

# Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО  
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 25 / БРОЙ 1  
АПРИЛ, 2024

VOLUME 25 / NUMBER 1  
APRIL, 2024

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПРЕДИМСТВА НА ESLICARBAZEPINE ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ<br><i>Р. Кузманова, И. Ванева</i> ..... | 1  |
| СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА<br><i>Д. Тасков, Ив. Миланов</i> .....                                              | 4  |
| АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА УВРЕДА<br><i>Б. Кръстев</i> .....                                        | 12 |
| НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС<br><i>Т. Янева, Д. Тасков, М. Миланова</i> .....                | 15 |

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПРИЛОЖЕНИЕТО НА БИОМАРКЕРИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА – ТЕКУЩ ПРОЕКТ С БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ<br><i>З. Павлова, А. Орманджиева, Кр. Георгиев, О. Асенов, А. Танева, Т. Чамова, И. Търнев, Алб. Тодорова</i> ..... | 19 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

|                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MELAS СИНДРОМ (МИТОХОНДРИАЛНА ЕНЦЕФАЛО-МИОПАТИЯ, ЛАКТАТНА АЦИДОЗА И ИНСУЛТИ) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ<br><i>Т. Ангелов, Т. Чамова, С. Черникова, А. Еленкова, С. Михайлова, И. Търнев</i> .....       | 21 |
| НУМУЛАРНО ГЛАВОБОЛИЕ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ<br><i>К. Пекова, В. Тодоров, Ив. Миланов, Д. Богданова</i> .....                                                                                                       | 25 |
| АТИПИЧНА ОБРАЗНА НАХОДКА ПРИ ДЕЦА С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ<br><i>И. Александрова, Н. Топалов, Е. Славкова, А. Асенова, Д. Денева, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова</i> ..... | 27 |
| НОРМОТЕНЗИВНА ХИДРОЦЕФАЛИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ<br><i>С. Желязкова, В. Гергелчева</i> .....                                                                                                                      | 34 |
| МНОЖЕСТВЕНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ ЕОЗИНОФИЛНА ГРАНУЛОМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ<br><i>С. Желязкова, В. Гергелчева</i> .....                                                                               | 37 |

### IN MEMORIAM

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| Доц. д-р Иво Радославов Райчев, дм, 1949-2024 ..... | 41 |
|-----------------------------------------------------|----|

### ИНФОРМАЦИИ

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| XXIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ<br>30 май – 2 юни 2024 г., к.к. Златни пясъци, х-л Интернационал..... | 42 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## CONTENT

### REVIEWS

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ADVANTAGES OF ESLICARBAZEPINE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY<br><i>R. Kuzmanova, I. Vaneva</i> ..... | 1  |
| RESTLESS LEGS SYNDROME<br><i>D. Taskov, I. Milanov</i> .....                                                           | 4  |
| ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR DAMAGE<br><i>B. Krastev</i> .....                                            | 12 |
| SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS<br><i>T. Yaneva, D. Taskov, M. Milanova</i> .....                   | 15 |

### ORIGINAL PAPERS

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS – AN ONGOING RESEARCH PROJECT ON BULGARIAN PATIENTS<br><i>Z. Pavlova, A. Ormandjieva, C. Georgiev, O. Asenov, A. Taneva, T. Chamova, I. Tournev, A. Todorova</i> ..... | 19 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### CASE REPORT

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| MELAS SYNDROME (MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS AND STROKES) – PRESENTATION OF A CASE REPORT<br><i>T. Angelov, T. Chamova, S. Cherninkova, A. Elenkova, S. Mihaylova, I. Tournev</i> ..... | 21 |
| NUMMULAR HEADACHE – A CASE REPORT<br><i>K. Pekova, V. Todorov, I. Milanov, D. Bogdanova</i> .....                                                                                                           | 25 |
| ATYPICAL IMAGING IN CHILDREN WITH MULTIPLE SCLEROSIS – CASE PRESENTATION<br><i>I. Aleksandrova, N. Topalov, E. Slavkova, A. Asenova, D. Deneva, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova</i> .....                | 27 |
| NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – A CASE REPORT<br><i>S. Zhelyazkova, V. Guerguelicheva</i> .....                                                                                                             | 34 |
| MULTIPLE MONONEUROPATHY IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS – A CASE REPORT<br><i>S. Zhelyazkova, V. Guerguelicheva</i> .....                                                                  | 37 |

### IN MEMORIAM

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Assoc. prof. Ivo Radoslavov Raychev, MD, PhD, 1949-2024 ..... | 41 |
|---------------------------------------------------------------|----|

### INFORMATION

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| XXIII NATIONAL CONFERENCE OF NEUROLOGY<br>May 30 – June 2, 2024, Golden sands, Hotel International ..... | 42 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

# Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

## РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

## EDITORS

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

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

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:  
Иван Миланов

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 Редколегиата.
  - 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 фамилиите 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). Местопубликуване, 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. Местопубликуване, 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**

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламоателя 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

ПРЕДИМСТВА НА ESLICARBAZEPINE ПРИ ЛЕЧЕНИЕ  
НА ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Кузманова, И. Ванева .....1

## СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА

Д. Тасков, Ив. Миланов .....4

АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА  
УВРЕДА

Б. Кръстев .....12

НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Т. Янева, Д. Тасков, М. Миланова .....15

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРИЛОЖЕНИЕТО НА БИОМАРКЕРИ ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА –  
ТЕКУЩ ПРОЕКТ С БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИЗ. Павлова, А. Орманджиева, Кр. Георгиев, О. Асенов,  
А. Танева, Т. Чамова, И. Търнев, Алб. Тодорова .....19

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

MELAS СИНДРОМ (МИТОХОНДРИАЛНА ЕНЦЕФАЛО-  
МИОПАТИЯ, ЛАКТАТНА АЦИДОЗА И ИНСУЛТИ) –  
ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙТ. Ангелов, Т. Чамова, С. Черникова, А. Еленкова,  
С. Михайлова, И. Търнев .....21

## НУМУЛАРНО ГЛАВОБОЛИЕ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Пекова, В. Тодоров, Ив. Миланов, Д. Богданова .....25

АТИПИЧНА ОБРАЗНА НАХОДКА ПРИ ДЕЦА С  
МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА  
КЛИНИЧНИ СЛУЧАИИ. Александрова, Н. Топалов, Е. Славкова, А. Асенова,  
Д. Денева, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова .....27НОРМОТЕНЗИВНА ХИДРОЦЕФАЛИЯ – КЛИНИЧЕН  
СЛУЧАЙ

С. Желязкова, В. Гергелчева .....34

МНОЖЕСТВЕНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ ЕОЗИНОФИЛНА  
ГРАНУЛОМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТ – КЛИНИЧЕН  
СЛУЧАЙ

С. Желязкова, В. Гергелчева .....37

## IN MEMORIAM

Доц. д-р Иво Радославов Райчев, дм, 1949-2024 .....41

## ИНФОРМАЦИИ

XXIII НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ  
30 май – 2 юни 2024 г.,

к.к. Златни пясъци, х-л Интернационал .....42

## REVIEWS

ADVANTAGES OF ESLICARBAZEPINE IN  
THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

R. Kuzmanova, I. Vaneva .....1

## RESTLESS LEGS SYNDROME

D. Taskov, I. Milanov .....4

ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR  
DAMAGE

B. Krastev .....12

SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA  
GRAVIS

T. Yaneva, D. Taskov, M. Milanova .....15

## ORIGINAL PAPERS

HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS –  
AN ONGOING RESEARCH PROJECT  
ON BULGARIAN PATIENTSZ. Pavlova, A. Ormandjieva, C. Georgiev, O. Asenov,  
A. Taneva, T. Chamova, I. Tournev, A. Todorova .....19

## CASE REPORT

MELAS SYNDROME (MITOCHONDRIAL ENCEPHALO-  
MYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS AND STROKES) –  
PRESENTATION OF A CASE REPORTT. Angelov, T. Chamova, S. Cherninkova, A. Elenkova,  
S. Mihaylova, I. Tournev .....21

## NUMMULAR HEADACHE – A CASE REPORT

K. Pekova, V. Todorov, I. Milanov, D. Bogdanova .....25

ATYPICAL IMAGING IN  
CHILDREN WITH MULTIPLE  
SCLEROSIS – CASE PRESENTATIONI. Aleksandrova, N. Topalov, E. Slavkova, A. Asenova,  
D. Deneva, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova .....27NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – A CASE  
REPORT

S. Zhelyazkova, V. Guergeltcheva .....34

MULTIPLE MONONEUROPATHY IN EOSINOPHILIC  
GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS – A CASE  
REPORT

S. Zhelyazkova, V. Guergeltcheva .....37

## IN MEMORIAM

Assoc. prof. Ivo Radoslavov Raychev, MD, PhD, 1949-2024 .....41

## INFORMATION

XXIII NATIONAL CONFERENCE OF NEUROLOGY  
May 30 – June 2, 2024,

Golden sands, Hotel International .....42

## ПРЕДИМСТВА НА ESLICARBAZEPINE ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Р. Кузманова, И. Ванева

МБАЛНП „Св. Наум”, Медицински университет – София

### ADVANTAGES OF ESLICARBAZEPINE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY

R. Kuzmanova, I. Vaneva

MHATNP „Sv. Naum”, Medical University – Sofia

#### ABSTRACT

Epilepsies are among the most common chronic disorders of the brain and affect approximately 70 million people worldwide. The management of epilepsy is mainly symptomatic, aimed at reducing the risk of seizure recurrence. Despite the availability of many therapeutic options, more than 50% of patients do not achieve seizure freedom with initial monotherapy and despite combination therapy seizures remain uncontrolled in approximately one third of patients. The most frequent type of seizure is the partial-onset (focal) seizure. Eslicarbazepine acetate is a new antiepileptic drug, third-generation relative of carbamazepine and oxcarbazepine that is less prone to drug interactions and better tolerated, taken once per day. Eslicarbazepine acetate was first approved as adjunctive therapy against partial-onset seizures, followed by a monotherapy indication after successful completion of monotherapy conversion trials. Clinical studies using eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment or monotherapy have demonstrated its efficacy in patients with refractory or newly diagnosed focal seizures. The drug is generally well tolerated, and the most common side effects include dizziness, headache, and diplopia. Eslicarbazepine acetate has many advantages over older antiepileptic drugs, and it should be necessarily considered when treating patients with partial-onset epilepsy.

Key words: Eslicarbazepine acetate, Partial-onset epilepsy, Efficacy, Side effects

#### РЕЗЮМЕ

Епилепсията е едно от най-честите неврологични заболявания и засяга приблизително 70 милиона души по света. Лечението на епилепсията е предимно симптоматично, насочено към намаляване на риска от повторна поява на пристъпи. Въпреки наличието на много терапевтични възможности, повече от 50% от пациентите не постигат свобода от припадъци при първоначална монотерапия, а при комбинирана терапия приблизително една трета от пациентите са с недобре контролирани пристъпи. Най-честият вид епилептични пристъпи са тези с огнищно начало (фокални пристъпи). Eslicarbazepine acetate е ново, трета генерация антиепилептично лекарство, от семейството на carbamazepine и oxcarbazepine, което е с по-малък потенциал за лекарствени взаимодействия, по-добре поносимо, може да се приема еднократно за денонощието. Eslicarbazepine acetate първоначално е одобрен като допълваща терапия при фокални пристъпи, с последваща индикация за монотерапия след успешно завършени проучвания. Клинични проучвания с eslicarbazepine acetate като допълваща или монотерапия са доказали неговата ефективност при пациенти с терапевтично резистентна или новодиагностицирана епилепсия. Медикаментът обикновено се понася добре, най-честите нежелани лекарствени ефекти са замаяност, главоболие и двойно виждане. Eslicarbazepine acetate има много предимства в сравнение с по-старите антиепилеп-

тични лекарства и трябва задължително да се има предвид при лечение на пациенти с фокална епилепсия.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Eslicarbazepine acetate, Фокални пристъпи, Ефикасност, Странични ефекти

**Въведение:** Епилепсията е едно от най-честите неврологични заболявания и засяга приблизително 70 милиона души по света (25). Лечението на епилепсията е предимно симптоматично, насочено към намаляване на риска от повторна поява на пристъпи. Въпреки наличието на много терапевтични възможности, повече от 50% от пациентите не постигат свобода от припадъци при първоначална монотерапия (20), а при комбинирана терапия приблизително една трета от пациентите са с недобре неконтролирани пристъпи (29). Най-честият вид епилептични пристъпи са тези с огнищно начало (фокални пристъпи) (20). Eslicarbazepine acetate (ESL) е ново, трета генерация антиепилептично лекарство (АЕЛ), от семейството на carbamazepine (CBZ) и oxcarbazepine (OXC), което е с по-малък потенциал за лекарствени взаимодействия, по-добре поносимо, може да се приема еднократно за денонощието (37). ESL е одобрен от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) през 2009 г. и от Администрацията по храните и лекарствата (FDA) през 2013 г.; първоначално като допълваща терапия при фокални пристъпи, с последваща индикация за монотерапия след успешно завършени клинични проучвания (28).

Химичен състав и структура на ESL: Като CBZ и OXC, ESL е от семейството на dibenzazepine carboxamide. Основната структурна разлика е хидроксилната група на мястото на кето-групата в 10 позиция на пръстена (4). Това позволява на ESL да е с различен стереоселективен метаболизъм. За разлика от CBZ, ESL не се метаболизира в CBZ 10,11-epoxide, който е активно и потенциално токсично съединение, на което се дължи и неблагоприятния профил на безопасност с минимизиране на ензимната индукция на системата cytochrome P450 (CYP) и автоиндукцията (14). Метаболитният път на ESL има предимства в сравнение и с OXC. Продуктите на разграждане на OXC се състоят от 80% (S)-licarbazepine (eslicarbazepine) и 20% (R)-licarbazepine, в съотношение 4:1. ESL се метаболизира директно само до (S)-licarbazepine, който впоследствие претърпява незначително превръщане в OXC. След това част от OXC се превръща в (R)-licarbazepine, което прави общото съотношение на (S)-licarbazepine към (R)-licarbazepine 20:1 (9). И двата продукта са активни съединения, но се смята, че (S)-licarbazepine е по-ефективен, по-малко токсичен и по-ефикасен при преминаване през кръвно-мозъчната бариера в сравнение с (R)-licarbazepine (5).

**Механизъм на действие:** ESL действа чрез инхибиране на волтаж-зависимите натриеви канали (VGSC), особено в бързо активиращите се неврони (26) и има много по-нисък афинитет към VGSC в състояние на покой в сравнение с CBZ и OXC (16). ESL също така намалява наличността на VGSC чрез увеличаване на тяхното бавно инактивиране (16). Бавното инактивиране включва структурно пренареждане на порите и се смята, че регулира възбудимостта на канала (32). Този нов механизъм контрастира с традиционните блокери на VGSC като CBZ, OXC и phenytoine (PHT), чието действие е свързано с пътищата на бързата инактивация (24).

**Фармакокинетика:** След прием на ESL бионаличността е приблизително 94%, а 30% се свързва с човешките плазмени протеини (6). Той има ефективен полуживот от 20-24 часа в цереброспиналната течност (6). Пиковата плазмена концентрация се достига 2-3 часа след перорално приложение и лекарството достига стабилно състояние в плазмата след 4-5 дни (6). Като цяло фармакокинетиката е линейна и пропорционална на дозата, не се влияе от възрастта, пола и приема на храна (1, 6, 9). ESL претърпява бърза и почти пълна хидролиза предимно в черния дроб, въпреки че част от него се метаболизира от червата (2). ESL се елиминира чрез урината предимно в непроменена форма (67%) или като конюгат с глюкуронова киселина (33%) (2). Тъй като ESL в голяма степен се екскретира чрез бъбреците, умерената до тежка бъбречна недостатъчност може да попречи на ефективното изчистване на метаболитите, което налага намаление на дозата (21). Лекото до умерено чернодробно увреждане не повлиява значително фармакокинетиката на ESL, поради което дозировката може да остане непроменена (2).

**Ефективност и безопасност:** В предмаркетинговите плацебо контролирани клинични проучвания (1 проучване фаза II (8) и три – фаза III (5, 10, 13, 22)) ESL е с доказана ефективност като допълнителна терапия при възрастни пациенти с рефрактерни фокални пристъпи. Най-добри резултати са наблюдавани при еднократна дневна доза между 800 и 1200 mg.

ESL запазва своята ефективност във времето, както е показано в отворени и ретроспективни проучвания. В две отворени, продължение на фаза III клинични проучвания при пациенти с фокална епилепсия е наблюдавана ефективността и безопасността на ESL в продължение на 1 година (5, 10, 15, 17). От общо 462 пациенти, между 38% и 53% са имали отговор към лечението ( $\geq 50\%$  намаление на честотата на пристъпите) след първите 4 седмици от наблюдението, а пациентите без пристъпи, отчитано на всеки 12 седмици са били между 5% и 12.5%. Нежеланите реакции са засегнали между 51% и 83% от участниците, но повечето от тях са били леки до умерени. В края на годината като цяло са отчетени значително по-добри резултати от въпросниците за качеството на живот и депресия в сравнение с изходното ниво (15, 17). В следващо ретроспективно проучване на 327 пациенти, приемащи ESL в рутинната клинична практика в продължение на 1 година, на 3-ия месец е установен процентът на отговор при 46.3% от участниците, 57.9% – на 6-ия месец и 52.5% – на 12-ия месец, а процентът на пациентите без пристъпи съответно е бил 21%, 28% и 25% (33).

В мултицентрово ретроспективно проучване в Испания при 253 пациенти с неуспех от първата монотерапия, е добавен ESL (7). Без пристъпи на 6-ия месец са били 62.3% от участниците, а в края на годината – 37.3%. След включването на ESL, 54.2% от пациентите са спрели предишното антиепилептично лечение и са преминали на монотерапия с ESL (7).

Euro-Esli е най-голямото проучване на ефективността на ESL в клиничната практика към днешна дата, като представя общ анализ на 14 европейски проучвания от реалната практиката (real world evidence). Целта на проучването е да се установи ефективността, безопасността и поносимостта на ESL като допълваща терапия при пациенти с фокални пристъпи. Включени са >2000 пациенти, приблизително колкото е общият брой пациенти от регистрационните изпитвания на ESL (23). Процентът на пациентите, лекувани с ESL като монотерапия се е повишил от 4.3% на изходното ниво до 17.1% при последното посещение. От всички пациенти с отговор към лечението ( $\geq 50\%$  намаление на честотата на пристъпите) след 12 месеца лечение са били 75.6%; 41.3% – свободни от пристъпи; 73.4% са се задържали на терапията с ESL след 12 месеца (22, 23). Международната лига за борба с епилепсията определя терапевтично резистентната епилепсия като „неуспех от приложение на две добре толерирани, правилно избрани и прилагани АЕЛ (незави-

симо дали като монотерапии или в комбинация) за постигане на продължителна свобода от пристъпи” (19). Като цяло в Euro-Esli 74,0 % от пациентите (1403/1897) са били лекувани с най-малко две предишни АЕЛ преди да бъдат лекувани с ESL, което подкрепя схващането, че и малки различия във фармакодинамиката може да променят отговора към лечението при преди това „рефрактерни” пациенти (23). Нежелани реакции са съобщили 34%; 13.6 % от пациентите са прекратили лечението. Честотата на страничните реакции в групите с монотерапия и политерапия е сходна, но в групата с монотерапия е имало по-малко отказали се от лечение болни (23).

Две рандомизирани плацебо контролирани проучвания фаза III с ESL (18, 27) доказват ефективността на медикамента като монотерапия. Във фаза III клинично проучване е установено, че монотерапията с ESL е не по-малко ефективна от монотерапия с CBZ с контролирано освобождаване (3). При дългосрочно (2 години) проучване, 84% от пациентите остават на монотерапия с ESL и >80% са без пристъпи в края на наблюдението (29).

Като цяло ESL се счита за безопасно и добре поносимо АЕЛ. Най-честите нежелани реакции са дозозависими, по-чести в периода на адаптация и включват замаяност, сънливост, умора, диплопия, главоболие, гадене и повръщане. Наблюдавана е хипонатриемия (0.6%-1.3%), но честотата е по-ниска, отколкото при употребата на ОХС. ESL се понася по-добре, когато се приема успоредно с АЕЛ с различен механизъм на действие като levetiracetam, topiramate, valproate или pregabalin (10, 13, 22, 27).

**Взаимодействия:** Подобно на ОХС, ESL е слаб ензимен индуктор на CYP3A4 и 5'-diphospho-glucuronosyl, стимулирайки по-малък брой ензими от CBZ (36). Ефектът не е достатъчно силен, за да налага промени в дозата на АЕЛ, метаболизиращи от тези ензими, когато се прилагат едновременно с ESL (6), което е значително предимство на ESL пред CBZ по отношение на лекарствените взаимодействия. Въпреки това, подобно на CBZ и ОХС, ESL може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви поради индукцията на CYP3A4, който помага за метаболизма на levonorgestrel и ethinylestradiol (12, 17). Жените в детородна възраст може да се нуждаят от увеличаване на дозата на оралните контрацептиви или да използват алтернативни контрацептивни методи.

ESL инхибира CYP2C9 и CYP2C19; следователно, лекарства, метаболизиращи от тези ензими, като PHT, изисква намаление на дозата, когато се прилагат едновременно с ESL (6). ESL не взаимодейства значително с levetiracetam, gabapentine, valproate и clobazam (35). Ензимни индуктори като CBZ и PHT повишават клирънса на ESL чрез повлияване на пътя на глюкорониране, което води до средно понижение от 21-33% плазмен ESL (6). ESL не трябва да се дава заедно с ОХС, тъй като това може да причини свръхекспозиция на (S)-licarbazepine (9). ESL намалява с 54% нивата на simvastatin и 36-39% на rosuvastatin, поради което е препоръчително да се следи отговорът към терапията, напр. нивата на холестерола (11, 16, 35, 61). Доказано е, че ESL намалява нивата на (S)-warfarin с 23%, но няма влияние върху фармакокинетиката или коагулацията на (R)-warfarin (30). Есликарбазепин ацетатът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на digoxin и metformin (31).

#### Кога и как да преминем от CBZ и ОХС към ESL?

Консенсусът EPICON представлява проект, в който група експерти в областта на епилепсията оценяват определени клинични ситуации и методологията за преминаване от CBZ или ОХС към ESL. Методологично е използван методът Delphi, представляващ изследователска техника, базирана на мненията на 54 експерта, водещи невролози – епилептолози от Испания, включваща 56 въпроса. Включени са въпроси от 4 секции: CBZ – методология за смяна; CBZ – ситуации, благоприятни за смяна; ОХС – методология за смяна; ОХС – ситуации, благоприятни за смяна (34).

Според консенсуса EPICON преминаването от ОХС към ESL е препоръчително в случаи, когато не е постигнат контрол на епилептичните пристъпи при терапия с ОХС и друг АЕЛ; при необходимост от еднократен прием (пациенти с полимедикация, когнитивни проблеми, работещи на смени, забравящи да приемат лекарствата си, възрастни пациенти) (34). Превключването от ОХС към ESL е улеснено поради приликите в метаболитните пътища на ОХС и ESL, и може да стане веднага – пациентите приемат нормална доза ESL сутринта, след като са приели обичайната доза ОХС вечерта в съотношение 1:1 (22).

Допълнителни съображения за преминаване от CBZ към ESL са пациенти с повече коморбидни заболявания, тези с когнитивно увреждане (ESL обикновено причинява по-малко когнитивни неблагоприятни ефекти – 3.3%-9.8%), болни с тежка остеопороза, дислипидемия, чернодробна увреда (но не недостатъчност), мъже с еректилна дисфункция (23). Превключването от CBZ към ESL трябва да бъде проведено за период от 1 до 3 седмици (заместителна терапия) при съотношение на дозите 1:1.3 (22).

**В заключение:** ESL принадлежи към дибензазепиновото семейство на АЕЛ, което включва CBZ и ОХС, но се различава от тези медикаменти по отношение на своята фармакокинетика, фармакодинамика, метаболизъм (10) и механизъм на действие (16, 26, 27). ESL е ефикасен като допълнителна терапия за възрастни пациенти с фокална епилепсия, може да бъде дозиран еднократно дневно, притежава по-добър фармакокинетичен профил в сравнение с CBZ и благоприятен профил на поносимост, няма потенциал за лекарствени взаимодействия, липсва автоиндукция на метаболизма. ESL е свързан с по-ниски нива на хипонатриемия в сравнение с CBZ или ОХС и може да има по-ниска честота на алергични реакции, вкл. обрив (10).

