравазация на контрастна материя в ЦНС. Анамнестично и параклинично при пациентката са налични поне 2 рискови фактора за КИЕ. Известното ХБЗ IV ст. в случая е довело да забавена екскреция на контрастната материя и последващата пролонгирана експозиция на мозъчната тъкан на потенциалната невротоксичност на използвания агент (4). В допълнение към това дългогодишната, недобре контролирана хипертония, която е асоциирана и с нарушена мозъчна авторегулация и повишена пропускливост на КМБ, както и относително високата доза (200 мл.) на използвания контраст, създават допълнителни предпоставки за индуциране на КИЕ. Следователно съчетанието на няколко от вече упоменатите рискови фактори при един пациент е довело до едно рядко и дори неочаквано усложнение на една иначе рутинна ендоваскуларна процедура. Този случай подчертава безспорно важноста от внимателно обмисляне на възможната диагноза и разширяване на диференциално-диагностичния план при внезапно влошаване на пациента след провеждането на контраст-медириани процедури. По този начин би могло да се избегне допълнителното натоварване на пациента с контраст при провеждане на диагностична КТ ангиография, или прилагане на ненужни терапевтични процедури като интравенозна тромболиза, тъй като КИЕ е напълно възвратимо състояние, изискващо само симптоматично лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следователно въпреки ниската честота на КИЕ като усложнение на ендоваскуларни контраст-медириани процедури, включването ѝ в диференциално-диагностичния план на поведение при пациенти с постпроцедурно влошаване на състоянието, не трябва да се забравя с оглед избягването на допълнителни ненужни диагностични и терапевтични процедури.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donepudi, B., Trottier, S. A Seizure and Hemiplegia following Contrast Exposure: Understanding Contrast-Induced Encephalopathy. Case Rep Med. 2018 Mar 4, 2018, 9278526.
2. Frederick, M., Steens, St. et al. Contrast-induced encephalopathy – neuroimaging findings and clinical relevance. Neuroradiology. 2022, 64, 1265-1268.
3. Liu, M.R., Jiang, H., Li, X.L., Yang, P. Case Report and Literature Review on Low-Osmolar, Non-Ionic Iodine-Based Contrast-Induced Encephalopathy. Clin Interv Aging. 2020, Dec 4, 15, 2277-2289.
4. Liao, M.T., Lin, T.T., Lin, L.Y., Hwang, J.J., Tseng, C.D. Contrast-Induced Encephalopathy after Percutaneous Coronary Intervention. Acta Cardiol Sin. 2013, May, 29, 3, 277-280.
5. Савелло, А., Свистов, Д.В., Курашевич, К.Г., Мишина, Г. А. Контраст-индуцированная Энцефалопатия у пациентки с менингиомой правой височно-теменной области и диабетической нефропатией. Клиничен случай и анализ литература. Лучевая диагностика и терапия. УДК 616-035.2 [Savello, A., Svistov, D.V., Kurashevich, K. G., Mishina, G.A., Kontrast-inducirovanaya encefalopatiya u pacientki s meningiomoj pravoyvisochno-temnoy oblasti I diabeticheskoy nefropatiy. Klinichen sluchay I analiz litaratura. Luchevaya diagnostika i terapiya. UDK 616-035.2]

Адрес за кореспонденция:
Д-р Мирослава Христова
Клиника по нервни болести,
УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД,
Бул. „Пещерско шосе“ 66
Пловдив, България
email: miroslava.mgh@gmail.com,
тел. 0882700320

Address for correspondence
D-r Miroslava Hristova
Clinic of Neurology,
UMHAT „Sv. Georgi“ EAD,
66, Peshtersko Shosse Blvd
Plovdiv, Bulgaria
email: miroslava.mgh@gmail.com,
phone: +359882700320



**30 НОЕМВРИ –
3 ДЕКЕМВРИ 2023**
ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ

Покана

Скъпи приятели и колеги,

Щастливи сме, че за поредна година имаме удоволствието да Ви поканим на предстоящата конференция *MedicRON Rheumatology & Oncology & Neurology 2023*, която ще се проведе в периода 30 ноември – 3 декември 2023 г., в Гранд Хотел Пловдив.

Тази година ще бъде по-специална, тъй като заедно ще отбележим първия юбилей на конференцията. За тези 10 години MedicRON се утвърди като ежегодно събитие, чиято мисия е да обедини усилията на специалисти в областите Ревматология, Онкология и Неврология от цялата страна, да посрещне интереса и нуждите от нови знания на своите участници и да подпомогне подобряването на практиката в бъдеще.

Подготвили сме интригуваща и разнообразна програма с актуални теми, която да даде възможност за споделяне на идеи, решения и опит, а водещите медицински компании ще предложат нови технологични и фармацевтични достижения. Вярваме, че тази комбинация от практически прогрес и научно усъвършенстване е възможна чрез обединени общи усилия.

В сайта на събитието <https://medicronconference.com/> ще може да проследявате актуална и в развитие цялата информация за предстоящата конференция.

Ще се радваме да Ви посрещнем отново в Пловдив и заедно да отбележим юбилейната конференция!

С уважение,

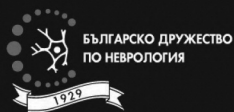
Акад. Ив. Миланов
Проф. Г. Куртева
Проф. Р. Рашков



Официален агент на конференцията:

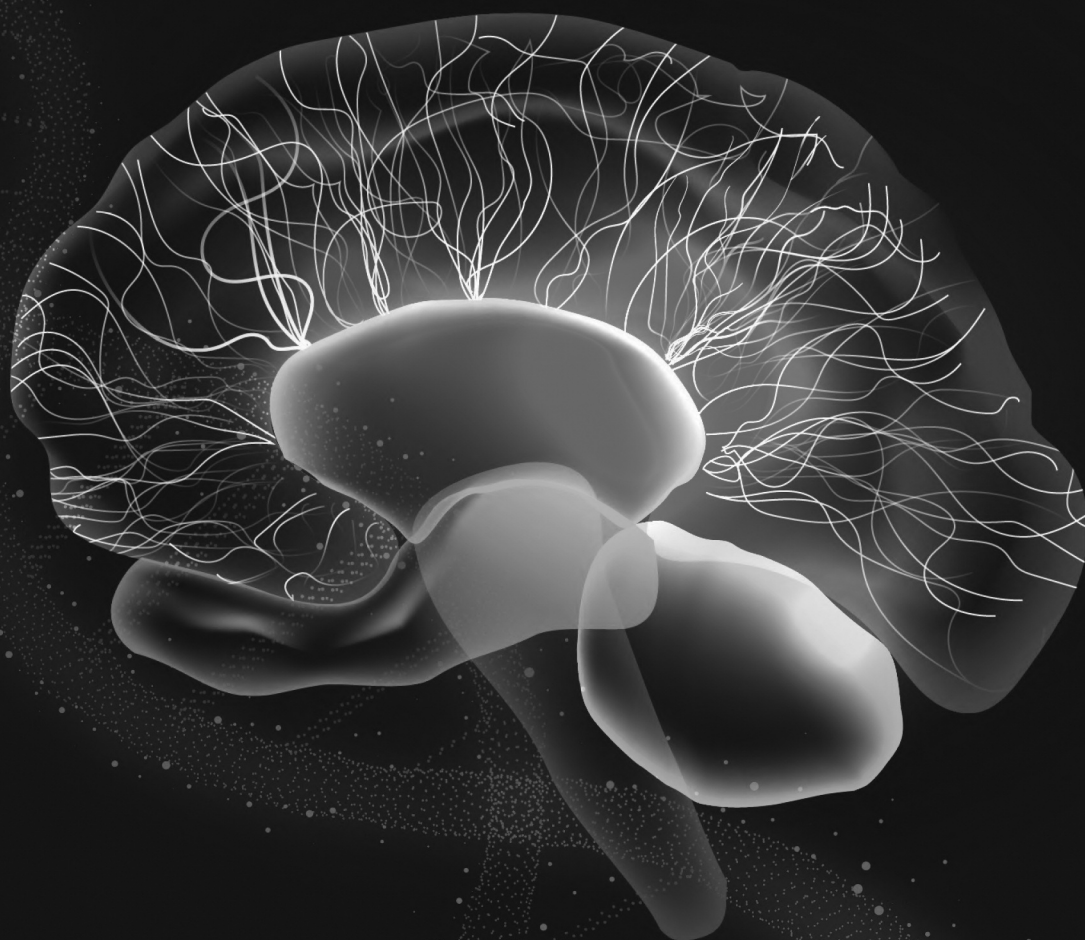
Компания за международни конгреси
София 1700, кв. Витоша, ул. Леа Иванова №2

Тел: +359 2 892 08 08
Уебсайт: www.cic.bg



XXIII

НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО
НЕВРОЛОГИЯ



30 май – 2 юни 2024

Конгресен център на хотел Интернационал
к.к. Златни пясъци