## ЛИТЕРАТУРА

- Almeida, L., Falcao, A., Maia, J., Mazur, D., Gellert, M., Soares-da-Silva, P. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45, 9, 1062-1066.
- Almeida, L., Minciu, I., Nunes, T., Butoianu, N., Falcao, A., Magureanu, S., et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of eslicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48, 8, 966-977.
- American Academy of Neurology 68th Annual Meeting; 2016. Efficacy of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed partial-onset seizures.
- Banach, M., Borowicz, K., Czuczwar, S. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of eslicarbazepine for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11, 4, 639-648.
- Ben-Menachem, E., Gabbai, A., Hufnagel, A., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 2010, 89, 2-3, 278-285.
- Bialer, M., Soares-da-Silva, P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*, 2012, 53, 6, 935-946.
- Correia, F., Freitas, J., Magalhaes, R., Lopes, J., Ramalheira, J., Lopes-Lima, J., et al. Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate: a consecutive, retrospective, observational study. *Epilepsy Res*, 2014, 108, 8, 1399-1405.
- Elger, C., Bialer, M., Cramer, J., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2007, 48, 3, 497-504.
- Elger, C., Bialer, M., Falcao, A., Vaz-da-Silva, M., Nunes, T., Almeida, L., et al. Pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine at steady state in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2013, 54, 8, 1453-1461.
- Elger, C., Halasz, P., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*, 2009, 50, 3, 454-463.
- Falcao, A., Pinto, R., Nunes, T., Soares-da-Silva, P. Effect of repeated administration of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of simvastatin in healthy subjects. *Epilepsy Res*, 2013, 106, 1-2, 244-249.
- Falcao, A., Vaz-da-Silva, M., Gama, H., Nunes, T., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Res*, 2013, 105(3): 368-376.
- Gil-Nagel, A., Lopes-Lima, J., Almeida, L., Maia, J., Soares-da-Silva, P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120, 5, 281-287.
- Hainzl, D., Parada, A., Soares-da-Silva, P. Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(?) and R(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy carbamazepine. *Epilepsy Res*, 2001, 44, 2-3, 197-206.
- Halasz, P., Cramer, J., Hodoba, D., Czlonkowska, A., Guekht, A., Maia, J., et al. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51, 10, 1963-1969.
- Hebeisen, S., Pires, N., Loureiro, A., Bonifacio, M., Palma, N., Whyment, A., et al. Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology*, 2015, 89: 122-135.
- Hufnagel, A., Ben-Menachem, E., Gabbai, A., Falcao, A., Almeida, L., Soares-da-Silva, P. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: results of a 1-year open-label extension study. *Epilepsy Res*, 2013, 103, 2-3, 262-269.
- Jacobson, M., Pazdera, L., Bhatia, P., Grinnell, T., Cheng, H., Blum, D. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a historical-control phase III study. *BMC Neurol*, 2015, 15, 46.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A., Brodie, M., Allen Hauser, W., Mathern, G., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51, 1069-1077.
- Lattanzi, S., Trinka, E., Zaccara, G., Striano, P., Russo, E., Del Giovane, C., Silvestrini, M., Brigo, F. Third-Generation Anti-seizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Drugs*, 2022, 82, 2, 199-218. doi: 10.1007/s40265-021-01661-4.
- Maia, J., Almeida, L., Falcao, A., Soares, E., Mota, F., Potgieter, M., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46, 3, 119-130.
- Peltola, J., Holtkamp, M., Rocamora, R., Ryvlin, P., Sieradzan, K., Villanueva, V. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate - Expert opinion. *Epilepsy & Behavior*, 2015, 50, 46-49.
- Rocamora, R., Peltola, J., Assenzac, G., McMurray, R., Vicente Villanueva, V. Safety, tolerability and effectiveness of transition to eslicarbazepine acetate from carbamazepine or oxcarbazepine in clinical practice; Seizure: European Journal of Epilepsy, 2020, 75, 121-128.
- Rogawski, M.A., Loscher, W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5, 7, 553-564.
- Singh, A., Trevick, S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*, 2016, 34, 4, 837-847.
- Soares-da-Silva, P., Pires, N., Bonifacio, M., Loureiro, A., Palma, N., Wright, C. Eslicarbazepine acetate for the treatment of focal epilepsy: an update on its proposed mechanisms of action. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3, 2, e00124.
- Sperling, M., Abou-Khalil, B., Harvey, J., Rogin, J., Biraben, A., Galimberti, C., et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2015, 56, 2, 244-253.
- Talevi, A. Antiseizure medication discovery: Recent and future paradigm shifts. *Epilepsia*, 2022, 7, 133-141. doi: 10.1002/epi4.12581.
- Trinka, E., Rocamora, R., Chaves, J., Moreira, J., Ikeda, F.,

- Soares-da-Silva, P. BIA-2093-311/EXT Investigators Study Group. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate monotherapy for adults with newly diagnosed focal epilepsy: An open-label extension study. *Epilepsia*, 2020, 61, 10, 2129-2141. doi: 10.1111/epi.16666.
30. Vaz-da-Silva, M., Almeida, L., Falcao, A., Soares, E., Maia, J., Nunes, T., et al. Effect of eslicarbazepine acetate on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects during a three-stage, open-label, multiple-dose, single-period study. *Clin Ther*, 2010, 32, 1, 179-192.
31. Vaz da Silva, M., Costa, R., Soares, E., Maia, J., Falcao, A., Almeida, L., et al. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23, 4, 509-514.
32. Vilin, Y., Ruben, P. Slow inactivation in voltage-gated sodium channels: molecular substrates and contributions to channelopathies. *Cell Biochem Biophys*, 2001, 35, 2, 171-190.
33. Villanueva, V., Bermejo, P., Montoya, J., Toledo, M., Gomez-Ibanez, A., Garces, M., et al. EARLY-ESLI study: long-term experience with eslicarbazepine acetate after first monotherapy failure. *Acta Neurol Scand*, 2016, doi:10.1111/ane.12720.
34. Villanueva, V., Ojeda, J., Rocamora, R., Serrano-Castro, P., Parra, J., Rodriguez-Uranga, J., Bathal, H., Viteri, C. EPICON consensus: recommendations for proper management of switching to eslicarbazepine acetate in epilepsy. *Neurologia*, 2018, 33, 5, 290-300. doi: 10.1016/j.nrl.2016.04.014.
35. Zaccara, G., Giovannelli, F., Cincotta, M., Carelli, A., Verrotti, A. Clinical utility of eslicarbazepine: current evidence. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9, 781-789.
36. Zaccara, G., Perucca, E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*, 2014, 16, 4, 409-431.
37. Zelano, J., Ben-Menachem, E. Eslicarbazepine acetate for the treatment of partial epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(8): 1165-1169.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana\_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. prof. R. Kuzmanova

University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel.: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana\_kuzmanova@abv.bg

## СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА

Д. Тасков<sup>1,2</sup>, Ив. Миланов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> УМБАЛНП „Св. Наум“ София

<sup>2</sup> Медицински университет – София

### RESTLESS LEGS SYNDROME

D. Taskov<sup>1,2</sup>, I. Milanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia

<sup>2</sup> Medical University of Sofia

### ABSTRACT

Restless legs syndrome is a sensorimotor neurological disorder characterised by unpleasant sensations and an urge to move the limbs, occurring mainly at rest and in the evening and improving with movement. The prevalence of the disease is between 7 and 10% in the European population. Several mechanisms are involved in the pathogenesis of the disease, such as iron deficiency in the brain, dopaminergic dysfunction, glutamate and adenosine involvement. The treatment of the disease is non-pharmacological and pharmacological. After initial assessment of iron status and proper correction of iron deficiency, two main classes of drugs are used to treat the syndrome – dopamine agonists and  $\alpha 2\delta$  ligands. The risk of developing augmentation and impulse control disorders warrants an individualized approach to each individual patient suffering from restless legs syndrome.

**KEY WORDS:** restless legs syndrome, clinical presentation, pathophysiology, treatment.

### РЕЗЮМЕ

Синдромът на неспокойните крака е сензомоторно неврологично заболяване, което се характеризира с неприятни усещания и непреодолимо желание за движения на крайниците, с поява

основно в покой и вечер и с подобрене при движение. Разпространението на заболяването е между 7 и 10% в европейската популация. В патогенезата на заболяването са включени няколко механизма като дефицит на желязо в мозъка, допаминергична дисфункция, участието на глутамат и на аденозин. Лечението на болестта бива нефармакологично и фармакологично. След първоначалната оценка на желязния статус и правилното коригиране на дефицита на желязо е възможно приложението на допаминови агонисти и  $\alpha 2\delta$  лигандите – двата основни класа медикаменти, които се използват за лечение на синдрома. Рискът от развитие на феномен на засилване на симптомите и нарушения, свързани с контрола на импулсите налага индивидуален подход към всеки отделен пациент, страдащ от синдрома на неспокойните крака.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** синдром на неспокойните крака, клинична картина, патофизиология, лечение

Синдромът на неспокойните крака (Restless Legs Syndrome, RLS) представлява свързано със съня, сензомоторно неврологично заболяване, което се характеризира с неприятни усещания обикновено в краката, съчетано с непреодолимо желание за движения в тях. Появява се основно в покой и вечер и/или през нощта и се подобрява при движение. Симптомите са разнообразни по отношение на честотата (от появяващи се по-рядко от веднъж годишно до ежедневни) и тежестта (от леко дразнещи до инвалидизиращи) със сериозни последици за съня, качеството на живот и настроението. В много тежки случаи са свързани с повишен риск от депресия, самоубийство и самонараняване (22). Въпреки значителният напредък в проучванията, свързани с открития по отношение на патофизиологията, последиците и

усложненията, RLS все още е недостатъчно диагностициран, слабо разпознаваем и лекуван синдром.

Синдромът на неспокойните крака е известен също като болестта на Willis-Ekbom на името на откривателите си. Описан е за първи път през 1672 г. от сър Thomas Willis, който е забелязал, че при пациентите, които страдат от RLS „... възниква толкова голямо безпокойство и мятане на краиците им, че болните не могат да спят повече, отколкото ако бяха на място на най-голямо мъчение” (3). Клиничната дефиниция на RLS еволюира допълнително през годините, но основните му характеристики остават точно както ги е описал Willis. След като дълго време е бил приеман за функционално/психиатрично разстройство, от края на XIX в. някои автори започват да го считат за органично състояние. През 1880 г. Beard изказва хипотезата, че произходът на моторното безпокойство е на ниво на гръбначния мозък, а през 1943 г. Allison подчертава неволевия характер на моторния компонент на RLS, въвеждайки хипотеза за съдов произход. RLS е признат за добре дефинирано и често срещано неврологично заболяване след класическото му и подробно описание от Ekbom през 1945 г., когато той съобщава за първите си осем пациенти и го нарича „Asthenia Crurum Paraesthetica” (раздразнителни крака) (22). През 1995 г. е създадена Международна група за изследване на синдрома на неспокойните крака (International Restless Legs Syndrome Study Group – IRLSSG) и диагностичните характеристики на RLS бяха периодически актуализирани (4, 11).

Епидемиологичните проучвания подчертават високата честота на RLS, като оценяват, че разпространението му е между 7 и 10% сред общото възрастно европейско и американско население, за разлика от Азия и Африка, където то е по-ниско (3, 6). Също така се наблюдава повишено разпространение на симптомите на RLS при възрастни над 40 години. Според някои проучвания болестта достига честота от 10-35% при възрастните хора (27). Като цяло с напредването на възрастта се увеличава разпространението на RLS. Изследванията също така са установили, че RLS е сравнително често срещан при деца и юноши, като засяга 1-4% от това население. Въпреки високото му разпространение, по-голямата част от хората с RLS изпитват леки до умерени симптоми, докато едва 1-3% от тях имат тежки и чести симптоми (5,33). RLS засяга по-често жените, отколкото мъжете, като се съобщава за 30-50% по-висока честота (26). Жените трябва да бъдат разпитвани за RLS по време на бременност, тъй като той се среща при една на всеки пет бременни жени, което е два до три пъти по-висока честота, отколкото при общото население. Симптомите на RLS достигат своя пик през третия триместър на бременността и отшумяват около раждането. Жените с анамнеза за RLS по време на бременност са склонни да имат RLS и в по-късен етап от живота си (16).

Описани са два пика на заболяемост от RLS – първият през второто десетилетие, а вторият – през четвъртото десетилетие. Докато по-ранната възраст на поява на RLS е свързана с фамилна анамнеза за RLS и по-бавна прогресия на заболяването, появата на RLS в напреднала възраст рядко се свързва с фамилна

анамнеза, характерна е бързата прогресия на заболяването и наличието на съпътстващи заболявания (25). Все повече доказателства сочат, че честотата на RLS се увеличава с полиморбидността, което е свързано с по-ниска генетична предразположеност към заболяването (7) (Табл.1).

Основната клинична характеристика е непреодолимо желание за движение в краката, като в почти всички случаи са налице и неприятни сетивни симптоми. Описанието на тези усещания е разнообразно и когато пациентите бъдат попитани подробно за тях, те използват най-различни термини, например изтръпване, парене, напрежение или усещане за електричество. За болезнено описание на тези усещания съобщават 55-85% от пациентите с RLS (21, 36). Редица пациенти изпитват трудности при намирането на дума или изречения, с които да опишат какво усещат в краката. Пациентите съобщават, че необичайните усещания се наблюдават дълбоко в краката, а не на повърхността им. Поради характерната им поява в периодите на покой, RLS често се описва по време на специфични дейности, например докато се чете, гледа телевизия, в театър, по време на полет, във влак, като пътник в автомобил и по време на шофиране. RLS може да се развие, когато човек лежи в леглото, опитвайки се да заспи, което води до безсъние. Въпреки че всеки пациент има своя собствена стратегия за облекчаване на симптомите, най-често съобщаваните са ходене, разтягане, масаж на засегнатите крайници или други действия, като например обливане на крайниците със студена вода или стъпване на пода с боси крака. За разлика от това, интензивните дейности през деня могат да влошат симптомите вечер и през нощта. По-тежките форми на RLS се свързват с по-кратък латентен период между състоянието на покой или неактивност до появата на симптомите, както и с повторна поява на симптомите след приключване на движението (25).

RLS често е двустранен и симетричен в краката, но през някои симптоматични периоди може да се разпространи и в други части на крайниците. Често се засягат глезените, коленете, бедрата и тазобедрените стави. В 20-40% от случаите усещанията се появяват и в горните крайници. Съобщавани са някои случаи на безпокойство, засягащо само горните крайници, с минимално или никакво засягане на краката, състояние наречено „неспокойни ръце”. Засягането на целия долен крайник и на горните крайници обикновено се наблюдава при тежки случаи или когато е свързано с феномена на засилване на симптомите, асоцииран с хроничната терапия с допаминергични средства. Също така може да се наблюдава изолирано засягане на други части на тялото (без краката), като например корема, гениталите, устата и стъпалата (20). При повечето пациенти симптомите са по-изразени вечер или през нощта, отколкото през деня, или се проявяват само вечер или през нощта. Циркадната динамика на симптомите е от решаващо значение за диференциалната диагноза и допринася за неблагоприятния ефект на RLS върху иницирането на съня. При около 60-70% от пациентите с RLS се наблюдават смущения в съня, включително трудности при заспиване, намалено общо време сън и увеличен брой пробуж-

Табл. 1 Чести коморбидни състояния, свързани с RLS/PLMS.  
RLS=Синдром на неспокойните крака, PLMS=Периодични движения на крайниците по време на сън (7)

| Основна връзка                                                                                                                 | Неврологични болести                                                                                                                                                                                                                                         | Сърдечносъдови и метаболитни болести                                                                                                                                                                                                            | Хипоксични състояния                                                                                                                                                                   | Лекарства и субстанции                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бъбречна недостатъчност</li> <li>• Дефицит на желязо</li> <li>• Бременност</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Полиневропатии</li> <li>• Множествена склероза</li> <li>• Мултисистемна атрофия</li> <li>• Мигрена</li> <li>• Латерална амиотрофична склероза</li> <li>• Миастения гравис</li> <li>• Паркинсонова болест</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ишемичен мозъчен инсулт</li> <li>• Миокарден инфаркт</li> <li>• Сърдечни аритмии</li> <li>• Артериална хипертония</li> <li>• Затлъстяване</li> <li>• Захарен диабет</li> <li>• Дислипидемия</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронична обструктивна белодробна болест</li> <li>• Обструктивна сънна апнея</li> <li>• Саркоидоза</li> <li>• Белодробна хипертония</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Невролептици</li> <li>• H1-антагонисти</li> <li>• Антидепресанти</li> <li>• Литий</li> <li>• Алкохол</li> <li>• Тютюнопушене</li> <li>• Кафе</li> </ul> |

дания със симптоми на RLS. Свързаното с RLS безсъние възниква главно през първата част на нощта и понякога е основното оплакване на пациентите, които подценяват или не фокусират вниманието си върху сетивните симптоми. Високата честота на нарушен сън при пациентите с RLS и фактът, че 10% от пациентите с безсъние съобщават и за симптоми на RLS, обосновават провеждането на скрининг за RLS при всички хора, които се оплакват от безсъние. Обратно, всички пациенти със съмнение за RLS трябва да бъдат разпитани за наличието на безсъние. Важно е да се отбележи, че въпреки нарушеното количество и качество на съня при пациентите с RLS, може да липсва прекомерна дневна сънливост или поне нивото ѝ да бъде непропорционално на степента на нарушения нощен сън (25).

Диагнозата RLS е клинична, което предполага подробна анамнеза. Настоящите диагностични критерии за RLS са разработени от Международната група за изследване на синдрома на неспокойните крака и са публикувани през 2014 г. (11). За поставяне на диагнозата трябва да бъдат изпълнени *всички пет основни критерия*:

1. Непреодолимо желание за движение на краката, обикновено, но не винаги, придружено с, или причинено от дискомфорт и неприятни усещания в краката.
2. Непреодолимото желание за движение на краката и съпътстващите го неприятни усещания започват или се засилват по време на периоди на покой или неактивност, например в легнало или седнало положение.
3. Непреодолимото желание за движение на краката и съпътстващите го неприятни усещания се облекчават частично или напълно от движение, като ходене или разтягане, най-малко докато трае дейността.
4. Непреодолимото желание за движения на краката и всички съпътстващи неприятни усещания по време на покой или неактивност се появяват или се влошават основно вечер или през нощта.
5. Наличието на горепосочените характеристики не се разглеждат като симптоми на заболяването, ако се дължат на друго медицинско или поведенческо състояние (напр. мигалгия, венозен застой, оток на краката, артрит, крампи на краката, позиционен дискомфорт).

В допълнение към тези 5 основни диагностични критерия, четири допълнителни характеристики могат да подпомогнат поставянето на диагноза, особено при неясни случаи:

1. Наличие на периодични движения на краката по време на сън (Periodic leg movements in sleep, PLMS) или в състояние на будърстване, с честота или интензивност, по-високи от очакваните за възрастта и при липса на данни за заболяване или лекарства, които могат да причинят или засилят тези движения.

PLMS са налице при повече от 80% от пациентите с RLS. PLMS се среща често и при пациенти без симптоми на RLS с

честота около 7-25% от общото население. Често срещано погрешно схващане за RLS е, че той е синоним с разстройството с периодични движения на крайниците (Periodic Limb Movement Disorder, PLMD). Понякога изолиран PLMS се диагностицира погрешно като RLS. Диагнозата PLMD е насочена към пациенти без RLS, при които периодичните движения на крайниците по време на сън са основното нарушение на съня, свързано със симптоми на безсъние или дневни оплаквания. Поставянето на диагнозата PLMD е строго зависимо от извършването на полисомнография и анамнеза за оплаквания, свързани с нарушения на съня, докато диагнозата RLS не изисква извършването на полисомнография (24).

2. Отговор към допаминергична терапия. Приблизително 60-75% от пациентите с RLS имат добър първоначален отговор към допаминергичните лекарства. В клиничната практика липсата на отговор към допаминергична терапия подлага на съмнение диагностичната точност, но диагнозата RLS не е задължително да бъде изключена.
3. Анамнеза за фамилна история. Наличие на роднина от първа линия с RLS увеличава риска от RLS 6-7 пъти.
4. Липсва прекомерна дневна сънливост. Това е особено вярно при средно-тежки и тежки случаи.

В зависимост от клиничния ход, болестта може да се класифицира като *периодичен RLS*, който се характеризира с поява на симптомите по-рядко от два пъти седмично през последната година, с поне пет епизода през целия живот. При *хронично-персистиращият ход* оплакванията на пациента са достатъчно чести и неприятни, за да изискват ежедневно лечение, като обикновено се появяват средно поне два пъти седмично и водят до умерен или тежък дистрес. *Рефрактерният RLS* се характеризира с неповлияване от монотерапия с допустими дози от лекарствата от първа линия поради няколко причини – намаляване на ефикасността, възникване на феномен на засилване на симптомите или наличието на нежелани ефекти.

Синдромът на неспокойните крака може да бъде класифициран като първичен и вторичен. Първичната форма може да бъде спорадична или фамилна. Около 40-60% от пациентите с RLS, които търсят лекарска помощ, съобщават за близък роднина, който е засегнат от същите симптоми. Вторичната форма се свързва с наличието на придружаващи заболявания и състояния с доказан риск за развитие на RLS като бъбречна недостатъчност, желязен дефицит и бременност (3).

Множество заболявания, наречени имитатори, могат да предизвикат симптоми, които отговарят или са много близки до горепосочените критерии. Могат да се класифицират в няколко големи групи – болести, които са характерни с необичайно безпокойство, с нощен дискомфорт и болки в краката, с комбинирана двигателна активност и дискомфорт или болка в краката и такива с нощна хипермоторна активност (7) (Табл. 2).

Патофизиологията на заболяването все още не е напълно

Табл. 2 Някои болести, подобни на RLS и основни разлики. RLS= Restless legs syndrome (7)

| Заболяване                         | Локализация и характеристика                                                                                 | Засилва се в покой | Подобрява се от движение | Влошава се вечер | Подобрява се от допаминова терапия |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|------------------------------------|
| Полиневропатия                     | Болезнени, „изгарящи“ усещания в крайниците                                                                  | Не                 | Не                       | Не или слабо     | Не                                 |
| Нощни крампи                       | Болезнени неволеви мускулни контракции, които обикновено засягат мускулите в подбедрицата или стъпалото      | Не                 | Да                       | Да               | Не                                 |
| Позиционен дискомфорт в крайниците | Неприятни усещания в краката, които се появяват след продължително седене или лежане в едно и също положение | Да                 | Да                       | Не               | Не                                 |
| Акагизия                           | Усещане за „вътрешно“ безпокойство, което не е локализирано единствено в краката                             | Да                 | Да                       | Не               | Не                                 |
| Артритни болки                     | Дискомфорт, локализиран в ставите                                                                            | Не                 | Не                       | Не               | Не                                 |
| Съдово клаудикация                 | Дизестезии и болки в краката                                                                                 | Да                 | Не                       | Не               | Не                                 |

изяснена. Към настоящия момент се приема, че синдромът на неспокойните крака е комплексно състояние при което генетична предразположеност, някои характерни фактори на средата и взаимодействието между двете водят до изявата на заболяването.

Около 20-60% от пациентите с RLS съобщават за фамилна история на заболяването. Наличието на член от семейството с RLS увеличава риска до 5-6 пъти. При фамилните форми симптомите започват по-рано, средно преди 30-40-годишна възраст. Мета-анализ от Европа и Северна Америка е открил 19 потенциални локуса, свързани с RLS. Трите най-важни гена за развитие на RLS са MEIS1, BTBD9 и PTPRD (30). Рисковият алел на MEIS1 е най-силният фактор за възникване на RLS. Той играе роля в невrogenезата, ориентацията на аксоните и синаптогенезата, особено в клетките на базалните ганглии. Доказано е, че влияе върху метаболизма на желязото. Рисковият алел MEIS1 е също така възможен рисков генетичен фактор за безсъние. BTBD9 регулира нивата на допамин в мозъка и контролира желязната хомеостаза чрез регулаторния протеин на желязото. PTPRD участва в развитието на нервната система.

Още Ekblom е изследвал ролята на желязото в ранните етапи на заболяването. Не е ясно дали RLS е свързан с ниски нива на желязо в периферната или в централната нервна система. Ранните данни сочат, че тежестта на RLS се увеличава с намаляване на количеството на периферното желязо (32). Неотдавнашни открития оспориха тези изводи, като множество нови проучвания установиха, че RLS не е свързан с нивата на феритин в плазмата (3). Към момента преобладава мнението, че недостигът на желязо в мозъка е ключов биологичен фактор за RLS и може да се дължи на различни причини, включително ниски периферни нива на желязо или генетични вариации (3, 15, 22). Проучване е установило, че при транскраниалния ултразвук на substantia nigra (основното хранилище на желязо в мозъка) се установява хипоехогенност, която се предполага, че е белег за намалено съдържание на желязо (14). Изследванията с магнитен резонанс показват намалено съдържание на желязо в nucleus ruber при пациенти с RLS (8). Недостигът на желязо в мозъка при пациенти с RLS се доказва и от намалените нива на феритин (вътреклетъчният протеин за съхранение на желязо) и повишените нива на трансферин (извънклетъчният преносител на желязо) в цереброспиналната течност при нормални серумни нива на феритин и трансферин. Експериментални изследвания показват, че дефицитът на желязо в мозъка води до хипердопаминаргично и хиперглутаматергично състояние, което обуславя дисфункция на кортико-стрио-таламично-кортикалните системи.

Подкрепа за участието на допамина в патофизиологията на RLS идва от драматичната терапевтична полза от допаминаргичните средства върху симптомите на RLS. Тези клинични наблюдения предполагат намалена допаминаргична активност при болни с RLS. За разлика от това, последвалите проучвания дават доказателства за пресинаптично хипердопаминаргично състояние с повишен синтез и освобождаване на допамин (22, 25). Вероятно постсинаптичната понижена рецепторна регулация, вследствие на засилената допаминаргична стимулация, е причина за относителния вечерен и нощен допаминов дефицит, водещ до симптомите на RLS. Освен централните допаминаргични механизми, низходящата спинална допаминаргична система, произхождаща от дорзалния заден хипоталамус (регион A11), също може да участва в патофизиологията на RLS, като намалява инхибиторното си влияние върху спиналните сензорни сигнали. Терапевтичните ефекти на опиаите при RLS вероятно са свързани с допаминаргичен ефект върху  $\mu$ -опионидните рецептори, тъй като агонистите на  $\mu$ -опионидните рецептори в крайна сметка водят до допаминаргично активиране.  $\mu$ -опионидните рецептори, разположени в допаминаргичната вентрална тегментална зона и в nucleus accumbens,

осъществяват както аналгетичния, така и пристрастяващия ефект на опиоидите (25).

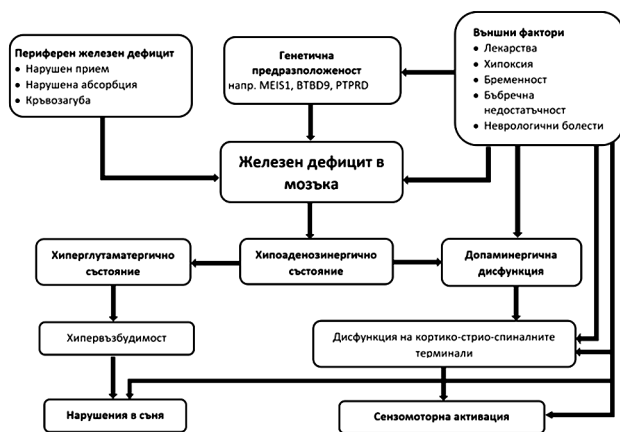
Допаминаргичната хипотеза и хипотезата за недостиг на желязо в мозъка при RLS може да не са взаимно изключващи се. Животински модели на дефицит на желязо в мозъка са показали промени в стриарната допаминаргична функция, а при пациентите с RLS биохимични, аутопсионни и образни проучвания предполагат, че промените в транспорта на желязо в мозъка водят до промени в стриарната допаминава невротрансмисия (15, 22, 25).

Все повече проучвания подкрепят ролята на глутаматергичната система в патогенезата на RLS. Едно от тях, използващо магнитно-резонансна спектроскопия е установило повишени нива на глутамат в таламуса при пациенти с RLS, сравнени със здрави контроли (1). В допълнение на участието на глутаматергичната система е и терапевтичната ефикасност на медикаменти, които влияят на глутаматните рецептори или глутаматното освобождаване като  $\alpha 2\delta$  лиганди (инхибират пресинаптичното освобождаване на глутамат) и лекарства, които инхибират NMDA-рецепторите (ketamine и methadone) или AMPA-рецепторите (perampanel) (25). Трябва да се отбележи, че допаминовите агонисти могат да блокират освобождаването на глутамат както при плъхове с недостиг на желязо в мозъка, така и при здрави контроли. Това предполага, че допаминовите рецептори, локализирани в стриарните глутаматергични терминали, могат да бъдат една от целите на лечението с допаминовите агонисти. Проучване е установило, че недостигът на желязо може да доведе до свръхчувствителност на глутаматергичните кортико-стриарни терминали при гризачи (38).

При гризачите недостигът на желязо в мозъка води до значително понижаване на аденозин A1 рецепторите и повишаване на стриарните A<sub>2A</sub> рецептори, което причинява повишена чувствителност на кортико-стриарните глутаматергични терминали (9). A<sub>1R</sub> и A<sub>2A</sub> рецептори взаимодействат съответно с допаминовите D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори, което води до понижаване на регулацията на допаминовата система при физиологични условия. При недостиг на желязо се наблюдава селективно намаляване на съотношението A<sub>1</sub>/A<sub>2A</sub> при гризачи, с последваща липса на понижаване на регулацията на допаминаргичната и глутаматергичната система (29). Вzeti заедно, тези резултати предполагат дисбаланс на аденозин-допамин-глутамат в стриатума на пациент с RLS.

Една от предложените хипотези, при която количеството желязо в ЦНС може да повлияе патофизиологията на RLS, е чрез пътища, които активират хипоксично състояние. В невроните на substantia nigra на пациенти с RLS са наблюдавани повишени нива на хипоксия-индуцируемия фактор 1- $\alpha$  и на хипоксия-индуцируемия фактор 2- $\alpha$ , а в микросъдовете на пациенти с RLS е открито повишено количество на съдовия ендотелен растежен фактор (34, 37). Недостигът на желязо може да доведе до активиране на пътя на хипоксията, което повлиява регулаторния механизъм за пренос на желязо през кръвно-мозъчната бариера, тъй като за да бъде ефективен, преносът на кислород изисква желязо. Пътят на хипоксично състояние в периферията също има роля в патофизиологията на RLS и генерирането на симптоми. Допаминовите рецептори са разположени в съдовия ендотел и активирането им предизвиква вазодилатация, която засилва периферния кръвоток. При пациентите с RLS в сравнение с контролите са установени периферни мускулни микросъдови аномалии, свързани с по-ниско прогнозирано усвояване на кислород (23) (Фиг. 1).

Лечението на RLS трябва да започне, когато симптомите влошават качеството на живот на пациента, дневните му активности, социалното му поведение или нарушават съня му. В повечето случаи то е симптоматично, което цели облекчаване на симптомите на заболяването и е успешно ако е навременно и



Фиг. 1 Основни патофизиологични механизми при RLS;  
RLS= Restless legs syndrome. Адаптирано по Manconi, 2021 (25)

адекватно. Въпреки това RLS често не се разпознава или се диагностицира погрешно. Вследствие на това пациентите с RLS често не получават своевременно и подходящо лечение (28). Налице е широк избор от възможности за лечение, както нефармакологични, така и фармакологични, за справяне с разнообразните по тежест и честота симптоми. За насоките за лечение е подходяща клиничната класификация на синдрома като периодичен (обикновено лек), хронично-персистиращ (обикновено умерено-тежък до тежък) и в редки случаи – рефрактерен, свързан с трудно лечение.

При всички пациенти е желателно да се започне с нефармакологично лечение, което при леките форми и периодичния RLS може да е достатъчно. Някои от подходите са масажи, разтягане, ходене, отвличане на вниманието (като решаване на пъзели) или вземане на умерено топли или хладни вани (25). Скоросен анализ на рандомизирани проучвания е установил, че репетитивната транскраниална магнитна стимулация, физическите упражнения, компресионните устройства, инфрачервената терапия и стандартната акупунктура могат да намалят тежестта на синдрома на неспокойните крака (17). Освен това вибрационните възглавнички, криотерапията, йогата, компресионните устройства и акупунктурата могат да подобрят някои последици, свързани със съня при пациенти с RLS. Желателно е да се предоставят насоки на пациентите по отношение на хигиената на съня. Част от тях включват редовно време за сън и бодърстване, релаксиране преди сън, избягване използването на екрани преди сън, избягване на спане в прекалено гореща стая, избягване на физическа активност преди сън, избягване на алкохол, кафе, никотин и др. (7). Не на последно място се препоръчва прекратяване или редуциране, ако е възможно, на всички влошаващи синдрома лекарства като антидепресанти, антипсихотици, литий и антихистамини.

Съществуват редица клинични проучвания, които показват, че пациентите с RLS имат по-ниски от нормалните нива на желязо в някои области на мозъка и че терапията с желязо може да бъде полезна, дори ако пациентът не е анемичен или няма системен недостиг на желязо (15). Тъй като към момента няма общоприет метод за оценка на нивото на желязото в мозъка, трябва да се оценява желязният статус при всички пациенти с RLS, дори при липса на типични фактори, свързани с недостиг на желязо, като менорагия, загуба на кръв от стомашно-чревния тракт или често кръводаряване. Пълната оценка на желязото трябва да включва изследване на серумно желязо, феритин, общ желязосвързващ капацитет и трансферинова сатурация. Пациенти със серумен феритин 75 mg/L или по-малко и трансферинова сатурация под 45% трябва да приемат перорална терапия с желязо

(3, 10, 31, 35). Ако концентрацията на серумния феритин е под долната граница на нормата в зависимост от пола и възрастта на пациента, трябва да се търси и причина за недостига на желязо. Важно е, че серумният феритин е реактивен протеин, чиито стойности се покачват след възстановяване от възпалително или инфекциозно състояние и може да отнеме до 6 седмици, преди да се върнат към нормалното си ниво. При наличие на остро или хронично възпаление или злокачествено заболяване концентрацията на серумния феритин може да бъде подвеждащо висока. В тези случаи трансфериновата сатурация под 20% може да е по-точен показател за системен желязен дефицит. Обичайната схема за перорално приемане на желязо е 325 mg желязен сулфат (65 mg елементарно желязо) дневно в комбинация със 100 до 200 mg витамин С с всяка доза за подобряване на абсорбцията (10, 31). Препоръките за използване на интравенозно приложение на желязо, включват трансферинова сатурация <45% и концентрация на серумния феритин <100 mg/L и необходимост от по-бърз отговор на лечението. Пероралното желязо не може да бъде адекватно абсорбирано поради нарушения в стомашно-чревната система, бариатрична хирургия или хронични възпалителни състояния. Интравенозно желязо се предпочита, когато пероралното желязо не се понася добре или симптомите на неспокойни крака не се подобряват. В по-голямата част от клиничните изпитвания за интравенозна терапия с желязо при RLS е използвана желязна карбоксималтоза. Доказано е, че тя е ефективна в дози от 1000 mg, прилагани като еднократна доза от 1000 mg или като 2 дози от 500 mg на интервали от 5 до 7 дни. Клиничният отговор на лечението рядко е незабавен и може да отнеме 4 до 6 седмици или повече (10).

Допаминовите агонисти (Pramipexole, Ropinirole, Rotigotine) традиционно се използват като средство на първи избор за лечение на RLS. Първоначалното откритие, че carbidopa/levodopa е ефикасно средство за облекчаване на субективните симптоми на RLS, вдъхнови допаминовата хипотеза за болестта. Pramipexole може да се започне с доза от 0,125 mg сол (0,088 mg база), която се прилага приблизително 1 до 2 часа преди лягане (или в типичното време на начало на симптомите). След това Pramipexole може да се титрира допълнително с 0,125 mg сол (0,088 mg база) на всеки 3 до 7 дни, за да се достигне до целева доза в диапазона от 0,375 до 0,5 mg максимално за деня. Някои експерти допускат по-нататъшно титриране в дозовия диапазон от 0,5 до 1,0 mg обща дневна доза с периодично наблюдение и указания, като инструктират пациентите да съобщават незабавно за поранни или по-интензивни симптоми. Желателно е използването на най-ниската ефективна доза за контрол на симптомите (31). Някои пациенти се нуждаят от две дози, следобед и преди лягане, ако симптомите започват по-рано следобед. Алтернатива е Ropinirole с начални дози от 0,25 mg, като се увеличава с 0,25 до 0,5 mg до достигане на максимална дневна доза от 3,0 до 4,0 mg. Някои експерти предлагат по-агресивно дозиране от 4,0 до 6,0 mg с внимателно наблюдение и адекватно консултиране на пациента. Rotigotine пластири може да осигури на пациента целодневен контрол на симптомите, като се има предвид непрекъснатото му постепенно освобождаване през деня. Тази продължителност на действие и по-дългото освобождаване на допамин в кръвта може да сведе до минимум допаминовата флукутация и може да бъде свързано с по-малка склонност към развитие на феномен на засилване на симптомите. Дозирането на Rotigotine може да започне с 1,0 mg и да се титрира седмично до максимална дневна доза от 2 или 3 mg. При допаминовите агонисти могат да се наблюдават свързани с дозата нежелани ефекти, като замаяност, сънливост, гадене или главоболие, които често се облекчават чрез намаляване на дозата или спиране на лекарството. Рядък, но потенциално сериозен нежелан ефект на допаминовите агонисти е прекомерната сънливост през деня с пристъпи на сън, което води до опасни последици като заспи-

ване при шофиране и катастрофи. За съжаление, през последното десетилетие все повече доказателства показват няколко недостатъка на допаминергичните терапии поради техния потенциал за нежелани събития. Най-важното е, че голяма част от пациентите с RLS, лекувани с прекомерни дози допаминергични терапии, имат риск от развитие на две сериозни здравословни състояния – феномен на засилване на симптомите и нарушения в контрола на импулсите.

Все повече световни препоръки приемат лечението с  $\alpha 2\delta$  лиганди (gabapentin, gabapentin enacarbil и pregabalin) като средство на първи избор (31). Тези лекарства имат по-висока ефикасност за подобряване на RLS и нощния сън в сравнение с плацебо и pramipexole. Сравнително проучване демонстрира, че pregabalin превъзхожда две дози от pramipexole за подобряване на симптомите на RLS и архитектурата на съня за период от 6 седмици, без подобрение на индекса на периодични движения в крайниците (12). Дългосрочно сравнително проучване между pregabalin и две дози pramipexole е установило подобрение на симптомите на RLS за 12-месечен период на лечение. Степента на феномена на засилване на симптомите на RLS е по-ниска за pregabalin, отколкото за pramipexole (2). Проучванията заключават, че  $\alpha 2\delta$  лигандите са също толкова ефективни в краткосрочен и в дългосрочен план, колкото и допаминовите агонисти. По-важното е, че  $\alpha 2\delta$  лигандите не предизвикват феномен на засилване на симптомите. Gabapentin и pregabalin обикновено се прилагат в еднократни или двукратни дози в късния следобед или вечер или преди сън. Препоръчва се медикаментът да се приложи 1 до 2 часа преди обичайното начало на симптомите. Лечението трябва да започне с 300 mg gabapentin (100 mg при пациенти над 65-годишна възраст) или 75 mg pregabalin дневно (50 mg при пациенти над 65-годишна възраст) и да се увеличава на всеки няколко дни при необходимост. Повечето пациенти с RLS се нуждаят от 1200 до 1800 mg gabapentin дневно, но могат да се използват дози до 3600 mg дневно. Ефективните дози pregabalin са в диапазона от 150 до 450 mg дневно (31).

Опиоидите са ефективни при лечението на рефрактерния RLS, като намаляват дневната умора и подобряват съня и качеството на живот. Въпреки благоприятния ефект на ниски дози опиоиди върху симптомите на RLS са проведени малко клинични изпитвания. Ниските дози methadone и oxycodone са показали ефективност при RLS. Нежеланите ефекти включват седация, запек, депресия, тревожност и промяна на съзнанието. Важно е да се отбележи, че тези лекарства могат да повишат риска от респираторна депресия и злоупотреба с наркотични вещества. Опиоидите трябва да се предписват от клиницист, който има опит с тези лекарства. Задължително е внимателното наблюдение на пациентите, които получаващи опиоиди (31, 35).

Основното дългосрочно опасение при допаминергичните средства е развитието на феномен на засилване на симптомите. Докато някои нежелани реакции се проявяват в рамките на дни или седмици и по този начин лесно се идентифицират, феномена на засилване на симптомите често се развива постепенно и коварно. Сходството му с естественото развитие на заболяването може да затрудни откриването му преди да се превърне в значителен проблем. По тези причини е необходимо да се прилагат превантивни стратегии, за да се сведе до минимум и по възможност да се избегне допаминергичното натоварване при всеки пациент с новооткрит RLS. Лекарят, особено ако няма голям опит в дългосрочното лечение на RLS, трябва да поддържа възможно най-ниски дози на допаминергичните медикаменти при нелекувани пациенти с RLS и да обмисли използването на други лекарства, които да имат малък или никакъв риск от развитие на феномена на засилване на симптомите. Тъй като  $\alpha 2\delta$  лигандите нямат потенциал за развитие на феномен на засилване на симптомите, те могат да се обмислят като средство на първи избор за лечение на RLS. Преди да се избере първоначално лечение, трябва да се прецени дългосрочният риск от феномен на засил-

ване на симптомите, да се оценят възможните странични ефекти и ползи, възможното взаимодействие с други лекарства, както и съпътстващите заболявания и клиничното състояние на пациента (11). Освен това използването на недопаминергични варианти като първа линия на лечение е ограничено от факта, че в някои региони на света (вкл. Европа) такива лечения не са одобрени за RLS (Табл. 3).

Табл. 3 Фактори, повлияващи първоначалният избор на медикамент за лечение на RLS.  
RLS=Restless legs syndrome, PLMS=Periodic Limb Movements of Sleep (11)

| Фактори, влияещи върху избора на медикамент      | Избор на медикамент                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Период на деня (дневни симптоми)                 | За предпочитане е да се използва дългодействащо средство; Два пъти дневно дозиране на краткотрайно действащо средство     |
| Нарушения на съня, напр. тежко безсъние          | $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                                                   |
| Риск от бременност                               | Избягване на DAs и $\alpha 2\delta$ лиганди<br>Обмислете използването на желязо                                           |
| Нарушена бъбречна функция                        | Изберете лекарство, което не се излъчва от бъбреците, или намалете дозата на лекарствата, които се излъчват от бъбреците. |
| Повишен риск от падане                           | Допаминов агонист                                                                                                         |
| Болестни неспокойни крака                        | $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                                                   |
| Съпътстващ болков синдром                        | $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                                                   |
| Анамнеза за разстройства на импулсния контрол    | $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                                                   |
| Анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици  | Допаминов агонист и $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                               |
| Много тежки симптоми на RLS                      | Допаминов агонист                                                                                                         |
| Наднормено тегло, метаболитен синдром            | Допаминов агонист                                                                                                         |
| Съпътстваща депресия                             | Допаминов агонист                                                                                                         |
| Съпътстващо генерализирано тревожно разстройство | $\alpha 2\delta$ лиганд                                                                                                   |
| Симптоматична PLMS                               | Допаминов агонист                                                                                                         |

Феноменът на засилване на симптомите (augmentation) е специфично усложнение на всяко допаминергично лечение (13). Идентифициран е като ятрогенно влошаване на тежестта на симптомите, проявяващо се главно чрез по-ранно начало на симптомите в следобедните часове, в сравнение с времето преди започване на лечението. Проявява се като често колебаещо се, но бавно прогресиращо нарастване на тежестта на симптомите и е трудно да се разграничи от естественият ход на болестта. (табл. 4). Поради прогресивния си характер не се проявява веднага след започване на лечението. Действителното разпространение на феномена е спорно, тъй като варира в зависимост от конкретното лекарство, неговата доза, продължителността и вида на даденото изследване, както и от критериите, използвани за оценка. Честотата на феномена на засилване на симптомите нараства с продължителността на проучванията: в краткосрочни проучвания са докладвани честота <10%, докато в проучвания с продължителност 2-3 години честотата достига 30%. В две дългосрочни проучвания (приблизително 10-годишни) 42-68% от пациентите с RLS развиват феномен на засилване на симптомите (22). В едно проучване е установено, че пациентите с феномен на засилване на симптомите са имали почти 6 пъти по-висок риск от проява на симптоми на нарушения в контрола на импулсите (18). Друго проучване на същата група автори по-

казва, че феноменът на засилване на симптомите е свързан с по-лошо вземане на решения, дори при липса на симптоми на нарушения в контрола на импулсите (19). В допълнение към това са описани отклонения в емоционалната обработка и нарушена ексекютивна функция при хора с RLS с настоящ или минал феномен на засилване на симптомите в сравнение с пациенти с RLS, които никога не са развили този феномен (22) (Табл. 4).

Табл. 4 Диагностични критерии за феномен на засилване на симптомите (20)

| Всички основни критерии А трябва да са налице + Б, В или и двете:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>А. Основни характеристики</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>увеличаваша се тежест на симптомите 5/7 дни през предходната седмица</li> <li>това не се дължи на други фактори, като например промяна в клиничното състояние, начина на живот или естественото развитие на болестта</li> <li>имало е предишен положителен отговор на лечението</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| <p><b>Б. Налице е парадоксална реакция (увеличаване на тежестта на симптомите) известно време след увеличаване на дозата и подобряване на симптомите след намаляване на дозата.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>В. По-ранна поява на симптомите:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>появяват се поне 4 часа по-рано от преди</li> <li>ако се появяват между 2 и 4 часа по-рано, трябва да е налице една от следните характеристики: <ul style="list-style-type: none"> <li>По-кратко време за поява на симптоми в състояние на покой</li> <li>По-кратко облекчение от лечението</li> <li>Обхващане на други части на тялото</li> <li>По-голяма интензивност на симптомите (или увеличаване на PLMS)</li> </ul> </li> </ul> |

Като *лек феномен на засилване на симптомите* се приема този при който симптомите се проявяват предимно в по-ранни периоди на деня в сравнение с периода преди започване на лечението. Допаминаргичната терапия е с обща дневна доза, равна или по-ниска от максимално препоръчителната. Симптомите причиняват само лек дистрес и не е имало увеличение на общата доза над тази, която преди това е била терапевтично ефективна. В тези случаи може да се избере една от две стратегии, базирани на индивидуалните характеристики на пациента. Препоръчва се продължаване на лечението със същия допамин агонист в съответствие с една от трите възможности: 1. Като първи подход общата доза трябва да се запази същата, но да се раздели на две, или да се измести до времето около появата на симптомите. 2. Ако разделянето или изместването на дозата не дадат резултат, то алтернативата е да се увеличи дозата, като обикновено се добавя или увеличава по-ранната, а не нощната доза. 3. Ако тези корекции на дозата не дадат резултат, се препоръчва преминаване към друг медикамент. Ако се прецени, че въпреки лекия феномен на засилване на симптомите има риск от развитие на по-тежък, е подходящо да се сменят лекарствата по-рано, отколкото по-късно. Трябва да се има предвид, че по-ранното решаване на проблема с феномена на засилване на симптомите може да направи смяната по-лесна. Пациентът може да бъде включен на  $\alpha 2\delta$  лиганд или алтернативно на Rotigotine, в зависимост от клиничните му характеристики (13).

*Тежък феномен на засилване на симптомите* е този, който или не отговаря на критериите за лек (напр. общата доза на допамин агонист превишава препоръчителните нива или симптомите причиняват повече от лек дистрес), или не реагира на лечението на лек феномен. Пациентът може да бъде включен на  $\alpha 2\delta$  лиганд или на rotigotine. Крайната цел е да се елиминира допаминергичното лечение или поне да се осигури възможно най-ниската доза допамин агонист. Ако опитът за елиминиране на цялото допаминергично лечение се провали, може да се поддържа комбинирана терапия с ниска доза допамин агонист

и  $\alpha 2\delta$  лиганд. Пациентът постепенно се отказва от допаминовия препарат, след което следва период на изчистване от приблизително десет дни без лекарства. В края на този период може да се въведе ново лекарство. При пациенти с тежък феномен на засилване на симптомите, като например симптоми с продължителност почти 24 часа, вместо  $\alpha 2\delta$  лиганд може да се обмисли прием на ниска доза опиоид (oxycodone или methadone) с удължено освобождаване (13).

Нарушенията в контрола на импулсите (дефинирани като патологичен хазарт, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване, хранене и употреба на лекарства) се срещат при 5-17% от пациентите с RLS, лекувани с допаминови агонисти (25). Допаминовете агонисти, използвани за лечение на RLS, имат висок селективен афинитет към подтипите D2R и D3R, които се експресират предимно в лимбичните области на мозъка, които са отговорни за нарушенията на импулсния контрол. Тези нарушения са рядко срещани (4-8%) при пациенти с RLS, които не приемат допаминови агонисти или при тези, лекувани с ниски дози допаминови агонисти. За разлика от тях честотата на болестите, свързани с нарушения в импулсния контрол е по-висока при пациентите с болестта на Паркинсон. Варира от 2,6% до 34,8%, което се дължи на различните видове и дози допаминергични лекарства (2).

В заключение синдромът на неспокойните крака е често заболяване, което значително нарушава качеството на живота и съня. Въпреки множеството проучвания и успехите в разбирането на патофизиологията на заболяването, тя се приема за мултифакторно, при която много аспекти все още не са достатъчно ясни. С оглед на разнообразието от налични фармакологични и нефармакологични възможности се препоръчва клиницистите да актуализират подходите си при предписването на лекарства, което да доведе до облекчаване на симптомите и подобряване на качеството на живот на тези пациенти. Допълнителни проучвания са необходими за оценка на нови терапевтични възможности, които да намалят страничните ефекти на настоящите.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allen, P., Barker, B., Horská, A., Earley, J. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology*. 2013, 80, 2028-2034.
- Allen, P., Chen, C., Garcia-Borreguero, D., Polo, O., DuBrava, S., et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370, 621-631.
- Allen, P., Picchietti, L., Auerbach, M., Cho, W., Connor, R., et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.*, 2018, 41, 27-44.
- Allen, P., Picchietti, L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, G., Walters, S., et al., International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.*, 2014, 15, 8, 860-873.
- Allen, P., Walters, S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, 11, 1286-1292.
- Broström, A., Alimoradi, Z., Lind, J., Ulander, M., Lundin, F., Pakpour, A. Worldwide estimation of restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence in the general adult population. *J. Sleep Res.*, 2023, 32, 3, e13783.
- Chenini, S., Barateau, L., Dauvilliers, Y. Restless legs syndrome: From clinic to personalized medicine. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2023, 179, 7, 703-714.
- Earley, J., Connor, J., Garcia-Borreguero, D., Jenner, P., Winkelman, J., et al. Altered brain iron homeostasis and dopaminergic function in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med.*, 2014, 15, 1288-1301.
- Ferré, S., Quiroz, C., Guitart, X., Rea, W., Seyedian, A., Moreno, E., Garcia-Borreguero, D. Pivotal role of adenosine neurotrans-

- mission in restless legs syndrome. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 11, 1-14.
10. Garcia-Borreguero, D., Ferini-Strambi, L., Kohnen, R., O'Keeffe, S., Trenkwalder, C., et al. European Federation of Neurological Societies; European Neurological Society; European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur. J. Neurol.*, 2012, 19, 11, 1385-1396.
  11. Garcia-Borreguero, D., Kohnen, R., Silber, H., Winkelmann, W., Earley, J., et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med.*, 2013, 14, 7, 675-684.
  12. Garcia-Borreguero, D., Patrick, J., DuBrava, S., Becker, M., Lankford, A., et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*, 2014, 37, 635-643.
  13. Garcia-Borreguero, D., Silber, H., Winkelmann, W., Högl, B., Bainbridge, J., et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.*, 2016, 21, 1-11.
  14. Godau, J., Schweitzer, J., Liepelt, I., Gerloff, C., Berg, D. Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 187-192.
  15. Gossard, R., Trotti, M., Videnovic, A., St Louis, K. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*, 2021, 18, 1, 140-155.
  16. Gupta, R., Dhyani, M., Kendzerska, T., Pandi-Perumal, R., Bahammam, S., et al. Restless legs syndrome and pregnancy: prevalence, possible pathophysiological mechanisms and treatment. *Acta Neurol. Scand.*, 2016, 133, 5, 320-329.
  17. Harrison, G., Keating, L., Morgan, E. Non-pharmacological interventions for restless legs syndrome: a systematic review of randomised controlled trials. *Disabil. Rehabil.*, 2019, 41, 17, 2006-2014.
  18. Heim, B., Djamshidian, A., Heidebreder, A., Stefani, A., Zamarian, L., et al. Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome. *Neurology*, 2016, 87, 1, 36-40.
  19. Heim, B., Ellmerer, P., Stefani, A., Heidebreder, A., Brandauer, E., et al. Birds of a feather flock together: disadvantageous decision making in augmented restless legs syndrome patients with and without impulse control disorders. *Brain Sciences*, 2021, 11, 3, 383.
  20. Iranzo, A., Perez-Carbonell, L. Sleep-related movement disorders: Clinical picture and diagnosis In: *Sleep Medicine Textbook*, 2nd edition, Bassetti, C., McNicholas, W., Paunio, T., Peigneux, P., European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, Germany, 2021, 599-613.
  21. Karroum, E. G., Golmard, L., Leu-Semenescu, S., Arnulf, I. Painful restless legs syndrome: A severe, burning form of the disease. *Clinical Journal of Pain*, 2015, 31, 5, 459-466.
  22. Khachatryan, G., Ferri, R., Fulda, S., Garcia-Borreguero, D., Manconi, M. et al. Restless legs syndrome: Over 50 years of European contribution. *Journal of Sleep Research*, 2022, 31, 4, e13632.
  23. Larsson, W., Kadi, F., Ulfberg, J., Aulin, P. Skeletal muscle morphology in patients with restless legs syndrome. *Eur. Neurol.*, 2007, 58, 133-137.
  24. Liu, Z., Guan, R., Pan, L. Exploration of restless legs syndrome under the new concept: A review. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101, 50, e32324.
  25. Manconi, M., Garcia-Borreguero, D., Schormair, B., Videnovic, A., Berger, et al. Restless legs syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2021, 7, 80.
  26. Manconi, M., Ulfberg, J., Berger, K., Ghorayeb, I., Wesström, J., et al. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the „RLS and woman” workshop endorsed by the European RLS Study Group. *Sleep Med. Rev.*, 2012, 16, 4, 297-307.
  27. Milligan, A., Chesson, L. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. *Drugs Aging*, 2002, 19, 10, 741-751.
  28. Ondo, W. Restless Legs Syndrome 'Patient Odyssey' survey of disease burden on patient and spouses/ partners. *Sleep. Med.*, 2018, 47, 51-53.
  29. Rodrigues, S., Ferreira, G., Quiroz, C., Earley, J., Garcia-Borreguero, D., et al. Brain iron deficiency changes the stoichiometry of adenosine receptor subtypes in cortico-striatal terminals: implications for restless legs syndrome. *Molecules*, 2022, 27, 1489.
  30. Schormair, B., Zhao, C., Bell, S., Tilch, E., Salminen, V. et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2017, 16, 898-907.
  31. Silber, H., Buchfuhrer, J., Earley, J., Koo, B., Manconi, M., Winkelmann, W., Scientific and Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin. Proc.*, 2021, 96, 7, 1921-1937.
  32. Sun, R., Chen, A., Ho, G., Earley, J., Allen, P. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep*, 1998, 21, 4, 371-377.
  33. Tison, F., Crochard, A., Léger, D., Bouée, S., Lainey, E., et al. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology*, 2005, 65, 2, 239-246.
  34. Wahlin-Larsson, B., Ulfberg, J., Aulin, P., Kadi, F. The expression of vascular endothelial growth factor in skeletal muscle of patients with sleep disorders. *Muscle Nerve*, 2009, 40, 556-561.
  35. Winkelmann, W., Armstrong, J., Allen, P., Chaudhuri, R., Ondo, W., et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016, 87, 24, 2585-2593.
  36. Winkelmann, J., Wetter, C., Collado-Seidel, V., Gasser, T., Dichgans, M., et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep*, 2000, 23, 5, 597-602.
  37. Yeh, L., Lu, Y., Lin, J., Liou, C., Fu, M. Inhibition of hypoxia-induced increase of blood-brain barrier permeability by YC-1 through the antagonism of HIF-1 $\alpha$  accumulation and VEGF expression. *Mol. Pharmacol.*, 2007, 72, 440-449.
  38. Yepes, G., Guitart, X., Rea, W., Newman, H., Allen, P., Earley, J., Ferré, S. Targeting hypersensitive corticostriatal terminals in restless legs syndrome. *Annals of Neurology*, 2017, 82, 6, 951-960.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Тасков

София, 1113, ул. „Любен Русев” №1

МБАЛНП „Св. Наум”

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: dimtaskov@gmail.com

тел.: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Dimitar Taskov

UMHATNP „St. Naum”

1, Louben Roussev Str., Sofia, 1113

e-mail: dimtaskov@gmail.com

tel.: +359 2 9702221

# АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА УВРЕДА

Б. Кръстев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, София

<sup>2</sup> Медицински университет – София, Катедра по Кардиология

## ARTERIAL HYPERTENSION AND Cerebrovascular DAMAGE

B. Krastev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> MHAT „Tsaritsa Yoanna”, Sofia

<sup>2</sup> Medical University, Sofia

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are a leading cause of increased morbidity and mortality worldwide, and arterial hypertension is a leading risk factor for this. Although it is now a manageable problem, a large percentage of patients do not reach blood pressure targets. The reason for this is the heterogeneity in etiology and pathogenesis of the disease. Elevated blood pressure has an extremely adverse effect on the brain, it is a major risk factor not only for hemorrhagic, ischemic and recurrent stroke, but also for cognitive disorders.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, central nervous system, risk factors

### РЕЗЮМЕ

Сърдечно-съдовите заболявания са водеща причина за повишена заболеваемост и смъртност навсякъде по света, а артериалната хипертония е водещ рисков фактор за това. Въпреки че, понастоящем тя е контролируем проблем, голям процент от пациентите не достигат прицелни стойности на кръвното налягане. Причината за това е хетерогеността в етиология и патогенезата на заболяването. Повишеното артериално налягане се отразява изключително неблагоприятно върху мозъка, тя е основен рисков фактор не само за хеморагичен, исхемичен и рекурентен инсулт, но и за когнитивни нарушения.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** артериална хипертония, централна нервна система, рискови фактори

Артериалната хипертония е един от най-застъпените рискови фактори в сърдечно-съдовите заболявания, водеща до сърдечна недостатъчност, прогресия на атеросклерозата, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, аортна дисекция, бъбречна увреда, деменция и други. С тези си последствия, тя става главна причина за сериозна нетрудоспособност и влошено качество на живот, оформящи социално-икономическия аспект на заболяването (13). От една страна е налице генерирането на високи разходи свързани с лечението на болните, а от друга наличието на голяма група от хора, които стават икономически неактивни и натоварват съответните социални системи на държавите, в които живеят. Това налага необходимостта от ранна диагноза, рискова стратификация на пациентите и започване на своевременна терапия. При добър контрол на артериалното налягане (АН) голяма част от тези заболявания могат да бъдат не само профилактирани, но би могло да се предотврати и таргетна органна увреда.

Хипертонията е основен рисков фактор за хеморагичен, исхемичен инсулт и рисков фактор за рекурентен инсулт. Една от главните ползи от антихипертензивната терапия, наблюдавана във всички големи рандомизирани клинични изпитвания, използващи различни лекарствени режими е превенцията на инсулта

(9, 16).

В последните години, донякъде свързано и с повишената продължителност на живота, все по-често се говори за когнитивните нарушения, като болест на Алцхаймер (БА) и съдово когнитивно увреждане (Vascular cognitive impairment – VCI), т. нар. съдова деменция (СД). Неблагоприятните ефекти на високото кръвно налягане върху когнитивната функция бяха установени в проучвания, проведени през 60-те и 70-те години на миналия век и предоставиха доказателства, че хипертонията уврежда различни области на познавателната способност в човешкия мозък (25). Впоследствие много проспективни лонгитудинални изследвания демонстрираха причинно-следствена връзка между артериалното налягане и честотата на СД и БА (8).

Едно изследване на стареенето Honolulu-Asia Aging Study (11) демонстрира връзка между кръвното налягане в средна възраст и СД и БА в напреднала възраст. Сред участниците, които никога не са били лекувани за хипертония, по-високото кръвно налягане е било свързано със значително повишен риск от деменция, като в сравнение с нормотензивните индивиди, пациентите с хипертония (SBP  $\geq 160$  mmHg) са имали 4,8 пъти по-висок риск от нея. В ретроспективно кохортно проучване в Северна Калифорния, САЩ, наличието на хипертония в средната възраст значително повишава риска от деменция в края на живота (24). Подобни резултати са получени в проспективни изследвания и в други страни (10, 23).

Освен това артериалната хипертония е често срещано коморбидно състояние при различни неврологично болни пациенти. Българско изследване проведено при голяма група епилептично болни (1624), установява, че пациентите с артериална хипертония имат повишена честота на транзиторни исхемични атаки, мозъчен инсулт и мозъчна хеморагия спрямо нормотензивните индивиди (3). Същите автори установяват подобна връзка, свързана с повишена честота от неблагоприятни инциденти, при болни от епилепсия и захарен диабет (2). В други изследвания при болни от епилепсия е установено, че стойности на систолното артериално налягане над 140 mmHg и под 100 mmHg се свързват с по-изразени промени в ЕЕГ на ходката, като те са по-големи при пациентите с повишено артериално налягане. Съвсем резонно авторите правят извода, че резултатите от ЕЕГ трябва да се интерпретират и в контекста на артериалното налягане, което трябва да бъде добре контролирано (1).

Патогенезата на артериалната хипертония е сложна и мултифакторна. Артериалното налягане зависи и се влияе силно от съдовата реактивност и еластичност, минутния обем на сърцето, невро-хуморалните стимули, централната и вегетативна нервна система (7). Ако трябва да опростим картината, можем да приемем, че сърцето и кръвоносните съдове представляват затворена система, като налягането в нея зависи главно от три основни фактора: минутния обем на сърцето, периферното съдово съпротивление и обема на циркулиращата кръв. Това е малко условно, тъй като пренебрегваме редица фактори и регулаторни системи.

Интерес представлява мозъчното кръвообращение, което се характеризира с редица особености. При млади индивиди то проявява тенденция към структурни и функционални адаптации към хронични повишения на кръвното налягане, които водят до компенсаторно повишаване на цереброваскуларното съпротив-

ление. Структурните промени се свързват с ремоделиране на мозъчните артерии и артериоли водейки до увеличено съотношение стена към лумен, което намалява стреса на стената и увеличава сегментното съпротивление. Този процес се медира от механочувствителни сигнални механизми, които се задействат от хемодинамични стимули и търпят динамични взаимодействия между растежни фактори, вазоактивни вещества и цитокини синтезирани от съдовите клетки. Функционалните адаптации към високо кръвно налягане включват повишен отговор на миогенно свиване, предизвикан от налягането на сегментно свързани церебрални артерии и артериоли (19, 22). Този важен хомеостатичен механизъм гарантира, че високото артериално налягане не се предава към дисталната част на микроциркулацията, където би увредило тънкостенните артериоли и капилярни микросъдове в мозъка (6) Благодарение на засиления миогенен отговор на мозъчните съдове, авторегулаторната крива на церебралния кръвен поток се измества надясно при пациенти и животински модели с хипертония, разширявайки границите на авторегулацията към по-високи стойности на налягането.

Не така стои въпроса при възрастни пациенти. Различни изследвания наблюдават, че при тях е нарушена структурната и функционалната адаптация към повишеното артериално налягане и те не реагират с увеличаване на миогенния тонус. Това води до увреда на дисталното кръвообращение и ги прави особено рискови за различни мозъчно-съдови инциденти (21). Хипертонията води до тежки промени в мозъчните микросъдове, а именно ендотелно увреждане и дисфункция, увреждане на перикити, липохиалиноза, фибриноидна некроза, микроаневризми, разширени периваскуларни пространства, микрохеморагии, лакунарни инфаркти и лезии в бялото мозъчно вещество. Благодарение на напредъка на различните изобразителни техники се даде възможност голяма част от тези промени да бъдат установени (20). За да бъдат избегнати горепосочените усложнения е необходим стриктен контрол на кръвното налягане.

Незаменимо за диагностиката на артериалната хипертония представлява 24-часовото мониториране на артериалното налягане, което позволява да се отидиференцира артериалната хипертония от редица състояния, свързани с инцидентно покачване на стойностите на АН (хипертония на бялата престилка, маскирана хипертония и т.н).

На фиг. 1 е представена класификация хипертонията според стойностите на артериалното налягане.

| Категория                     | Систолно (mmHg) | и     | Диастолно (mmHg) |
|-------------------------------|-----------------|-------|------------------|
| Оптимално                     | <120            |       | <80              |
| Нормално                      | 120-129         | и/или | 80-84            |
| Високо нормално               | 130-139         | и/или | 85-89            |
| Степен 1 хипертония           | 140-159         | и/или | 90-99            |
| Степен 2 хипертония           | 160-179         | и/или | 100-109          |
| Степен 3 хипертония           | ≥180            | и/или | ≥110             |
| Изолирана систолна хипертония | ≥140            | и     | <90              |

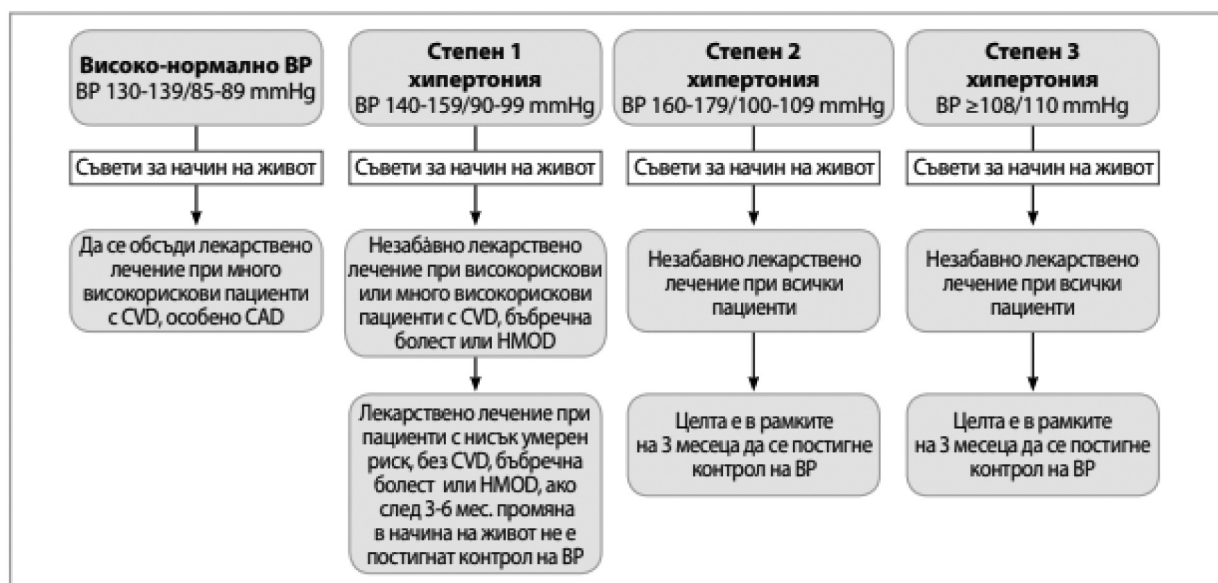
Фиг.1 Класификация на артериалната хипертония според стойностите на артериалното налягане.

Хипертонията често се съчетава с други сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемия, затлъстяване, диабет, оказвайки мултиплициращ ефект върху общия сърдечно-съдов риск. Ето защо количествената оценка на този риск, определя вероятността дадено лице да развие нежелано събитие за определен период от време, нещо което е важна част от процеса на рисковата стратификация при пациентите и би променило поведението към започване на по-ранно медикаментозно лечение при индивиди с по-изразен рисков профил, спрямо такива с нисък такъв.

На фиг. 2 са представени препоръките на Европейското кардиологично дружество за стартиране на антихипертензивна терапия според стойностите на артериалното налягане. Заслужава да обърнем внимание, че всички те трябва да бъдат съпроводени и от промяна в начина на живот (26).

Препоръчва се при всички пациенти първата цел на лечението да бъде понижаване на арт.налягане до < 140/90 mmHg, а ако лечението се понася добре, таргетните стойности да бъдат 130/80 mmHg или по ниски. При възрастни пациенти над 65 г. таргетните стойности при получаващите лечение индивиди да се движат между 130 и 139 mmHg. Не така стоят нещата при хората над 80 г. възраст там прицелните стойности са изместени към по-горни граници.

В контекста на препоръките за прицелните стойности на артериалното налягане при рискови пациенти, интерес представлява едно проведено неотдавна изследване. Проучването



Фиг 2\* Инициране на антихипертензивно лечение (промени в начина на живот и лекарства) при различни начални нива на офисното кръвно налягане. BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CVD = сърдечносъдови заболявания; HMOD= хипертонично органично увреждане.

\*Препоръки 2018 на ESC/ESH за поведение при артериална хипертония

SPRINT е обхваща малко над 9000 души с артериално налягане над 130 mmHg и сърдечно-съдови рискови фактори, но без диабет (17). Пациентите са разделени в две рамена, първото на интензивно лечение, при които се е целяло систолно артериално налягане по-малко от 120 mmHg и второ рамо, на стандартно лечение, където прицелните стойности са били под 140 mmHg. Първичните крайни точки са били миокарден инфаркт, остри коронарни синдроми, инсулт, сърдечна недостатъчност и обща сърдечно-съдова смъртност. На първата година от проследяването средното систолично кръвно налягане е било 121,4 mm Hg в групата на интензивно лечение и 136,2 mm Hg в групата на стандартно лечение.

Изследването е прекратено след средно проследяване от 3,26 години поради значително по-ниския процент на „primary composite outcome“ в групата на интензивно лечение, отколкото в групата на стандартно лечение (1.65% per year vs. 2.19% per year; hazard ratio with intensive treatment, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.89;  $P < 0.001$ ). Смъртността от всякаква причина също е била значително по-ниска в групата на интензивно лечение (коефициент на риск, 0.73; 95% CI, 0.60 до 0.90;  $P = 0.003$ ). Процентите на сериозни нежелани събития като хипотония, синкоп, електролитни аномалии, остро бъбречно увреждане или недостатъчност са били по-високи в групата на интензивно лечение, отколкото в групата на стандартно лечение. Авторите правят заключението, че сред пациентите с висок риск от сърдечно-съдови събития, но без диабет, таргетирането на систолното кръвно налягане под 120 mm Hg, в сравнение с по-малко от 140 mm Hg, води до по-ниски нива на фатални и нефатални големи сърдечно-съдови събития и смърт по каквато и да е причина.

Два големи метаанализа на рандомизирани клинични проучвания се стремят да внесат яснота по отношение на таргетните стойности на артериалното налягане. В първия метаанализ постигнатото систолно артериално налягане е разделено на три диапазона: (149–140 mmHg, 139–130 mmHg и  $< 130$  mmHg). Понижаването на АН под 140 mmHg е понижало релативния риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития. Такива ползи се наблюдават и при понижаване на систолното налягане до под 130 mmHg спрямо групата достигаща стойности в диапазона 130–139 mmHg (18). Вторият метаанализ, показва постоянна полза от интензивното понижаване на АН при пациенти с всички нива на сърдечно-съдов риск, включително тези с и без налични сърдечно-съдови заболявания, инсулт, диабет и хронична бъбречна недостатъчност (5).

В условията на остри мозъчно-съдови инциденти няма много ясни препоръки по отношение на прицелните стойности на артериалното налягане. Резултатите от едно рандомизирано клинично проучване показват, че незабавното понижаване на АН (в рамките на 6 ч) до стойности под 140/90 mmHg не подобряват клиничния изход по отношение на 3 месечната смъртност, но би могло да намали разширяването на хематома и да подобри функционалното възстановяване (4). По отношение на исхемичния мозъчен инсулт също има доста противоречиви данни. Метаанализ показва, че ранното понижаване на АН след остър исхемичен инсулт има неутрален ефект върху смъртността (12). За разлика от това при пациенти след прекаран мозъчен инсулт или транзиторни исхемични атаки и артериално налягане над 140/90 mmHg имат полза от редукция на стойностите по отношение на рекурентни инциденти (14, 15).

Тези данни не бива да бъдат тълкувани еднозначно, а решението за прицелните стойности на артериалното налягане трябва да се вземат като се отчетат личните особености на всеки пациент и индивидуалната поносимост към антихипертензивната терапия.

В заключение бихме могли да подчертаем, че доброто физическо здраве в по-напредналата възраст се крие в профилактиката на сърдечно-съдовите рискови фактори и средната възраст.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стефанова, И., Кузманова, Р. Оценка на риска за пациенти с епилепсия и артериална хипертония. Двигателни нарушения, 2018, 15, 1, 24-28. [Stefanova, I., Kuzmanova, R. Otsenka na riska za patsienti s epilepsiya i arterialna hipertonija. Dvigatelni narusheniya, 2018, 15, 1, 24-28.]
2. Стефанова, И., Кузманова, Р. Оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет. Cephalgia, 2017, 19, 1, 8-11. [Stefanova, I., Kuzmanova, R. Otsenka na riska za patsienti s epilepsiya i zaharen diabet. Cephalgia, 2017, 19, 1, 8-11.]
3. Стефанова, И., Колев, П., Кузманова, Р. Коморбидност на епилепсия и артериална хипертония. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 47-51. [Stefanova, I., Kolev, P., Kuzmanova, R. Komorbidnost na epilepsiya i arterialna hipertonija. Dvigatelni narusheniya, 2013, 10, 2, 47-51.]
4. Anderson, C.S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C., Lindley, R., Robinson, T., Lavados, P., Neal, B., Hata, J., Arima, H., Parsons, M., Li, Y., Wang, J., Heritier, S., Li, Q., Woodward, M., Simes, R.J., Davis, S.M., Chalmers, J. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2013, 368, 2355-2365.
5. Ettehad, D., Emdin, C.A., Kiran, A., Anderson, S.G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2016, 387, 957-967.
6. Harder, D.R., Smeda, J., Lombard, J. Enhanced myogenic depolarization in hypertensive cerebral arterial muscle. Circ. Res. 1985, 57, 319-322.
7. Harrison, D.G., Coffman, T.M., Wilcox, C., S. Pathophysiology of Hypertension. The Mosaic Theory and Beyond. Circulation, 2021, 128, 7, 847-863.
8. Kennelly, S.P., Lawlor, B.A., Kenny, R., A. Blood pressure and dementia – a comprehensive review. Ther. Adv. Neurol. Disord, 2009, 2, 241-260.
9. Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H.R., Bravata, D.M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M.D., Fang, M.C., Fisher, M., Furie, K.L., Heck, D.V., Johnston, S.C., Kasner, S.E., Kittner, S.J., Mitchell, P.H., Rich, M.W., Richardson, D., Schwamm, L.H., Wilson, J.A., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2014, 45, 2160-2236.
10. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ, 2001, 322, 1447-1451.
11. Launer, L.J. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol. Aging, 2000, 21, 49-55.
12. Lee, M., Ovbiagele, B., Hong, K.S., Wu, Y.L., Lee, J.E., Rao, N.M., Feng, W., Saver, J.L. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. Stroke 2015, 46, 1883-1889.
13. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet, 2021, 398, 957-80.
14. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl), 1995, 108, 710-717.
15. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358, 1033-1041.
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358, 1033-1041.
17. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. NEJM, 2015, 373, 22.
18. Thomopoulos, C., Parati, G., Zanchetti, A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016, 34, 613-622.
19. Toth, P. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2013, 33, 1732-1742.

20. Toth, P. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral micro-hemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection. *Aging Cell* 2015, 14, 400-408.
21. Toth, P. Role of 20-HETE, TRP channels and BK<sub>Ca</sub> in dysregulation of pressure-induced Ca<sup>2+</sup> signaling and myogenic constriction of cerebral arteries in aged hypertensive mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, 305, 1698-1708.
22. Ungvari, Z., Toth, P. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature Reviews Nephrology*, 2021, 17, 639-654.
23. Walker, K.A. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*, 2019, 322, 535-545.
24. Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J., Johnston, S. C., Yaffe, K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005, 64, 277-281.
25. Wilkie, F.L., Eisdorfer, C. & Nowlin, J. B. Memory and blood pressure in the aged. *Exp. Aging Res.* 1976, 2, 3-16.
26. Williams B, Mancia G, Spiering W. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 2018, 39, 33, 3021-3104.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Б. Кръстев, д.м.

УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”

ул. „Бяло море” 8, София 1527,

тел.: +359 2 9432 297

e-mail: krustev80@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. B. Krastev, PhD, MD

University Multiprofile Hospital for Active Treatment

„Tsaritsa Yoanna”,

8, „Byalo more” str., Sofia 1527

tel.: +359 2/9702 217

e-mail: krustev80@abv.bg

## НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Т. Янева<sup>1</sup>, Д. Тасков<sup>1,2</sup>, М. Миланова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МБАЛНП „Св. Наум” – София

<sup>2</sup> Медицински университет – София

### SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

T. Yaneva<sup>1</sup>, D. Taskov<sup>1,2</sup>, M. Milanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> University Hospital for Active Treatment in Neurology  
and Psychiatry „St. Naum”, Sofia

<sup>2</sup> Medical University of Sofia

### ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by the presence of antibodies against acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and other related proteins in the postsynaptic membrane. The main manifestations of the disease are the pathological muscle fatigue of the striated muscles and muscle weakness due to impaired nerve impulse transmission. Many MG patients suffer from various sleep disorders. In neuromuscular diseases, including MG, the most common are sleep breathing disorders such as sleep apnea, insomnia and movement disorders. They can aggravate the underlying disease, worsen the quantity and quality of sleep, which makes them socially significant. It is important to think about them in order to be timely diagnosed and treated.

**KEY WORDS:** Myasthenia gravis, sleep disorders, sleep apnea, insomnia, movement disorders.

### РЕЗЮМЕ

Миастения гравис (МГ) е автоимунно заболяване, което се дължи на наличието на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Основни изяви на заболяването са патологичната мускулна уморяемост на напречно-набраздената мускулатура и мускулната слабост поради нарушено предаване на нервния импулс. Много от пациентите с МГ страдат от различни нарушения

на съня. При невромускулните заболявания, включително и МГ, най-често срещани са дихателните нарушения като сънна апнея, безсънието и двигателните нарушения по време на сън. Те могат да утежнят основното заболяване и да влошат количеството и качеството на съня, което ги прави и социално значими. Важно е те да бъдат навременно диагностицирани и лекувани.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Миастения гравис, нарушения на съня, сънна апнея, безсъние, двигателни нарушения.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Миастения гравис е невромускулно заболяване с автоимунна генеза, което е следствие от наличието на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори (AChR), мускулно-специфичната тирозин киназа (MuSK) и други свързани протеини в постсинаптичната мембрана. Характеризира се с патологична мускулна слабост на напречно-набраздената мускулатура. Това се дължи на нарушено нервномускулно предаване в синапса. Много често при пациенти с невромускулни заболявания, в това число и Миастения гравис, се срещат различни нарушения на съня. Според International Classification of Sleep Disorders (ICSD) нарушенията на съня се разделят на няколко групи:

- Инсомнии/безсъние
- Нарушения на дишането по време на сън
- Централни нарушения с хиперсомния/ хиперсомнолентност /
- Нарушения на циркадния ритъм
- Парасомнии
- Двигателни нарушения по време на сън

Много малко се знае за връзката между МГ, нарушенията на съня и качеството на съня. По-голямата част от пациентите с МГ са на лечение с ацетилхолинестеразни инхибитори, кортикостероиди и имunosupresivни медикаменти, които не винаги водят до пълна ремисия на заболяването. Това от своя страна значително влошава качеството на живот, в това число и качеството на

съня. Множество проучвания са установили корелация между тежестта на заболяването и тези параметри (9, 10, 14, 23, 24).

При пациентите с МГ се наблюдава широк спектър от нарушения на съня, като преобладават тези, свързани с дишането, инсомниите и двигателните нарушения (2). При тези болни има слабост на диафрагмата, гръдната и фарингеалната мускулатура, рестриктивни заболявания на белия дроб, наднормено тегло и др., които могат да влошат дихателната функция. Особено изразени са проявите на нарушения на дишането по време на сън, което се дължи на физиологичните особености на нощното дишане с отпадане на волевия контрол и промени в дихателната регулация. Парадоксалният сън, или сънят с бързи очни движения, представлява състояние, свързано с мускулна хипотония, при което диафрагмата е единственият мускул, който осъществява дихателната функция. Това е причината, нарушеното дишане по време на сън да се среща най-често в този стадий на съня при заболявания на нервно-мускулното предаване (1). Анамнестичните данни, които насочват към нарушенията на съня, са хъркането, чести пробуждания нощем, двигателно безпокойство, дневна сънливост и затруднения в психомоторните функции през деня. Множество проучвания доказват, че при пациенти с МГ често се наблюдават прекомерна дневна сънливост, намалена продължителност на съня, намалена ефикасност на съня, занижено количеството на REM стадия, множество нощни пробуждания, сутрешен дискомфорт и главоболие, променено възприемане на сънищата, повишена чувствителност и др. (16, 28, 30, 32, 33, 39). При такъв тип оплаквания най-релевантно е провеждането на полисомнографско изследване или лимитирана полиграфия за поставяне на точната диагноза. Златен стандарт в лечението на дихателните нарушения по време на сън е прилагането на продължително позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP). По отношение на инсомниите често пациентите са подложени на лечение с различни психотропни медикаменти, чийто ефект е спорен, тъй като е възможно да повлияе в негативен аспект основното заболяване. По отношение на двигателните нарушения по време на сън проучване е установило, че се срещат при около 43% от популацията на изследваните миастеници. Тяхното лечение е процес, включващ промяна в ежедневните навици, балансирана диета, намаляване приема на кофеин, а в някои случаи са подходящи медикаменти от групата на антиконвулсантите като прегабалин и габапентин (3).

Разпознаването на разстройствата на съня, диагностицирането им навреме и последващото лечение биха подобрили значително качеството на живот на пациентите с МГ. Последователно ще разгледаме особеностите на дишането по време на сън при пациенти с Миастения Гравис, най-често срещаните нарушения на съня и тяхното лечение.

### **НОРМАЛНО ДИШАНЕ И МУСКУЛНА АКТИВНОСТ ПО ВРЕМЕ НА СЪН**

Обикновено по време на сън се наблюдава повишаване на съпротивлението на горните дихателни пътища, намаляване на химиочувствителността и загуба на дихателния стимул на будност, което води до намаляване на вентилацията. При заспиване (промяна в ЕЕГ сигнала от алфа в тета активност) и по време на бавновълновия сън съпротивлението в горните дихателни пътища се увеличава поради намалена активност на мускулите дилататори на фаринкса. Увеличаването на фазовия електромиографски патерн на интеркосталната и диафрагмалната мускулатура по време на NREM отразява повишеното дихателно натоварване. За разлика от тях, вентилацията спада рязко и това е свързано с учестено, повърхностно и постоянно дишане (22), което води до повишаване на парциално налягане на въглероден диоксид (PCO<sub>2</sub>). Увеличената активност на m.genioglossus по време на NREM сън (след първоначалното спадане при заспиване) може да е важна за поддържане на проходимостта на

дихателните пътища. Със задълбочаването на съня се наблюдава прогресивно нарастване на съпротивлението в горните дихателни пътища, докато по отношение на вентилацията се наблюдава лек спад. По време на REM-фазата на съня промените в резистентността на горните дихателни пътища водят до стеснение на фарингеалното пространство. Потиснати са също движенията на гръдния кош и спомагателната дихателна мускулатура, което прави дишането неправилно, учестено, със значителен спад на вентилацията (36).

### **РЕСПИРАТОРНА МУСКУЛНА СЛАБОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МГ**

По време на началната фаза на заболяването само 1-4% от пациентите с Миастения гравис имат дисфункция на дихателните мускули, но при напредване на заболяването до 30-40% от тях развиват слабост на мускулатурата, участваща в дишането, водеща до необичаен модел на дишане и притъпяване на вентилаторните отговори. При 15-20% от последните може да се стигне до механична вентилация (13, 26). Рядко дихателната недостатъчност при пациенти с МГ може да възникне в резултат на обструкция на горните дихателни пътища. Schmidt-Nowara и съавт. (35) съобщават за пароксизмална диспнея и стридор при пациент с МГ поради слабост на абдукторите на гласните връзки, които се подобряват с блокери на ацетилхолинестеразата. При пациенти с лека и умерена форма на МГ, без дихателна симптоми, няколко автори съобщават за абнормни белодробни функционални тестове и измервания на силата на дихателните мускули, което се подобрява с антихолинестеразни средства (29).

### **СЪННА АПНЕЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МГ**

Проучванията показват, че по-голямата част от пациентите с МГ страдат от свързано със съня дихателно разстройство (Sleep Disorder Breathing, SDB) дори при подходящо лечение на основното заболяване. SDB включват централна сънна апнея (Central Sleep Apnea, CSA), обструктивна сънна апнея (Obstructive Sleep Apnea, OSA), смесени апнеи, хипопнея и синдроми на хиповентилация и хипоксемия. CSA включва група от състояния, при които спиранията на дихателния поток са асоциирани с липсата на дихателно усилие (12). За разлика от централната, при обструктивната сънна апнея има продължаващо дихателно усилие по време на респираторните събития. Повтарящите се епизоди на OSA, свързани със спиране на дишането (апнея) и/или намаляването на въздушния му поток (хипопнея) за поне 10 секунди, водят до спад в нивото на насищане на кръвта с кислород (16). Централната сънна апнея се среща при до 60% от пациентите с МГ в сравнение с 0,3%-7,8% от общата популация (7, 8). Разпространението на OSA при пациенти с МГ се оценява на около 36% в сравнение с очакваните 15 до 20% от общата популация. Ако към симптомите се включи и дневна сънливост, численото разпространение би било 11% в сравнение с 3% в общата популация. Според някои проучвания вариациите в болестното състояние и типове антитела при МГ могат също да повлияват тежестта на сънните нарушения (31). Други проучвания не съобщават за връзка между синдрома на сънна апнея и тежестта на МГ (32). Според някои автори липсва връзка между клиничните прояви на МГ и поява на нощни дихателни смущения, като те предполагат, че рисковите фактори за появата на респираторните сънни нарушения при МГ са подобни на тези на популацията без миастения (38). Други автори съобщават, че по-напредналата възраст, по-високият индекс на телесна маса (ИТМ), продължителността на заболяването, слабостта на диафрагмата, абнормалният общ белодробен капацитет, рестриктивният белодробен синдром, алвеоларната хиповентилация през деня (15) са рискови фактори за развитие на синдром на сънна апнея при пациенти с МГ. Предполага се, че комбина-

цията от периферни и централни механизми е причината за неврологичните изяви и сънните нарушения при пациенти с Миастения гравис. Централните механизми се обясняват с хипотезата за генерализирания холинергичен дефицит, докато периферните механизми са свързани със слабостта на респираторната и орофарингеалната мускулатура, допълнителния ефект на ацетилхолинестеразните инхибитори и наличието на психиатрични симптоми.

### БЕЗСЪНИЕ

При много пациенти с МГ се установяват психиатрични проблеми като депресия, тревожност и безсъние. Това може да доведе до екзацербация или по-продължително лечение на основното заболяване. При пациенти със съпътстващ психиатричен проблем много фактори оказват влияние за нарушения нощен сън. Някои от тях са възраст, респираторен дистрес, наличие на тимом, постоперативен период и висока доза кортикостероид. Дългосрочното безсъние може да влоши основното заболяване и дори да доведе до миастенна криза (19, 40). За оценка на съня при пациенти с Миастения се използват различни въпросници и скали – за качество на съня (Pittsburg Sleep Quality Index), за качество на живот (MG-QOL15) и за прекомерна дневна сънливост (Epworth sleepiness scale). Установена е статистически значима корелация между MG-QOL15 и PSQI при пациенти с активно заболяване (очна и генерализирана форма). Липсата на ремисия и нуждата от имunosупресивни средства са свързани с нарушения на съня. Martínez-Lapiscina и съавт. заключават, че тежестта на заболяването обяснява понижаването както на качеството на живот, така и на качеството на съня (28). Kassardjian и сътр. оценяват ефекта от почивката и съня върху тежестта на заболяването. Установено е също, че разпространението на прекомерна дневна сънливост е високо сред пациенти с МГ, което е потвърдено от скалата за сънливост на Epworth (37).

### СИНДРОМ НА НЕСПОКОЙНИТЕ КРАКА

Синдромът на неспокойните крака (Restless leg syndrome, RLS) е сензомоторно нарушение, обхващащо около 5% от общата популация. Характерни особености на заболяването са нуждата от движения в краката и неприятните усещания. Симптомите се проявяват или засилват по време на почивка, във вечерните часове и през нощта (18). Вторичен диагностичен критерий за RLS са фамилната анамнеза, доброто повлияване от допаминергична терапия и наличие на периодични движения на крайниците по време на сън (18, 34). Sieminski използва въпросник, за да определи наличието на синдрома на неспокойните крака при 73 МГ пациенти и 65 здрави контроли и заключава, че RLS е по-разпространен при пациентите с МГ в сравнение с общата популация. Няма статистически значима разлика в изявата на RLS при мъже и жени с Миастения гравис. Двадесет и един пациенти с МГ са съобщили на лекуващия си лекар за наличие на симптоми на синдрома на неспокойните крака, но на никого не е дадено специфично лечение. Проучването показва, че RLS е много по-чест проблем при пациенти с МГ в сравнение с контролната група. Има много състояния, които имитират синдрома на неспокойните крака като нощни крампи, позиционен дискомфорт, акатизия и сензорни прояви на невропатия. Въз основа само на въпросник на четирите основни критерия за RLS не могат да бъдат изключени имитиращите състояния (4, 17).

### ДИАГНОСТИКА НА СЪННИТЕ НАРУШЕНИЯ

Златен стандарт в диагностицирането на нарушенията на съня е полисомнографията (20, 21). Това изследване обаче е скъпо и не винаги достъпно, затова се използват предимно по-ев-

тини техники в домашни условия, които отчитат потока на въздуха и регистрират дихателните усилия. В тези случаи възниква въпросът дали лимитираните полиграфии и въпросниците, които пациентите попълват относно качеството на съня и качеството на живота си, са достатъчно информативни и могат да служат като диагностично средство. Домашните изследвания на съня с преносими устройства в голяма степен улесняват диагностичния процес и са подходящи при пациенти без съпътстващи заболявания, при които е голяма вероятността за наличие на OSA (11). При несигурни резултати е необходимо да се осъществи полисомнография.

### ЛЕЧЕНИЕ НА РАЗСТРОЙСТВАТА НА СЪНЯ

Основен метод на лечение на нарушения на дишането по време на сън е CPAP-терапията. CPAP устройствата използват ниско въздушно налягане, което поддържа дихателните пътища отворени по време на сън. Налягането се подава посредством маска за носа или устата, свързана чрез шланг към мотора на устройството. За да бъде ефективно лечението, е необходимо апарата да се използва всеки път по време на сън, включително и когато се касае за кратка дрямка.

Общоприето е, че пациентите с МГ и безсъние не е препоръчително да използват бензодиазепини и небензодиазепинови хипнотици (4). Има докладвани случаи на пациенти със стабилна МГ, които са лекувани в продължение на 11 години с бензодиазепини без влошаване на състоянието. В клинични условия прилагането на небензодиазепинови хипнотици при пациенти с безсъние и МГ при стриктен контрол може да подобри качеството на живот, без да причинява мускулна слабост или респираторни смущения. Също така се съобщава, че атипичният тетрациклически антидепресант миансерин хидрохлорид (3) е ефективен при пациенти с Миастения и дихателна недостатъчност с коморбидитет безсъние и тревожност.

Първа линия на немедикаментозно лечение на RLS е избягването на храни и напитки, които усилват или влошават проблема. Подлежащи медицински състояния като желязодефицитна анемия, диабет, бъбречни нарушения, заболявания на щитовидната жлеза и Паркинсонова болест трябва да бъдат лекувани. Медикаментозното лечение на RLS се препоръчва при пациенти, които имат симптоми най-малко три нощи седмично или по преценка на лекуващия лекар. Най-често използваните групи медикаменти за лечение са допаминови агонисти, допаминергични медикаменти, бензодиазепини, опиати и антиконвулсанти. При пациенти с Миастения гравис най-подходящи са антиконвулсантите като габапентин и прегабалин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миастения гравис е аутоимунно заболяване, при което освен най-честите моторни симптоми – очна, булбарна и аксиална слабост, могат да се проявят и немоторни симптоми под формата на различни нарушения на съня. Все по-често пациентите имат проблеми със съня при влошаване на основното заболяване и неподходящ терапевтичен режим. Високата доза кортикостероид например може да доведе до трудности при заспиване и задълбочаване на дихателната недостатъчност при пациенти с генерализирана форма на МГ.

Затова скринингът за тези нарушения, навременното им диагностициране и лечение биха довели до подобряване на продължителността и качеството на живот на болелите.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Миланова, М. Нарушения на съня при невромускулни заболявания. Българска неврология, 2004, 3, 8, 121-125. [Milanova, M. Narusheniya na sanya pri nevro-muskulni zabolyavaniya. Balgarska nevrologiya, 2004, 3,8, 121-125.]

2. Национален консенсус за диагностика и лечение на разстройствата на съня и бодърстването. Българска неврология, 2019 г. [Natsionalen konsensus za diagnostika i lechenie na razstroystvata na sanya i bodarstvaneto. Balgarska neurologiya, 2019 g.]
3. Allen, RP., Picchietti, D., Hening, WA., Trenkwalder, C., Walters, AS., Montplaisir, J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep. Med.* 2003, 4, 101-119.
4. Benes, H., Von Eye, A., Kohnen, R. Empirical evaluation of the accuracy of diagnostic criteria for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2009, 10, 524-530.
5. Benes, H., Walters, AS., Allen, RP., Hening, WA., Kohnen, R. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov. Disord.* 2001, 22, 401-408.
6. Benjelloun, R., Aasfara, J., Otheman, Y. Management of acute insomnia and anxiety in a patient with myasthenia gravis and respiratory failure. *Care Companion CNS Disord.* 2022, 24, 925.
7. Bixler, EO., Vgontzas, AN., Lin, HM., Ten Have, T., Rein, J., Vela-Bueno, A., Kales, A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001, 163, 3, 1, 608-613.
8. Bixler, EO., Vgontzas, AN., Ten Have, T., Tyson, K., Kales, A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998, 157, 1, 144-148.
9. Burns, TM., Grouse, CK., Conaway, MR., Sanders, DB. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle. Nerve.* 2010, 41, 219-226.
10. Burns, TM., Grouse, CK., Wolfe, GL., Conaway, MR., Sanders, DB. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle. Nerve.* 2011, 43, 14-18.
11. Collop, NA., Anderson, WM., Boehlecke, B. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.* 2007, 3, 737-747.
12. Eckert, DJ., Jordan, AS., Merchia, P., Malhotra, A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007, 131, 2, 595-607.
13. Ferguson, IT., Murphy, RP., Lascelles, RG. Ventilatory failure in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 45, 3, 217-222.
14. Flemons, WW., Littner, MR., Rowley, JA. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest.* 2003, 124, 1543-1579.
15. Gajdos, P., Quera Salva, MA. Respiratory disorders during sleep and myasthenia. *Rev. Neurol. (Paris).* 2001, 157, 11, 2, 145-7.
16. Happe, S., Klösch, G., Zeitlhofer, J. Perception of dreams and subjective sleep quality in patients with myasthenia gravis. *Neuropsychobiology.* 2004, 50, 1, 21-27.
17. Hening, WA., Allen, RP., Washburn, M., Lesage, SR., Earley, CJ. The four diagnostic criteria for restless legs syndrome are unable to exclude confounding conditions ('mimics'). *Sleep. Med.* 2009, 10, 976-981.
18. Hornyak, M., Feige, B., Riemann, D., Voderholzer, U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep. Med. Rev.* 2006, 10, 169-177.
19. Huiyu, QLF., Huang, X., Rong, M., Changyi, O., Chuanming, L., Yan, L. Analysis of the incidence of depression, anxiety and insomnia and their associated factors in patients with myasthenia gravis. *Chin. Med. J.* 2010, 90, 3176-3179.
20. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, AL. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. Edn. Westchester. American Academy of Sleep Medicine. 2007.
21. Jordan, H., Ortiz, N. Management of insomnia and anxiety in myasthenia gravis. *J. Neurops. Clin. Neurosci.* 2019, 31, 386-391.
22. Kay, A., Trinder, J., Kim, Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1996, 81, 1, 282-296.
23. Kulkantrakorn, K., Sawanyawisuth, K., Tiamkao, S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol. Sci.* 2010, 31, 571-573.
24. Leonardi, M., Raggi, A., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J. Neurol.* 2010, 257, 98-102.
25. Malhotra, A., White, DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002, 360, 9328, 237-245.
26. Marlowe, FL., D'Angelo, AJ Jr. Respiratory failure as the initial presentation of myasthenia gravis. *Ear. Nose. Throat. J.* 1989, 68, 6, 472-473.
27. Martínez-Lapiscina, E., Erro, M., Ayuso, T., Jericó, I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle. Nerve.* 2012, 46, 2, 174-180.
28. Martínez-Lapiscina, EH., Erro, ME., Ayuso, T., Jericó, I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve.* 2012, 46, 2, 174-180.
29. Mier-Jedrzejowicz, AK., Brophy, C., Green, M. Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, 138, 4, 867-873.
30. Nicolle, MW., Rask, S., Koopman, WJ., George, CF., Adams, J., Wiebe, S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2006, 67, 1, 140-142.
31. Papazian, O. Rapid eye movement sleep alterations in myasthenia gravis. *Neurology.* 1976, 26, 4, 311-316.
32. Prudlo, J., Koenig, J., Ermert, S., Juhász, J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur. J. Neurol.* 2007, 14, 3, 321-326.
33. Quera-Salva, MA., Guilleminault, C., Chevret, S., Troche, G., Fromageot, C., Crowe, C., Stoos, R., Lattre, J., Gajdos, P. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 1992, 31, 1, 86-92.
34. Raggi, A., Leonardi, M., Antozzi, C., Confalonieri, P., Maggi, L., Cornelio, F. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in Myasthenia gravis. *Neurol. Sci.* 2010, 31, 41-45.
35. Schmidt-Nowara, WW., Marder, EJ., Feil, PA. Respiratory failure in myasthenia gravis due to vocal cord paresis. *Arch. Neurol.* 1984, 41, 5, 567-568.
36. Sherifa, A. Sleep Related Conditions with Myasthenia Gravis: Evidence, Causes and Implications. *Science Journal of Public Health.* Vol. 4, 2016, 2, 1, 6-16.
37. Sieminski, M., Bilińska, M., Nyka, W. Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur. Neurol.* 2012, 68, 166-170.
38. Sonka, K., Klinderová, J., Kolejáková, M., Simková, L., Nevšímalová, S. MESAM4 evaluated nocturnal respiration disturbances in myasthenia gravis. *Sb. Lek.* 1996, 97, 1, 97-102.
39. Spinelli, A., Marconi, G., Gorini, M., Pizzi, A., Scano, G. Control of breathing in patients with myasthenia gravis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, 145, 6, 1359-1366.
40. Wang, L., Yuan, Y., Ren, T., Zhang, T., Zhu, X., Wang, H. Analysis of sleep quality and influencing factors in patients with myasthenia gravis. *Chin. Gen. Med.* 2019, 17, 1812-1832.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Таня Янева

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: tanyayanewa@gmail.com

тел: +359 8 84055995

Correspondence address:

Dr. Tanya Yaneva

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str,

Sofia, 1113

e-mail: tanyayanewa@gmail.com

tel: +359 8 84055995

# ПРИЛОЖЕНИЕТО НА БИОМАРКЕРИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНА ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА – ТЕКУЩ ПРОЕКТ С БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ

З. Павлова<sup>1,2</sup>, А. Орманджиева<sup>1,2</sup>, Кр. Георгиев<sup>6</sup>, О. Асенов<sup>4</sup>, А. Танева<sup>4</sup>, Т. Чамова<sup>4</sup>,  
И. Търнев<sup>4,5</sup>, Алб. Тодорова<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> СМДЛ Геномен център „България”, София, България

<sup>2</sup> Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника”, София, България

<sup>3</sup> Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София, София, България

<sup>4</sup> Катедра по неврология, УМБАЛ Александровска, Медицински университет – София, София, България

<sup>5</sup> Катедра по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София, България

<sup>6</sup> ULB Neuroscience Institute, Université libre de Bruxelles (ULB), Брюксел, Белгия

## THE APPLICATION OF BIOMARKERS IN HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS – AN ONGOING RESEARCH PROJECT ON BULGARIAN PATIENTS

Z. Pavlova<sup>1,2</sup>, A. Ormandjieva<sup>1,2</sup>, C. Georgiev<sup>6</sup>, O. Asenov<sup>4</sup>, A. Taneva<sup>4</sup>,  
T. Chamova<sup>4</sup>, I. Tournev<sup>4,5</sup>, A. Todorova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Independent Medico-Diagnostic Laboratory Genome Center „Bulgaria”,  
Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup> Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica, Sofia, Bulgaria

<sup>3</sup> Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia,  
Sofia, Bulgaria

<sup>4</sup> Department of Neurology, University hospital „Alexandrovska”,  
Medical University – Sofia, Sofia, Bulgaria

<sup>5</sup> Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University,  
Sofia 1618, Bulgaria

<sup>6</sup> ULB Neuroscience Institute, Université libre de Bruxelles (ULB),  
Brussels, Belgium

## ABSTRACT

The current research project is being conducted in IMDL Genome Center Bulgaria / GMDL Genica (part of the Expert Centers for ATTR in Bulgaria<sup>1</sup>). It aims at advancing the accurate prognosis and monitoring of the onset and progression of hereditary transthyretin amyloidosis (vATTR) in Bulgarian Glu89Gln positive asymptomatic and symptomatic polyneuropathy stage I patients on Tafamidis by investigating the biomarker potential of NfL. Furthermore, our goal is to evaluate other better-known biomarkers for cardiac affection such as hs-cTnT, NT-ProBNP and eGFR. In so doing, our multidisciplinary team aims to improve the processes of timely diagnosis and therapy of the Bulgarian vATTR patient community.

**KEY WORDS:** neurofilaments, hereditary transthyretin amyloidosis, vATTR, NfL

## РЕЗЮМЕ

Настоящият изследователски проект се провежда в СМДЛ Геномен център България / Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“ (част от Експертните центрове за ATTR в България<sup>1</sup>). Целта е да се подобри диагностицирането и проследяването на наследствената транстиретинова амилоидоза (vATTR) при български пациенти с Glu89Gln, които са асимптоматични или симптоматични с полиневропатия в първи стадий, лекувани с Тафамидис, чрез изследването на биомаркерния потенциал на NfL. В допълнение, наша цел е да се оценят на други добре известни сърдечни биомаркери като hs-cTnT, NT-ProBNP и eGFR за оценка на сърдечното засягане. По този начин нашият мултидисциплинарен екип има за цел да подобри навременното

диагностициране и терапия на българската общност от vATTR пациенти.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** неврофиламенти, наследствената транстиретинова амилоидоза, vATTR, NfL

## BACKGROUND

ATTRv is an autosomal dominant late onset genetic disease presenting as system amyloidosis affecting the peripheral and autonomic nervous systems, the heart, gastrointestinal system, etc. This is a progressive disease associated with build-up of amyloid deposits which damage the peripheral nerves and the cardiovascular system, resulting in severe peripheral neuropathy and cardiomyopathy. If untreated, vATTR is fatal within 3-10 years post symptom onset. The possibility to monitor the onset and progression of vATTR with reliable biomarkers is of particular importance for the Bulgarian medical community. vATTR is substantially more common among Bulgarian patients compared to its European prevalence, making Bulgaria an endemic region with 402 patients from 155 families identified at the time of this writing. Such endemicity requires highly reliable diagnostic tools with appropriate practical applicability. The disease is caused by pathogenic variants in the gene encoding the transthyretin protein (TTR) and the most common TTR pathogenic variant in Bulgaria is briefly called p.Glu89Gln which is exclusively found in the south-west part of the country. The Bulgarian TTR Glu89Gln positive patients manifest severe mixed (neurologic and cardiologic) phenotype with fast progression<sup>2,3</sup>.

Neurofilaments (NFs) comprise a group of polypeptide proteins consisting of 3 subcomponents: light (NfL), medium (NfM), and heavy (NfH). NFs are found in very large quantities along the axons of neurons in both the central and peripheral nervous system. NFs play a key role in multiple processes such as facilitation of axonal growth and proliferation, maintenance of axonal structural integrity, axonal myelination, and action potential propagation<sup>4-6</sup>.

The ubiquity of NFs in axons explains the commonly reported elevated release of NFs following axonal damage due to neurodegenerative processes or physical injury<sup>7</sup>. However, the accuracy of NfL has never been studied in more detail in a TTR mutation specific cohort.

In recent years, major advances have been made with respect to the assessment of NfL in CSF and blood.

The application of the Proximity Extension Assay (PEA)<sup>8</sup>, offered by Olink (www.olink.com) which presents a combination of DNA-based and antibody-based techniques to provide precise protein biomarker detection (as shown in APOLLO trial<sup>9</sup>). This suggests that the application of this technology would allow for accessible investigation of NfL and their biomarker potential in Bulgarian vATTR patients.

Given the mixed clinical manifestation of vATTR in Bulgaria<sup>2,3</sup>,

another approach to achieving an improvement in early diagnostics and monitoring of vATTR is to identify cardiac biomarkers which can be reliably assessed and used for making inferences about a given patients' condition and their likely prognosis. Two proteins which have shown such potential are Cardiac Troponin T (cTnT) and the N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP). Moderate but consistent elevation of cTnT has been reported in ATTR patients with cardiac symptoms<sup>10</sup> and NT-ProBNP elevation has also been consistently identified in ATTR patient samples<sup>11,12</sup>. There is newly developed high-sensitivity cTnT assay which is currently used for assessment of cardiac dysfunction. Another biomarker which is known to be informative for disease progression of vATTR is the estimated glomerular filtration rate (eGFR)<sup>13</sup>. Based on the aforementioned biomarkers several staging systems have been proposed for ATTR cardiac amyloidosis<sup>13,14</sup>.

## OBJECTIVES

The objectives of the current ongoing project include:

1. To estimate the magnitude of association between the levels of NfL and cardiac biomarkers with vATTR disease progression in symptomatic Glu89Gln vATTR stage 1 polyneuropathy (PN) patients (Modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)) compared to Asymptomatic Glu89Gln carriers.
2. Determine the mean NfL value in Glu89Gln stage 1 PN symptomatic patients and Glu89Gln asymptomatic carriers.
3. Determine the mean hs-cTnT, NT-ProBNP and eGFR value in Glu89Gln stage 1 PN symptomatic patients and Glu89Gln asymptomatic carriers.
4. Determine the relative difference in the NfL concentration in blood between Glu89Gln stage 1 PN symptomatic patients and Glu89Gln asymptomatic carriers.

## HYPOTHESES AND END-POINTS

In plasma samples, NfL concentration is expected to be higher in symptomatic vATTR patients due to the pronounced axonal damage that results in the severe peripheral polyneuropathy.

NfL is hypothesized also to be positively correlated with cardiomyopathy in patient groups with mixed phenotype.

The null hypothesis to be tested is that NfL levels are not different between symptomatic patients and asymptomatic carriers of the Glu89Gln variant, and NfL levels are not correlated with NT-ProBNP in asymptomatic carriers of the Glu89Gln positive carriers or ATTRv patients with Glu89Gln variant with Stage 1 PN independent of CM status.

## SAMPLE INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

A preliminary Power analysis revealed that a total sample size of 106 participants is required for detection of medium effect size of  $f = 0.22$ . Hence, we will aim to recruit 53 participants per each of our 2 groups.

Participants will only be included in the symptomatic vATTR group if:

- they have been diagnosed with vATTR Glu89Gln based on genetic testing
- they exhibit peripheral neuropathy (Stage I) and cardiomyopathy, diagnosed by a licensed physician
- they have not been diagnosed with any additional chronic conditions which may affect the cardiovascular system and the peripheral nervous system.
- they are being treated with Tafamidis 20 mg

Participants will only be included in the asymptomatic vATTR group if:

- they have been confirmed carriers of the Glu89Gln variant in the TTR gene based on genetic testing
- they do not exhibit peripheral neuropathy or cardiomyopathy yet
- they have not been diagnosed with any additional chronic

conditions which may affect the cardiovascular system and the peripheral nervous system.

## STUDY DESIGN

This is a case-control study in which the plasma and serum levels of the biomarkers listed below will be measured once every 3 months during a period of 12 months for a total of 5 measurement per patient (Figure 1).

- Neurofilament light chain (NfL)
- High-sensitivity cardiac Troponin-T (hs-cTnT)
- N-terminal-pro hormone BNP (NT-ProBNP)
- Estimated glomerular filtration rate (eGFR)

Patients who will be part of the current study will have genetically proven vATTR disease, asymptomatic or symptomatic. The tests will be carried out in IMDL Genome Center Bulgaria / GMDL Genica. Patients sign an informed consent form and receive an information leaflet with a brief description of the project, including patient inclusion and exclusion criteria. All information obtained in connection with this study that may identify the subject will remain confidential within the framework of Bulgarian and international laws.

The study will use a one-way analysis of variance (ANOVA) to compare the two mean NfL values from the two independent (unrelated) groups of patients (asymptomatic vATTR compared with early-stage familial amyloid polyneuropathy patients on tafamidis therapy). Regarding the other biomarkers (hs-cTnT, NT-ProBNP and eGFR), they will be measured over the same period of time in the same patients as the analysis will be part of the second step of the project.

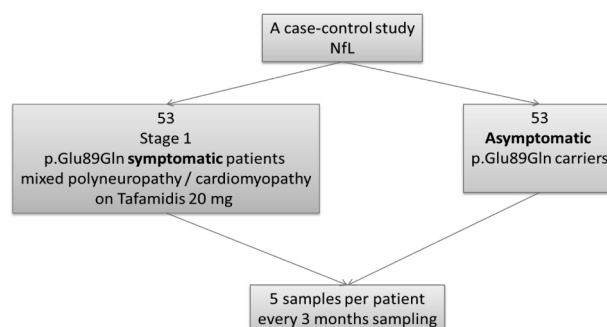


Fig. 1 Study design

## CONCLUSION

vATTR is a more common disease in Bulgaria compared to Europe, which makes Bulgaria an endemic region. Such endemicity requires reliable diagnostics with practical applicability. The relatively low cost and minimal invasiveness of NfL detection in blood plasma/serum make this method a good candidate for broad-based diagnosis, prognosis and follow-up of vATTR.

The study will have a global contribution due to the still little data available to determine the significance of the studied biomarkers. The study will have a local contribution to the different patient groups of the endemic regions and the need to define new criteria and standards for the follow-up of the disease carriers and new criteria and standards for the follow-up of the disease progression in the patients with transthyretin amyloidosis.

**Acknowledgements:** The financial support for the current study from Alnylam Pharmaceuticals Inc is highly appreciated.

## REFERENCE LIST

1. Nakov, R., Sarafov, S., Gospodinova, M. et al. Transthyretin amyloidosis: Testing strategies and model for center of excellence support. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2020, 509, 228-234.

2. Chamova, T., Gospodinova, M., Asenov, O. et al. Seven Years of Selective Genetic Screening Program and Follow-Up of Asymptomatic Carriers With Hereditary Transthyretin Amyloidosis in Bulgaria. *Front Neurol.* 2022, 13, 844595.
3. Gospodinova, M., Kinova, E., Simova, I. et al. Diagnostic algorithm in transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *Bulg Cardiol.* 2020, 26, 5-20.
4. Eyer, J., Peterson, A. Neurofilament-deficient axons and perikaryal aggregates in viable transgenic mice expressing a neurofilament-beta-galactosidase fusion protein. *Neuron.* 1994, 12, 2, 389-405.
5. Yum, S.W., Zhang, J., Mo, K., Li, J., Scherer, S.S. A Novel Recessive NEFL Mutation Causes a Severe, Early-Onset Axonal Neuropathy. *Ann Neurol.* 2009, 66, 6, 759-770.
6. Yuan, A., Sasaki, T., Kumar, A. et al. Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilaments: implications for differential vulnerability of CNS and peripheral nervous system axons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2012, 32, 25, 8501-8508.
7. Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M. et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018, 14, 10, 577-589.
8. Lundberg, M., Eriksson, A., Tran, B., Assarsson, E., Fredriksson, S. Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. *Nucleic Acids Res.* 2011, 39, 15, 102.
9. Tica, S., Aldinc, E., Polydefkis, M. et al. Treatment response and neurofilament light chain levels with long-term patisiran in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 24-month results of an open-label extension study. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* Published online July 20, 2023, 1-11.
10. Takashio, S., Yamamuro, M., Izumiya, Y. et al. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2017, 5, 1, 27-35.
11. Castiglione, V., Aimo, A., Vergaro, G., et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022, 27, 2.
12. Lehrke, M., Becker, A., Greif, M. et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2009, 161, 2, 339-344.
13. Gillmore, J.D., Damy, T., Fontana, M. et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018, 39, 30, 2799-2806.
14. Grogan, M., Scott, C.G., Kyle, R.A. et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016, 68, 10, 1014-1020.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Албена Тодорова, дбн

Адрес: ул. „Ами Буе“ №84, ет. 2, София 1612,

email: [todorova\\_albena@abv.bg](mailto:todorova_albena@abv.bg)

Correspondence:

Albena Todorova,

84 „Ами Буе“ str., Sofia 1612, Bulgaria

email: [todorova\\_albena@abv.bg](mailto:todorova_albena@abv.bg)

## MELAS СИНДРОМ (МИТОХОНДРИАЛНА ЕНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ, ЛАКТАТНА АЦИДОЗА И ИНСУЛТИ) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Т. Ангелов<sup>1,2</sup>, Т. Чамова<sup>1,2</sup>, С. Черникова<sup>2</sup>, А. Еленкова<sup>3</sup>, С. Михайлова<sup>4</sup>, И. Търнев<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – София

<sup>2</sup> Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

<sup>3</sup> УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по ендокринология, Медицински университет – София

<sup>4</sup> Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

<sup>5</sup> Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

### MELAS SYNDROME (MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY, LACTIC ACIDOSIS AND STROKES) - PRESENTATION OF A CASE REPORT

T. Angelov<sup>1,2</sup>, T. Chamova<sup>1,2</sup>, S. Cherninkova<sup>2</sup>, A. Elenkova<sup>3</sup>, S. Mihaylova<sup>4</sup>, I. Tournev<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

<sup>2</sup> Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskaya“

<sup>3</sup> USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Department of Endocrinology, Medical University of Sofia

<sup>4</sup> Department of Clinical Immunology, University Hospital „Alexandrovskaya“, Medical University of Sofia

<sup>5</sup> Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

#### ABSTRACT

MELAS is a mitochondrial disease presenting with encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Its onset is in the first two decades, with variable clinical symptoms, most frequently from the nervous system. The clinical and imaging findings in MELAS are topical and do not correspond to a vascular territory, more commonly are in the posterior cranial fossa, may be reversible

but often are relapsing and gradually grow adjacent to the present ones over weeks to months, accompanied by epileptic seizures, neurological dysfunction and cortical atrophy. Establishing heteroplasmy of the mutation and multisystem involvement is mandatory for the diagnosis.

In this publication, we present a 33-year-old female (MPS) with a A3243G mutation in the mitochondrial genome with 31.6% heteroplasmy in blood and 74% heteroplasmy in urinary sediment epithelial cells, corresponding to MELAS syndrome. The clinical onset was at the age of 22, and due to a misinterpretation of the MRI findings as a tumor formation, she underwent left temporal resection two years later, without improvement of complaints. The neurological examination was consistent with quadripyramidal, pancerebellar, epileptic and cognitive syndromes, and bilateral sensorineural hearing loss. Symptomatic therapy with Levetiracetam, vitamins and nutrients was administered.

**KEY WORDS:** MELAS, case report

#### РЕЗЮМЕ

MELAS е митохондриално заболяване, съчетаващо енцефало-миопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди. Началото му е в първите две десетилетия от живота, с вари-

билни клинични симптоми, най-често от страна на нервната система. Клиничната и образната находка при MELAS е топична и не отговаря на даден съдов басейн, по-често е в задната краниална ямка, лезиите могат да са обратими, но често са рецидивиращи и постепенно нарастват в съседство с вече наличните в рамките на седмици до месеци, често придружени от епилептични пристъпи, неврологична дисфункция и корова атрофия. За поставянето на диагнозата е необходимо и установяването на хетероплазмия на мутацията и мултисистемно засягане.

В настоящата публикация представяме пациентка (МПС) на 33-годишна възраст с доказана A3243G мутация в митохондриалния геном с 31,6% хетероплазмия в кръвта и 74% хетероплазмия в епителни клетки от уринен седимент, отговаряща на MELAS синдром. Началните оплаквания са на 22-годишна възраст, като поради погрешна интерпретация на образната находка от МРТ като туморна формация, при нея е проведена резекция вляво темпорално две години след началните оплаквания. От неврологичния статус са налице квадрипирамиден, панцеребеларен, епилептичен и когнитивен синдроми, и двустранно невросензорно намаление на слуха. Проведена е симптоматична терапия с Levetiracetam, витаминни препарати и нутрицевтици.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** MELAS, клиничен случай

### УВОД:

MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) е митохондриално заболяване, съчетаващо енцефало-миопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди (10). Предвид това, че засягането е в митохондриите, унаследяването е винаги по майчина линия, като MELAS се сочи за най-честото заболяване от тази група (7). MELAS е мултисистемно заболяване, засягащо високоенергийните тъкани – нервните клетки, миокарда и скелетните мускули, като факторите определящи генотип-фенотип корелациите остават до голяма степен неизяснени (9). Началото му е типично в първите две десетилетия от живота, с вариабилни клинични симптоми, най-често от страна на нервната система (13).

Клинично и образнодиагностично, MELAS отговаря на специфични критерии, имащи роля в диференциалната диагноза с исхемичен мозъчен инсулт: 1) Неврологичната симптоматика е топична и не отговаря на даден съдов басейн; 2) Лезиите при невроизобразяването не отговарят на даден съдов басейн; 3) Лезиите са по-чести в задната краниална ямка; 4) Те постепенно нарастват в съседство с вече наличните в рамките на седмици до месеци; 5) Неврологичната симптоматика и лезиите на МРТ могат често да бъдат обратими, но са и рецидивиращи; 6) Неврологичната дисфункция и коровата атрофия са постепенно прогресиращи; 7) Епилептичните пристъпи са често съпътстваща симптоматика (14). Някои автори съобщават, че нарушението в зрително-пространствените функции може да са ранен индикатор за бъдещо развитие на MELAS при млади пациенти (8). За поставянето на диагнозата е необходимо и установяването на хетероплазмия на мутацията и мултисистемно засягане (2, 3).

В диференциално-диагностичен план, освен мозъчно-съдова болест и епилепсия, следва да бъдат взети предвид и други заболявания като енцефалопатията на Wernicke (5). Диференциалната диагноза включва и други митохондриални заболявания като Синдрома на Leigh, които могат да протичат клинично и образно като MELAS, но биохимичните и генетичните тестове при тези пациенти отхвърлят първоначалната диагноза (4).

В терапевтичен план, на пациентите с MELAS се препоръчва най-често симптоматична терапия по отношение на епилептичните пристъпи и мозъчно-съдовите инциденти. По време на пристъп с повишение в нивата на серумния лактат се съобщава добър ефект от парентералното приложение на аргинин и нутрицевтици, особено когато пациентът е подложен на опера-

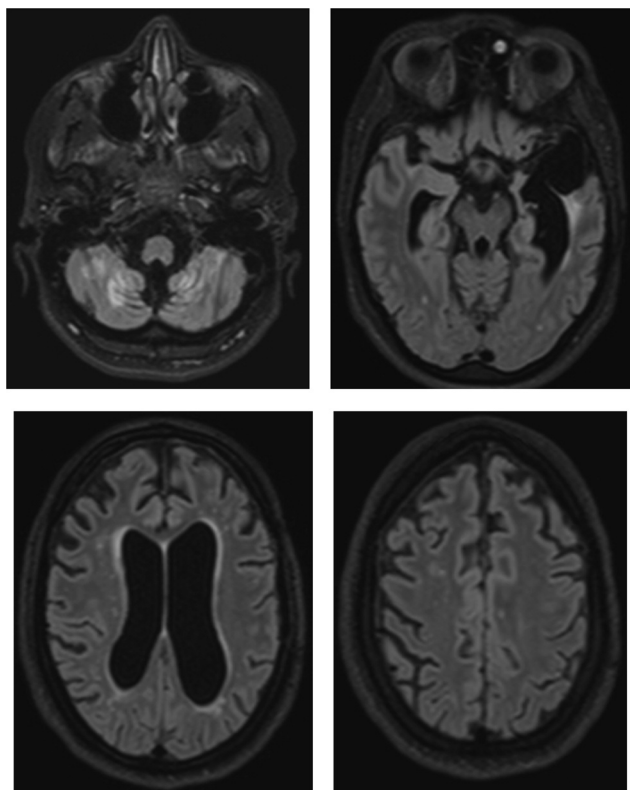
тивна интервенция с анестезия (1, 12). Като мярка на втори план, при пациентите с болезнени миоклонии може да бъде проведена блокада на брахиалния плексус с инфраклавикуларен достъп (11). В стадий на проучвания са активатори на митохондриалната биогенеза, регулатори на митофагията, шънтиращи биохимичния дефект препарати, митохондриално-заместваща терапия и хипоксия (6). Следва да се избягва прилагането на Metformin (действащ върху енергийния метаболизъм на клетката) при пациенти с MELAS (15).

### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

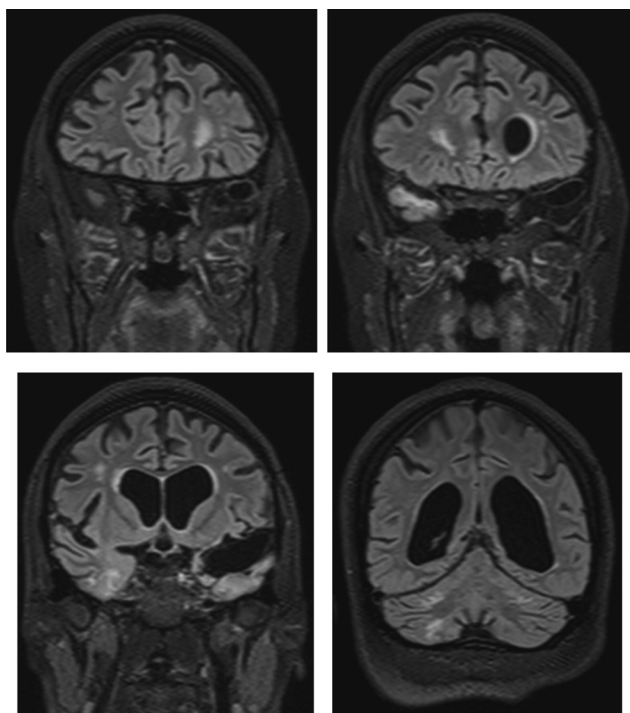
**Анамнеза:** Представяме пациентка (МПС) на 33-годишна възраст с оплаквания, датиращи от 22-годишна възраст, когато след няколко вечери недоспиване направила два генерализирани тонично-клонични припадъка (ГТКП). По този повод провела КТ на главен мозък, който по данни на близките бил с нормална образна находка. На 24-годишна възраст имала ношен пристъп, по време на който била ажитирана, без спомен за случилото се. Имала и епизод с нарушение на говора. Същата година паднала с удар на главата. Тогава е проведен МРТ на главен мозък, като е изказано съмнение за пространство-заемащ процес и след консултация с неврохирург е проведена операция с резекция вляво темпорално. Проведеното съпътстващо хистологично изследване не открило данни за наличието на туморна формация. Започнала терапия с Oxcarbazepine с титриране до 2 x 600 мг. На фона на терапията, по данни на близките получавала периодични пристъпи с характер на ГТКП. На 29-годишна възраст е слухопротезирана. На 30-годишна възраст провела генетично изследване, което установило A3243G мутация в митохондриалния геном с 31,6% хетероплазмия в кръвта и 74% хетероплазмия в епителни клетки от уринен седимент, отговаряща на MELAS синдром (митохондриална енцефало-миопатия, лактатна ацидоза и инсулти). Същата година Oxcarbazepine е заменен с Levetiracetam 2 x 750 мг. По данни на близките, в последните месеци пристъпите с характер на ГТКП зачестили и се проявяват на серии, до 10 пристъпа/месечно.

### Проведени изследвания:

- 1. Генетично изследване:** A3243G мутация в митохондриалния геном с 31,6% хетероплазмия в кръвта и 74% хетероплазмия в епителни клетки от уринен седимент – MELAS синдром.
- 2. Пълна кръвна картина:** Левкоцити (Leu) – 12.1; Еритроцити (Er) – 5.9; Хемоглобин (Hb) – 124; Хематокрит (Ht) – 0.39; MCV – 66; MCH – 21; MCHC – 317; RDW – 15.1; Тромбоцити (Tr) – 313; MPV – 0.0; PDW – 0.0.
- 3. Биохимично изследване на серум:** Лактат – 13.2 (норма – до 2.2 mmol/L); Креатинфосфокиназа – серум – 36; Урея – 4.0; Калий – 5.08; Натрий – 147; Аспартат аминотрансфераза (ASAT) – серум – 13; Аланин аминотрансфераза (ALAT) – серум – 20; Глюкоза – серум – 8.3; Креатинин – серум – 65.
- 4. МРТ на главен мозък (Фигура 1-12):** Състояние след фронтно-париетална краниотомия вляво. Обширна зона на висок сигнал в T2 и TIRM вдясно темпорално и темпорополарно, както и в областта на десния хипокампус, ангажираща кортекса и субкортикалното бяло мозъчно вещество. Дифузията в областта на промените е свободна. Не се наблюдава усилване по хода им след апликация на контрастна материя. Постоперативна ликвор-еквивалентна колекция вляво темпорално и глиозни промени в мозъчния паренхим по съседство. Ивицовидни и петнисти хиперинтензни в T2 и TIRM зони в двете малкомозъчни хемисфери. Единични окръглени и овални хиперинтензни в T2 и TIRM лезии в бялото мозъчно вещество – субкортикално и перивентрикуларно, двустранно фронтално

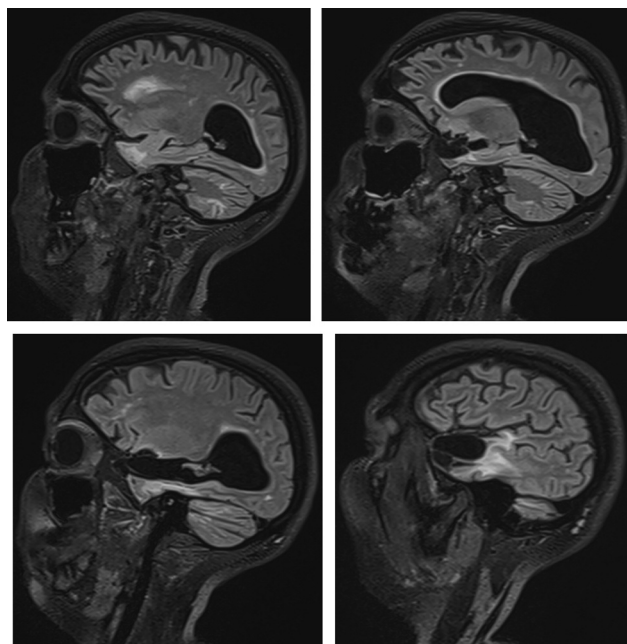


Фигура 1-4: МРТ на главен мозък при пациентката, FLAIR секвенция, аксиални срезове.



Фигура 5-8: МРТ на главен мозък при пациентката, FLAIR секвенция, коронарни срезове.

и париеално. Не личат зони на ограничаване на видимата дифузията на ADC картата в мозъчния паренхим супра- и инфратенториално. Налице са ограничени, точковидни участъци на „загуба на сигнал“ на SWI-образите в базалните ганглии двустранно, резултат на наличие на калцификати. Адено- и неврохипофиза – в норма. Очни булби, оптични нерви, хиазма, ретробулбарна мастна тъкан, очевдигателни мускули – в норма. Разширени ин-



Фигура 9-12: МРТ на главен мозък при пациентката, FLAIR секвенция, сагитални срезове.

терфолиарни пространства в областта на вермиса и долните лобове на малкомозъчните хемисфери. Вентрикулна система – по срединна линия, дилатирана, предимно за сметка на окципиталния и темпоралния рог на левия латерален вентрикул. III вентрикул – с ширина до 13 мм. Дилатиран IV вентрикул (ex vacuo) – до 22,5 мм. В условията на контрастна 3D MR-артерио и венография не се установяват аневризмални дилатации по хода на интракраниалните артериални съдове. Налице е редукция на кръвотока по хода на a. vertebralis sinistra. Установяват се доминантни ляв трансверзален и сигмоиден синуси (максимална ширина до 10 mm) с високо разположен и дилатиран югуларен булб, без данни за дефекти в изпълването по ходана венозните синуси. Добре пневматизирани мастоидни израстъци и максиларни синуси. **Заключение:** Състояние след левостранна фронто-париеална краниотомия с постоперативна псевдопоренцефална киста и глиозни изменения в съседство. Мозъчен инфаркт вдясно темпорално в несъдова територия в хронична фаза на еволюция във връзка с установено метаболитно нарушение (MELAS). Хронични мозъчни инфаркти в двете малкомозъчни хемисфери. Малкомозъчна атрофия. Вътрешна необструктивна хидроцефалия с дискретно изразени белези на трансепендимна ликворна резорбция. Вкалцивания в областта на базалните ганглии двустранно. Хипопластична a. vertebralis sinistra.

- ЕМГ:** ЕНГ от долните крайници – в норма. Иглено ЕМГ от m. tibialis anterior dextra – не се отвежда спонтанна активност. При лека мускулна контракция – М-отговори на места с кратка продължителност, полифазни – миогенни. При максимална мускулна контракция – интерферентен патерн.
- ЕЕГ:** ЕЕГ с изразени дифузни бавновълнови промени. Рядко билатерална синхронизация на единични острия.
- Аудиометрия:** Тежко двустранно смесено намаление на слуха.
- Консултация с невроофтальмолог:** Преден очен сегмент: Клепачи – нормална позиция и подвижност, Роговици – б.о. Лещи – прозрачни, Стъкл. тяло – просветлява. Окуломоторика – съхранена. Зеници D=L, съхранени зенични

реакции. Очни дъна: Папили – с ясни очертания, с двустранна темпорална бледавост. Съдове – с нормален ход и лумен, ретини – в норма, макули – с ясен фовеоларен рефлекс.

**9. Консултация с невропсихолог:** Пациентка с MELAS синдром, симптоматична епилепсия и в състояние след неврохирургична интервенция по повод киста в предния слепоочен дял (2014 г.); с намален слух, слухопротезирана. Споделя за прогресивно нарушение на паметта и концентрацията, като състоянието флукутира и е значително по-лошо след пристъп. По данни на близките пациентката е емоционално лабилна, понякога апатична, безинициативна. Актуално състояние: брадисихична, дискретно дезориентирана за време/ден и ориентирана за място; MMSE: 22-23/30 (23 т. от проба за обратно спелуване; снижение от проби за ориентация за време – 1, смятане – 4, обратно спелуване – 3, памет – 1, повтаряне – 1); бедна вербална флуентност – IST: 7 думи от 4 категории; семантична флуентност: 5 за 1 min. Заключение: когнитивно функциониране в рамките на леко когнитивно нарушение (ЛКН) с водеща дизекзекутивна и поведенческа симптоматика. Наличие на акалулия. Подходящо провеждане на психотерапия. За проследяване.

**10. Консултация с психиатър:** Касае се за пациентка с MELAS, която до момента е била консултирана от психолози с променлив ефект. Оплакванията са, че на моменти се отчайва и това влошава основното заболяване. По време на разговора казва, че се чувства неадекватна, но като заговори е емоционално съответна. Със затруднен говор и беден мисловен процес. Удачно е провеждане на невропсихологично изследване. Без индикации за медикаментозна терапия, има нужда от дългосрочна психологична подкрепа. С препоръка след изписване да се насочи планоно към дневен стационар.

**Провеждано лечение към момента на хоспитализацията:** Levetiracetam 2 x 750 mg, Astenor forte, Coenzyme Q10, Вит. D, Вит. В комплекс.

Болната няма други заболявания. Липсва фамилна обремененост.

**От неврологичния й статус са налице:**

1. Квадрипирамиден синдром – патологично оживени СР с разширени рефлексогенни зони. Патологични рефлексни на Бабински и Росолимо двустранно.
2. Панцеребеларен синдром – сакадирани очни движения, лека локомоторна и статична атаксия.
3. Епилептичен синдром.
4. Когнитивен дефицит.
5. Двустранно невросензорно намаление на слуха.

**Обсъждане:**

Представяме пациентка (МПС) на 33-годишна възраст с MELAS синдром, чиито начални оплаквания датират от 22-годишна възраст, когато на фона на сънна депривация направила два последователни ГТКП. Клиничната диагноза с генетично верифициране на заболяването е поставена на 30-годишна възраст. По литературни данни, началото на заболяването е типично в първите две десетилетия от живота (13). Предвид това, че поставянето на диагнозата е закъсняло с 8 години е възможно пациентката да е имала субклинични прояви на заболяването още преди описаните прояви на ГТКП. Въпреки че MELAS е сочено за най-честото митохондриално заболяване с унаследяване винаги по майчина линия (7), при пациентката няма данни за фамилност.

При пациентката са покрити пет от седемте критерия на

Tetsuka и сътр. (14), характерни за MELAS синдром, а именно: 1) Неврологичната симптоматика е топична и не отговаря на даден съдов басейн; 2) Лезиите при невроизобразяването не отговарят на даден съдов басейн; 3) Лезиите са по-чести в задната краниална ямка; 4) Неврологичната дисфункция и коровата атрофия са постепенно прогресиращи; 5) Епилептичните пристъпи са често съпътстваща симптоматика. Частично е покрит критерият за обратимост и рецидивирание на неврологичния дефицит и образната находка. Пациентката е провеждала амбулаторно контролни МРТ изследвания на главен мозък след поставяне на диагнозата, които не отчитат динамика както в насока нарастване по обем на лезиите, така и в насока обратимост на промените. Пациентката покрива и генетичния критерий за хетероплазмия (A3243G мутацията в митохондриалния геном с 31,6% хетероплазмия в кръвта и 74% хетероплазмия в епителни клетки от уринен седимент) и мултисистемно засягане (данни от неврологичния статус и проведените изследвания за всички от характерните черти на синдрома – енцефало-миопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди) (2, 3).

По данни на близките, в последните месеци пристъпите при пациентката с характер на ГТКП зачестили и се проявяват на серии, до 10 пристъпа/месечно. Предвид това, при дехоспитализацията са дадени препоръки да проведе терапия в амбулаторни условия с Levetiracetam 2 x 1000 mg, Somazina 1000 mg, Astenor forte, Coenzyme Q10, Вит. D и Вит. В комплекс, и да провежда системна рехабилитация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

MELAS е митохондриално заболяване, съчетаващо енцефало-миопатия, лактатна ацидоза и инсулто-подобни епизоди. В настоящата публикация представяме пациентка (МПС) на 33-годишна възраст с доказана A3243G мутация в митохондриалния геном с 31,6% хетероплазмия в кръвта и 74% хетероплазмия в епителни клетки от уринен седимент, отговаряща на MELAS синдром, с начало на заболяването на 22-годишна възраст. От неврологичния й статус са налице квадрипирамиден, панцеребеларен, епилептичен и когнитивен синдроми, и двустранно невросензорно намаление на слуха. При пациентките са дадени препоръки да проведе симптоматична терапия в амбулаторни условия с Levetiracetam 2 x 1000 mg, Somazina 1000 mg, Astenor forte, Coenzyme Q10, Вит. D и Вит. В комплекс, и да провежда системна рехабилитация.

Хетерогенния клинично-генетичен профил на пациентите с MELAS и вариабилната експресивност на мутациите им налагат динамично проследяване на пациентите по отношение на наличните клинични прояви и потенциалните такива, които могат да развият.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Argudo, J., Moncayo, O., Insuasti, W., Garofalo, G., et al. Arginine for the Treatment of Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes: A Systematic Review. *Cureus*, 2022, 14, 12, e32709.
2. Chae, H-W., Lee, Y-M. Use of heteroplasmy rates for determining MELAS phenotype: a reply. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184, 3, L7-L8.
3. Finsterer, J. No MELAS syndrome without heteroplasmy levels or multisystem examination. *Neurologia*, 2020, 35, 7, 521-522.
4. Finsterer, J. MELAS or Leigh syndrome, that's the question. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 27, 4, 311-312.
5. Finsterer, J. Wernicke Encephalopathy Mimicking MELAS. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58, 5, 660.
6. Hirano, M., Emmanuele, V., Quinzii, C. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem*, 2018, 62, 3, 467-481.
7. Khandwala, K., Ahmed, A., Sheikh, T. MELAS: A Complex and Challenging Diagnosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28, 3, S46-S48.
8. Leaffer, E., De Vivo, D., Engelstad, K., Fryer, R., Gu, Y., Shungu,

- D., Hirano, M., DiMauro, S., Hinton, V. Visual memory failure presages conversion to MELAS phenotype. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9, 6, 841-852.
9. Li, H., Uittenbogaard, M., Navarro, R., Ahmed, M., Gropman, A., et al. Integrated proteomic and metabolomic analyses of the mitochondrial neurodegenerative disease MELAS. *Mol Omics*, 2022, 18, 3, 196-205.
  10. Murakami, H., Ono, K. MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. *Brain Nerve*, 2017, 69, 2, 111-117.
  11. Onay, M., Kiremitçi, T., Kayhan, G., Algin, D., Güleç, M. Infraclavicular Catheter in MELAS Syndrome for Analgesic Purposes. *Neurol India*, 71, 4, 764-766.
  12. Roth, R., Nienhaus, J., Nickel, F., Kindgen-Milles, D., Kienbaum, P., Huhn, R. Management of patients with MELAS syndrome: A case report and general characteristics from an anesthesiological perspective. *Anaesthesist*, 2020, 69, 7, 471-476.
  13. Seed, L., Dean, A., Krishnakumar, D., Phyu, P., Horvath, R., Harijan, P. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10, 7, e1955.
  14. Tetsuka, S., Ogawa, T., Hashimoto, R., Kato, H. Clinical features, pathogenesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS. *Metab Brain Dis*, 2021, 36, 8, 2181-2193.
  15. Trebach, J., Ghazali, D., Burke, D., Mahonski, S., Hoffman, R. Initiation of metformin in MELAS patient-a dangerous combination. *Clin Toxicol (Phila)*, 2022, 60, 3, 412-413.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“,

Медицински университет – София

София, ул. „Георги Софийски“ №1

e-mail: teodor\_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia“,

Medical University of Sofia

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor\_a@abv.bg

## НУМУЛАРНО ГЛАВОБОЛИЕ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Пекова<sup>1,2</sup>, В. Тодоров<sup>1,2</sup>, Ив. Миланов<sup>2</sup>, Д. Богданова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания, МБАЛНП „Св. Наум“

<sup>2</sup> Медицински университет – София

### NUMMULAR HEADACHE – A CASE REPORT

K. Pekova<sup>1,2</sup>, V. Todorov<sup>1,2</sup>, I. Milanov<sup>2</sup>, D. Bogdanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Neurodegenerative and Peripheral Nerve Disorders Clinic, MHATNP St. Naum

<sup>2</sup> Medical university – Sofia

### ABSTRACT

Nummular headache (NG) is a rare disease that can be completely benign or a manifestation of an underlying problem. One of the main causes of NG is head trauma, superficial artery aneurysm, structural or dermatological lesion. NG is characterized by prolonged or intermittent pain in the head (most often the parietal area) with sharp boundaries, fixed size (average from 1 cm to 6 cm) with round or oval shape. Headache may occur with allodynia, hypo/hyperesthesia, paresthesia, hyperalgesia and hypersensitivity. Imaging of the head is a mandatory part of the diagnostic process. The clinical case from our clinic is of a patient with NG due to a head trauma more than 30 years ago at the same place of the headache. For the last 3 months the headache was daily. Treatment was initiated with pregabalin with dose titration up to 150 mg with good effect. Treatment with botulinum toxin may be initiated in case of insufficient response to previous therapy.

**KEY WORDS:** headache, migraine, nummular headache, trauma

### РЕЗЮМЕ

Нумуларното главоболие (НГ) е рядко срещано заболяване, което може да протича напълно бенигнено или да е изява на подлежащ проблем. Едни от най-основните причини за появата на НГ са травма на главата, аневризма на повърхностен артериален съд, структурна или дерматологична лезия на това място. НГ се характеризира с продължителна или интентна болка в главата (най-често париеалната област) с остро очертани граници, фиксиран размер (средна от 1 см до 6 см) и кръгла или овална форма. Главоболието може да се придружава от алодиния, хипо/хиперестезия, парестезия, хипералгезия и повишена чувствителност на мястото. Провеждането на образно изследване е ключово за поставянето на диагнозата. Клиничният случай от нашата клиника е на пациентка с НГ вследствие на травматичен удар преди повече от 30 години на същото място на главоболието, което през последните 3 месеца става ежедневно. Проведе се лечение с pregabalin с титриране на дозата до 150 mg с ефект. При недостатъчно повлияване на симптомите може да се започне лечение с ботулинов токсин.

Ключови думи: главоболие, „като монета“, мигрена, травма

### ВЪВЕДЕНИЕ

Нумуларно главоболие (НГ) произлиза от латинската дума „nummus“, което означава монета (18). Терминът е въведен през 2002 г., когато Pareja и колеги описват 13 пациенти с добре ограничена болка (овална или елипсовидна форма) в определена зона в главата (18). Причислява се към първичните главоболия. Според Международната асоциация по главоболие се характеризира като болка със силно вариабилна продължителност, често е с хроничен ход, в малка ограничена област на скалпа. Трябва да се изключи структурна или дерматологична лезия на това място (1). При наличие на подлежаща причина като тумор, абсцес, менингит, нарушения в темпоромандибуларната става, синусит главоболието се причислява към вторично и е необходимо лечение, насочено към първопричината.

Диагностичните критерии са: продължителна или интентна болка в главата, която отговаря на следните четири характеристики и не може да се обясни по-добре с друга причина (1):

- Остро очертани граници
- Фиксиран размер и форма
- Големина до 1-6 см
- Кръгла или елипсовидна форма

Болестната област може да бъде локализирана във всяка част от скалпа, но най-често пациентите я описват в париеалната област. Рядко главоболието е би- или мултифокално, но всяка симптоматична област притежава всички характеристики на нумуларната болка (12). Могат да възникнат спонтанни или

тригериран екзацербации на болката, между които може да има насложена фонова болка. В засегнатата област често има и допълнителни симптоми като хипестезия или хиперестезия, дизестезия, парестезия, алодиния и различна чувствителност на мястото (12). Болката може да е с продължителност от секунди до дни, като по-често е с хроничен ход и персистира повече от 3 месеца (1).

Засяга по-често мъжкия пол (11). Докладван е широк диапазон за начална възраст (от 4 до 82 години) на възникване на оплакванията, като най-често се проявява през петото десетилетие (19, 20, 24). При проследяване на 250 пациенти с НГ половината от пациентите съобщават за придружаващо друг тип главоболие – мигрена, тензионен тип главоболие, медикаментозно индуцирано главоболие или първично пронизващо главоболие (20). 12,8% от лицата с НГ докладват за предходна травма на главата (20). Травмата на главата е описана като тригериращо събитие при НГ (23). Пациентите с посттравматични форми са по-възрастни и наличието на алодиния при тях е по-често (23). Не са характерни придружаващи симптоми на депресия и тревожност (9).

Все още не е напълно изяснен механизмът на възникване на НГ. Предполага се, че поради факта, че симптомите са ограничени до малка площ в скалпа, както и наличието на чувствителност, алодиния, парестезия, хипестезия, трофични промени на мястото, то НГ се причинява от периферен, локален процес, а не по централен механизъм (2,4). Има някои предположения, че НГ може да е изява на невралгия на терминален клон на тригеминален нерв (8). В патофизиологията на НГ са предложени теории както за периферни, така и за централни механизми (6). Периферните механизми могат най-добре да обяснят характеристиките на НГ като топография, трофични и сензорни промени, хипералгезия, както и отговор на лечение с локално инжектирани лекарства, като ботулинов токсин (6). Обсъждат се и централни механизми поради изява на определени характеристики като продължение на болезнената област през срединната линия, множество огнища на главоболие и неефективност на локалния нервен блок с анестетик (6, 21, 24).

НГ се характеризира с рязко ограничена болезнена зона – елипсовидна или кръгла, върху скалпа, която е с различна интензивност. Най-често е между 1-6 см. Някои пациенти описват площ между 0,6 см (25) до 10 см (16). Формата и размерът на главоболието обикновено остават непроменени (4). Най-често болката е строго унилатерална. 53,4% се засяга дясната страна, 38,7% лявата и 7,9% може да е по срединна линия (20). По отношение на локализацията най-често се описва в париеалната област – около 55,7%, по-рядко окципитална (19,6%), темпорална (13,0%) или фронтална (11,7%) част на скалпа (18). Болката е натискаща, остра, пробождаща, пареща (5, 24). Екзацербациите са с пронизващ характер. Те могат да се появят спонтанно или да бъдат предизвикани от тактилни или други стимули. Характерни са и сензорни нарушения като алодиния, хипо/хиперестезия, парестезия, хипералгезия и повишена чувствителност и те често се появяват в засегнатата област (5, 15).

### ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Поставянето на диагнозата се основава на метода на изключването на друга патология. Необходимо е да се направи диференциация както между първите главоболия, така и да се изключи вторична причина. Има съобщени случаи за подлежащи аневризми на повърхностните артерии на скалпа, причиняващи вторично НГ (14). Главоболието може да е имитатор на атипично протичане на мигрена. Точната анамнеза е от значение, тъй като терапевтичното поведение е различно поради вече съществуващите специфични медикаменти за лечение на мигрена.

Необходимо е провеждането на образно изследване (компютърна томография и/или магнитно резонансна томография) на главен мозък. Препоръчва се съдова програма за изключване на

аневризмални разширения. Оглежда се за травматични промени по черепа, обем-заемащи процеси и др. След класифицирането на главоболието като първично може да се премине към терапевтичното повлияване на оплакванията.

### ЛЕЧЕНИЕ

За симптоматично повлияване на болката се използват нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Съобщава се за умерен успех с indometacin (10). Аналгетиците и НСПВС ефективни в 60% от публикуваните случаи; особено в случаи на остро обостряне, лека продължителна или периодична болка или като допълнително лечение (5).

За профилактична терапия са описани най-добри резултати с gabapentin – като се започва с бавно титриране на дозата до 900 mg дневно. По-ниските дози може да не са достатъчни, а по-високите дози обикновено не се толерират добре от пациента (22, 23). При сравняване на различните антиепилептични лекарства, gabapentin показва най-голяма ефикасност (13). Може да се прилагат и pregabalin както и трициклически антидепресанти. По-малка ефективност имат topiramate, carbamazepine, oxcarbamazepine, lamotrigine, валпроати, pregabalin, перорални стероиди и опиоиди (3, 11, 24). При пациенти с НГ с фокални трофични промени в областта може да се опита лечение с  $\beta$ -адренергичните блокери. Докладвани са резултати с добро повлияване на болката (13).

Локалната анестезия с блок на аурикулотемпоралния и окципиталния нерв, както и локални подкожни инжекции с анестетик не са достатъчно ефективни (21, 24).

При резистентни на терапия пациенти може да се премине към лечение с ботулинов токсин тип А (BoNTA). Лечението е с добра поносимост и ефект (16, 23). Използват се 10 до 25 единици и се инжектират в болезнената зона, както и в зоната около нея. В резултат на това пациентите съобщават за значително облекчаване на симптомите с начално действие около 6-10 ден. Ефектът може да се задържи до 14 седмици. След това процедурата се повтаря (7).

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме ви пациентка на 66 години, която постъпи в клиниката с основно оплакване от разсеяност и леки паметови нарушения. Също така съобщи и че от около 2-3 месеца се е засилила интензивността и честотата на главоболието, което тя има вече над 20 години. Описа го с кръгла форма, с големина на „монета от два лева“, с ясни граници, винаги на едно и също място – вдясно, париеално и с еднаква големина. Когато болката е силна има парещ характер. Съобщи, че на моменти чувства нахлуване на парене в цялата глава. Описва силата на болката по VAS = 8. Липсват придружаващи оплаквания от гадене, повръщане и фонофобия, но съобщава, че вечерно време светлината от лампите може да провокира и да засили главоболието. Към момента на прегледа главоболието има ежедневен характер, като силата и продължителността на болката се различават всеки ден. Липсват провокиращи фактори. След преминаване на болката чувства мястото леко изтръпнало при допир. Главоболието се появява след претърпян удар на главата на същото място на главоболието преди повече от 30 години. Преди да зачести главоболието, честота е била 1 път месечно. Отрича фамилна обремененост. За терапия са прилагани само аналгетици.

От физикалния преглед на мястото на главоболието се изключиха структурни деформации. Неврологичният статус е без отклонения. При пациентката не се установяват данни за повишена депресия и тревожност чрез проведени скали.

По време на хоспитализацията се проведе КТ на главен мозък с данни за стари субкортикални исхемии в дясно фронтално; разширено пространство на Вирхов-Робин в дясно темпорално; умерено разширени субарахноидни пространства.

Направи се и невропсихологично изследване с оглед основните оплаквания. MMSE – 26 т. с данни за пред-дементно състояние с водещи нарушения в паметовите процеси и в компонентите на влианието.

Проведе се лечение с острата болка с НСПВС за 5 дни и се започна профилактично лечение с pregabalin по схема до 150 mg дневно с ефект.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нумуларното главоболие е бенигнено заболяване с хроничен характер. Често се придружава с друг вид главоболие или може да е израз на подлежащо заболяване. Поради това е важно да се проведат необходимите изследвания за отквърляне на друга, освен първична причина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Международна класификация на главоболията. Варна. 2019, 3, 97-98. [Mezhdunarodna klasifikatsiya na glavoboliyata. Varna. 2019, 3, 97-98.]
2. Barón, J., Rodríguez, C., Ruiz, M., Pedraza, M.I., Guerrero, Á.L., Madeleine, P., Cuadrado, M.L., Fernández-de-Las-Peñas, C. Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. Pain Res. Manag. 2015, 20, 2, 60-62.
3. Clar-de-Alba, B., Barriga, F.J., Rodríguez-Caravaca, G. Clinical and pathophysiological description of nummular headaches: a case series. Rev. Neurol. 2020, 70, 5, 171-178.
4. Cuadrado, M. L., López-Ruiz, P., Guerrero, Á. L. Nummular headache: an update and future prospects nummular headache: an update and future prospects. Expert Rev Neurother. 2017, 18, 9-19.
5. Cuadrado, M.L., López-Ruiz, P., Guerrero, Ángel, L. Nummular headache: an update and future prospects. Expert Rev Neurother. 2018, 18, 9-19.
6. Dai, W., Yu, S., Liang, J., Zhang, M. Nummular headache: peripheral or central? One case with reappearance of nummular headache after focal scalp was removed, and literature review. Cephalalgia. 2013, 33, 6, 390-397.
7. Dusanond, P., Young, W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. Headache. 2008 Oct, 48, 9, 1379.
8. Evans, R.W., Pareja, J.A. Nummular headache. Headache. 2005, 45, 2, 164-165.
9. Fernández-de-Las-Peñas, C., Peñacoba-Puente, C., López-López, A., Valle, B., Cuadrado, M.L., Barriga, F.J., et al. Depression and anxiety are not related to nummular headache. J Headache Pain. 2009, 10, 441-445.
10. Grosberg, B.M., Solomon, S., Lipton, R.B. Nummular headache. Curr Pain Headache Rep. 2007, 11, 4, 310-312.
11. Guerrero, A.L., Cortijo, E., Herrero-Velazquez, S., Mulero, P., Miranda, S., Penas, M.L., et al. Nummular headache with and without exacerbations: comparative characteristics in a series of 72 patients. Cephalalgia. 2012, 32, 8, 6, 49-53.
12. Headache classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2013, 33, 629-808.
13. Jiang, L., Li, M., Liu, Q., Liu, C., Zhou, J. Nummular headache: 2 cases with good beta blocker responses and a narrative review. Headache. 2019, 59, 4, 593-602.
14. Lopez-Ruiz, P., Cuadrado, M.L., Aledo-Serrano, A., Alonso-Ovies, A., Porta-Etessam, J., Ganado, T. Superficial artery aneurysms underlying nummular headache – 2 cases and proposed diagnostic work-up. Headache. 2014, 54, 7, 12, 17-21.
15. Martins, I.P., Abreu, L. Nummular headache: clinical features and treatment response in 24 new cases. Cephalalgia Reports. 2018, 1, 1-8.
16. Moon, J., Ahmed, K., Garza, I. Case series of sixteen patients with nummular headache. Cephalalgia. 2010, 30, 15, 27-30.
17. Ninan, T., Mathew, Jayasree, Kailasam, Lori, Meadors. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Nummular Headache: Four Case Studies. 2008, 48, 3, 442-447.
18. Pareja, J.A., Caminero, A.B.S.J. Nummular headache: a coin-shaped cephalalgia. Neurology. First description of nummular headache. 2002, 58, 167, 8-9.
19. Schwartz, D.P., Robbins, M.S., Grosberg, B.M. Nummular headache update. Curr. Pain Headache Rep. 2013, 17, 6, 340.
20. Schwartz, D.P., Robbins, M.S., Grosberg, B.M. Nummular headache update topical collection on uncommon headache syndromes. Curr. Pain Headache Rep. 2013, 17.
21. Tayeb, Z., Hafeez, F., Shafiq, Q. Successful treatment of nummular headache with TENS. Cephalalgia. 2008, 28, 8, 897-898.
22. Thomas, D.C., Heir, G.M., Patil, A.G., & Soni, P.K. Nummular Headache – a Case Report of a Rare Entity. Current Pain and Headache Reports. 2020, 24, 11.
23. Trigo, J., García-Azorin, D., Martinez, Pias, E., Sierra, Á., Chavarria, A., Guerrero, A.L. Clinical characteristics of nummular headache and differentiation between spontaneous and posttraumatic variant: an observational study. The journal of headache and pain. 2019, 20, 1, 34.
24. Wilhour, D., Ceriani, C.E.J., & Nahas, S.J. Nummular Headache. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2019, 19, 6.
25. Zhu, K., Huang, Y., Zhong, S., Bao, Z., Tian, X. Nummular headache: 21 new cases and therapeutic results. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2008, 88, 1, 86-90.

Адрес за кореспонденция:

д-р Калина Пекова

Клиника за невродегенеративни и периферно-нервни заболявания, УМБАЛНП „Св. Наум“, ул. „Любен Русев“ 1, София  
email: kalina.pkv@gmail.com

Address for correspondence:

Kalina Pekova, MD

Clinic for neurodegenerative and PNS disorders, UMHATNP „St. Naum“, 1 Ljuben Roussev Str, Sofia,  
email: kalina.pkv@gmail.com

## АТИПИЧНА ОБРАЗНА НАХОДКА ПРИ ДЕЦА С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

И. Александрова<sup>1,2</sup>, Н. Топалов<sup>2,3</sup>, Е. Славкова<sup>1</sup>, А. Асенова<sup>1,2</sup>, Д. Денева<sup>1</sup>, Е. Родопска<sup>1</sup>, В. Томов<sup>1</sup>, В. Божинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

<sup>2</sup> Катедра по неврология, МУ-София

<sup>3</sup> Отделение по образна диагностика

### ATYPICAL IMAGING IN CHILDREN WITH MULTIPLE SCLEROSIS – CASE PRESENTATION

I. Aleksandrova<sup>1,2</sup>, N. Topalov<sup>2,3</sup>, E. Slavkova<sup>1</sup>, A. Asenova<sup>1,2</sup>, D. Deneva<sup>1</sup>, E. Rodopska<sup>1</sup>, V. Tomov<sup>1</sup>, V. Bojinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

<sup>2</sup> Department of Neurology, MU-Sofia

<sup>3</sup> Imaging Diagnostics Department

### ABSTRACT

Atypical demyelinating lesions in multiple sclerosis (MS) (tumefactive demyelinating lesions, lesions with white matter cavitation, leukodystrophy-like lesions), although rare, pose serious differential diagnostic and therapeutic problems.

We present 3 clinical cases of children, one with Balo concentric sclerosis and two with multiple sclerosis (MS), who had atypical magnetic resonance findings during the course of the disease or dur-

ing the initial clinical manifestation. The first patient presented with an acute hemiparesis and hemihypesthesia with MRI evidence of a rounded tumor-like periventricular lesion in the white matter with an alternating layers of high and low signal intensity, no mass effect and no perifocal edema. Given the imaging findings, a diagnosis of Balo concentric sclerosis was made. The second patient is a girl with MS in whom a tumor-like lesion was visualized on MRI during the second relapse. The third case is of a boy with a severe course of MS, with frequent relapses, in whom extensive leukodystrophy-like lesions with cavitation of the white matter were noted about 3 years after the disease onset.

The development of magnetic resonance imaging allows early and correct diagnosis of atypical imaging findings in MS. The presence of other lesions typical of MS as well as evidence of oligoclonal bands are risk factors for subsequent relapses. In cases in which the diagnostic criteria for MS are met, initiation of disease-modifying therapy is recommended.

**KEY WORDS:** tumefactive demyelinating lesions, Balo concentric sclerosis, multiple sclerosis

### РЕЗЮМЕ

Атипичните демиелинизиращи лезии при пациенти с множествена склероза (МС) (тумороподобни демиелинизиращи лезии, лезии с кавитация на бялото мозъчно вещество, лезии, подобно на тези при левкодистрофия), макар и редки, създават сериозни диференциално-диагностични и терапевтични проблеми.

Представени са 3 клинични случая на деца – едно с концентрична склероза на Balo и две с доказана диагноза МС, при които се наблюдават атипични магнитно-резонансни находки (МРТ) в хода на заболяването или при първоначалната клинична изява. Първият пациент е с остра изява на хемипареза и хемипарестезия при МРТ данни за окръглена тумороподобна перивентрикулна лезия в бялото вещество със слоеста структура, без мас-ефект и без перифокален едем. Предвид образната находка е поставена диагнозата концентрична склероза на Balo. Вторият пациент е момиче с множествена склероза, при което в МРТ при втори пристъп на заболяването се визуализира тумороподобна лезия. Третият случай е на момче с тежко протичане на МС, с чести пристъпи и тежка инвалидизация в хода на проследяване, при което около 3 години след началото на заболяването се регистрират обширни, подобни на левкодистрофия лезии, съпроводени с кавитация на бялото мозъчно вещество.

Развитието на магнитно-резонансната томография позволява ранна и правилна диагностика на атипичните образни находки при МС. Наличието и на други типични за МС лезии, както и данните за олигоклоналност са рискови фактори за по-

следващи рецидиви. В случаите, при които са покрити диагностичните критерии за МС, се препоръчва започване на модифицираща хода на заболяването терапия.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** тумороподобни демиелинизиращи лезии, концентрична склероза на Balo, множествена склероза

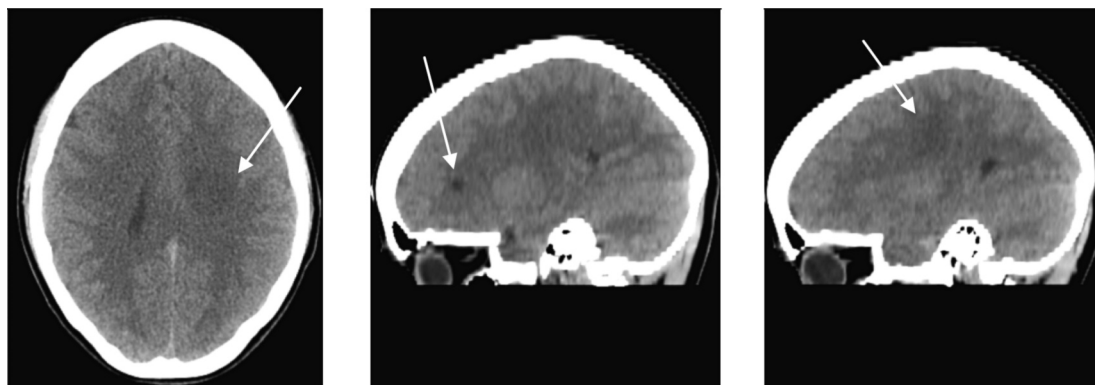
### ВЪВЕДЕНИЕ

Множествената склероза (МС) е аутоимунно заболяване, характеризиращо се с възпалителна демиелинизация на бялото мозъчно вещество в централната нервна система (ЦНС) с участието на Т- и В-лимфоцити и макрофаги (1). Магнитно-резонансната томография (МРТ) е основен метод за диагностика, а типичните за МС лезии са с овоидна форма, с малки размери (обикновено под 2 cm), като се разполагат най-често перивентрикулно, юкстакортикално, инфратенториално и в шийния отдел на гръбначния мозък. Описани са обаче и атипични магнитно-резонансни находки, които макар и редки, създават значителни диференциално-диагностични затруднения – тумороподобни демиелинизиращи лезии, лезии с кавитация на бялото мозъчно вещество, както и лезии, подобни на тези при левкодистрофия и на тези при остър дисеминиран енцефаломиелит (4, 7). Тумороподобните демиелинизиращи лезии са с размер над 2 cm, те могат да бъдат единични или асоциирани с други тумороподобни лезии и/или с типични за МС лезии. Тумороподобни лезии са описани при голяма група от идиопатични демиелинизиращи заболявания на ЦНС – МС, клинично изолиран синдром (CIS), редки варианти на МС (болест на Schilder, остра форма на Марбург и концентрична склероза на Balo), остър дисеминиран енцефаломиелит, остър хеморагичен левкоенцефалит, оптичен невромиелит (4, 5, 7).

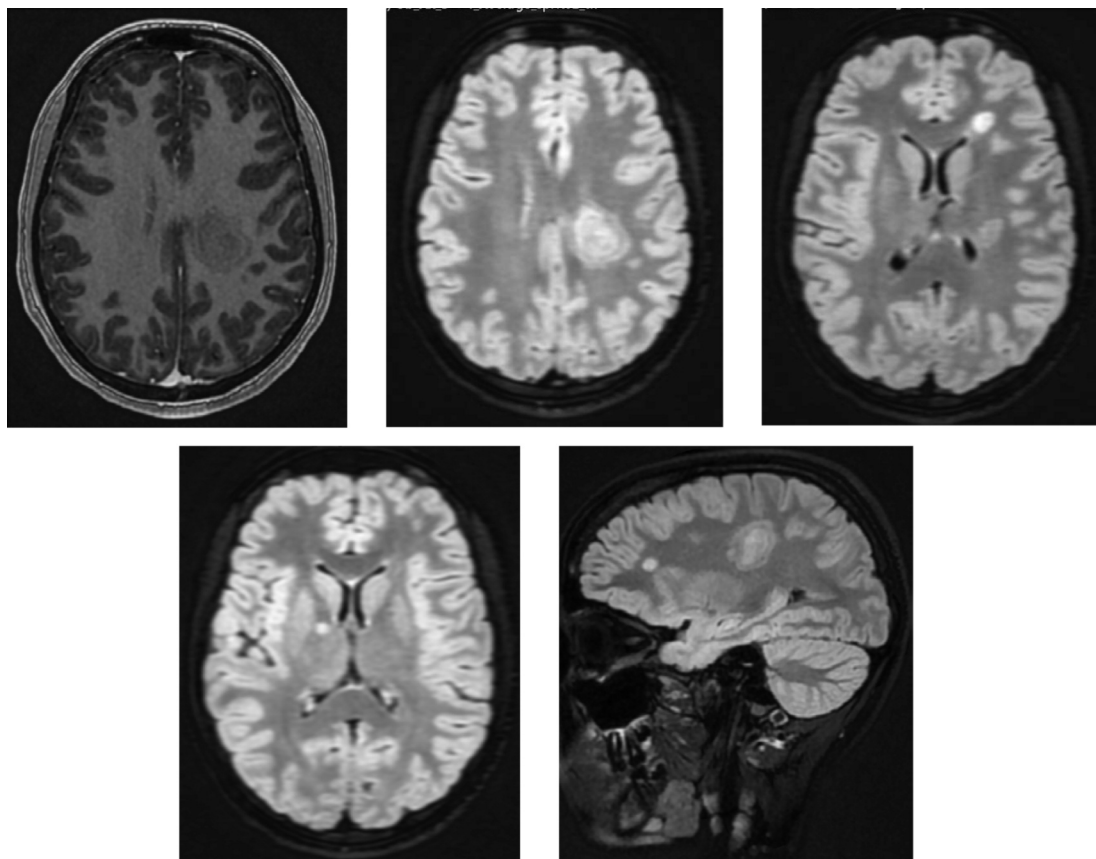
В статията са представени 3 клинични случая на деца – едно с концентрична склероза на Balo и две с диагностицирана множествена склероза, при които се наблюдават атипични магнитно-резонансни находки в хода на заболяването или като първоначална клинична проява.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

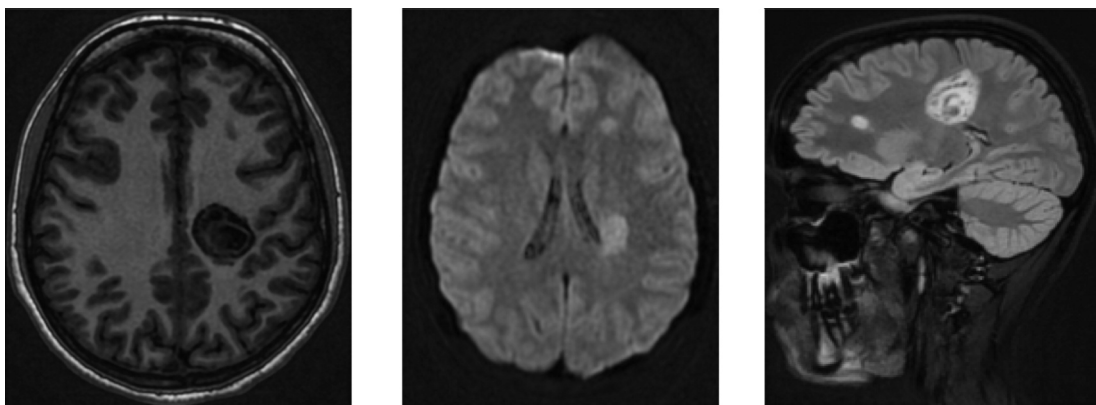
Пациентката е момиче на 17 години, което е с нормално двигателно и невро-психично развитие. При момичето се описва главоболие с давност от около една година. Болката обхваща различни части на главата – двустранно слепоочно, теменно, много рядко тилно, като не е съпроводена с гадене и повръщания, със зрителни нарушения, световъртеж, дразнене от шум и светлина, липсва усилване от движения. Повод за хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ са остро възникнала мускулна слабост и изтръпване на десните крайници, с флукутация по отношение на сетивната



Фиг. 1 КТ на пациент 1 – неясно отграничена зона с нископлътностни характеристики вляво фронтално в семиовалния център и корона радиата; допълнителен глиозен фокус вляво фронтално



Фиг. 2 Първоначална МРТ на пациент 1 – окръглена тумороподобна перивентрикулна лезия вляво фронтно-париетално в бялото вещество със слоеста структура, без мас-ефект и без перифокален едем, с аксиални размери 26,2/30,1 mm; две хиперинтензни лезии в T2 и FLAIR в бялото вещество, вляво фронтално и в коляното на дясна capsula interna



Фиг. 3 МРТ на пациент 1 пет месеца след клиничната изява – без съществена динамика в наводката

симптоматика в рамките на един ден, но с последващо влошаване на мускулната слабост. Неврологичният статус при момичето в деня на хоспитализацията показва хиперрефлексия в десните крайници, положителен рефлекс на Бабински вдясно и двустранна липса на коремни рефлексии. Момичето е с десностранна централна хемипареза, която през първите 2-3 дни от престоя се влошава до степен на плегия на пръстите на дясната ръка. Походката е от хемипаретичен тип, като се влошава в рамките на първите няколко дни до много нестабилна и затруднена самостоятелно. Налице са парестизии в дясната ръка от средата на мишницата до върховете на пръстите и в десния крак от горната част на бедрото до върховете на пръстите, със засилване в дистална посока. Пробата на Ромберг е положителна, с изразена нестабилност при затворени очи и залитане на моменти надясно. Проведена е компютърна томография (КТ), в която се визуализира неясно отграничена зона с нископлътностни харак-

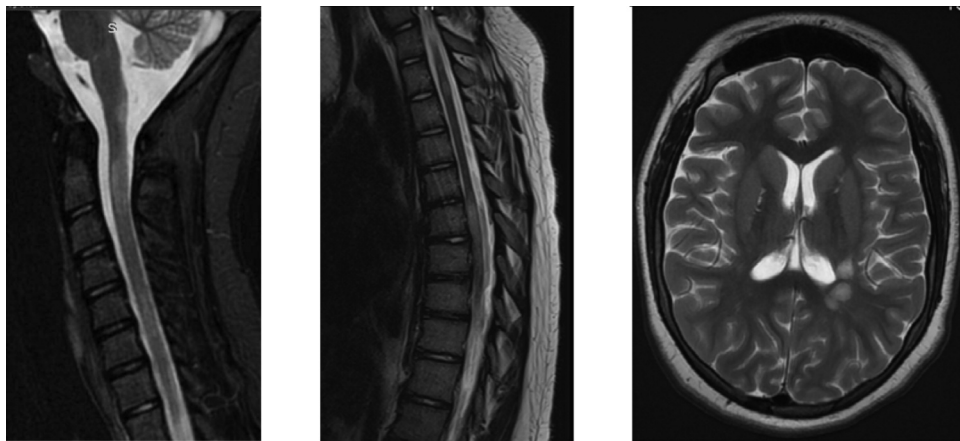
теристики вляво фронтално в семиовалния център и корона радиата, като на по-ниски срезове вляво фронтално се вижда глиозен фокус (Фиг. 1). В диференциално-диагностичен план са обсъдени неоплазма, възпалителни промени или демиелинизиращ процес, поради което е проведена МРТ. В нея се визуализира окръглена тумороподобна перивентрикулна лезия вляво фронтно-париетално в бялото вещество със слоеста структура, без мас-ефект и без перифокален едем, с аксиални размери 26,2/30,1 mm. Не се наблюдава контрастно усилване на лезията с гадолиниев контраст, като изследването е проведено след инфузия с метилпреднизолон в предходния ден. В лезията се вижда лекостепенна рестрикция на дифузията в DWI/ADC. Описаната находка съответства в най-голяма степен на тумороподобна плака на първична демиелинизация с характеристики на концентрична склероза на Baló. Визуализират се и две хиперинтензни лезии в T2 и FLAIR в бялото вещество, раз-

положени съответно вляво фронтално и в коляното на дясна *capsula interna* (Фиг. 2). Проведена е кортикостероидна терапия с метилпреднизолон, с първоначална доза 500 mg/дневно за първите 5 дни, с последващо постепенно намаляване на дозата. Отчетено е първоначално стабилизиране, а впоследствие и подобрене по отношение на мускулната сила и сетивните нарушения. След 5 месеца е с остатъчни пирамидни рефлексни промени в десните крайници, а в контролна МРТ 5 месеца по-късно не е отчетена динамика в находката (Фиг. 3).

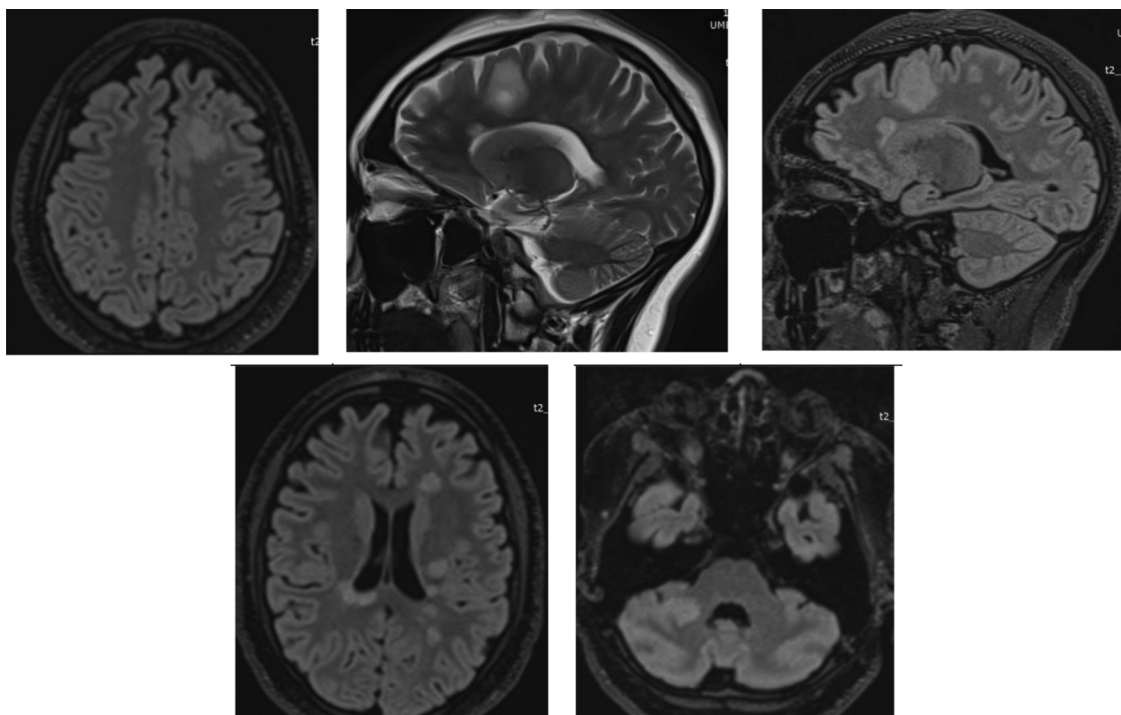
### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

Пациентката е момиче на 15 години, с първи пристъп на множествена склероза на 12-годишна възраст. Пристъпът протича с парестезии в двата крака и с поява на мускулна слабост в четирите крайника, която се засилва в рамките на 1 седмица до степен на плегия за двата крака и лека към умерена пареза за двете ръце. При хоспитализацията в Клиниката по нервни болести за деца неврологичният статус е с данни за тежка квадрипареза до степен на плегия в двата крака, арефлексия в четирите крайника, липсващи коремни рефлексни, наличие на двустранно

положителни рефлексни на Бабински, Чадок, Опенхайм и Хофман и мускулна хипотония. Оценката на сетивността показва силно смутен вибрационен усет до степен на липсващ в краката, смутен двумерно-пространствен и ставно-мускулен усет в краката и парестезии с хиперпатия дистално в четирите крайника. Отчетени са тазово-резервоарни нарушения – ретенция и интермитентна инконтиненция, които налагат поставяне на временен катетър. EDSS е оценен на 7,0. Проведена е МРТ на главен мозък, шиен и торакален отдел на гръбначен мозък, като се визуализират множествени хиперинтензни в T2 и FLAIR и хипоинтензни в T1 лезии супратенториално, двустранно фронтопариетално юкстакортикално и в перивентрикулното бяло вещество с ангажиране на *corpus callosum*, инфратенториално в *pons* и *medulla oblongata* и на ниво на шиен миелон C3, C4, C5, C6. След въвеждане на контраст част от лезиите юкстакортикално и на ниво C5 и C6 се контрастират нехомогенно. На ниво Th6-Th7-Th8 в миелона е установена лонгитудинална хиперинтензна в T2 лезия с хомогенна структура, ангажираща концентрично почти целия напречник на гръбначния мозък с дискретен мас-ефект, като лезия със същите характеристики, но с по-малки



Фиг. 4 МРТ на пациент 2 при първия пристъп – множествени хиперинтензни в T2 и FLAIR лезии супратенториално и в шиен и торакален отдел на гръбначен мозък

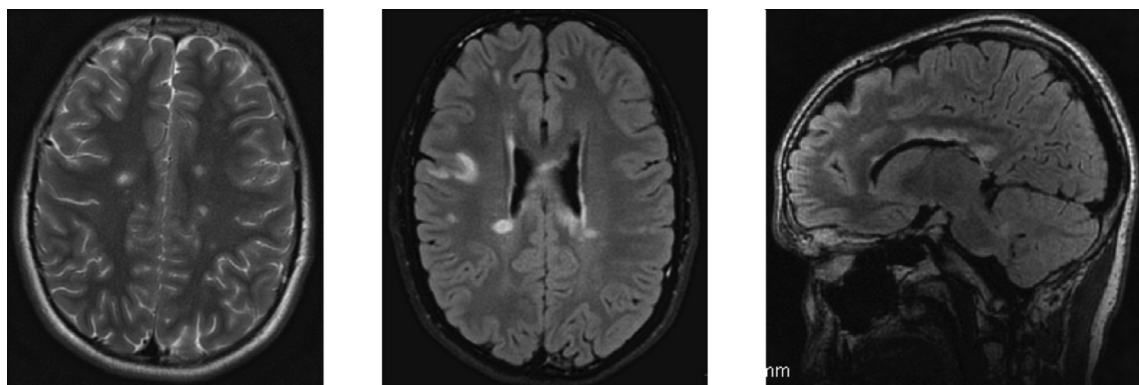


Фиг. 5 МРТ на пациент 2 при втория пристъп – нови лезии спрямо първата МРТ, вкл. една тумороподобна лезия вляво фронтално субкортикално и една голяма лезия в дясно средно малкомозъчно краче

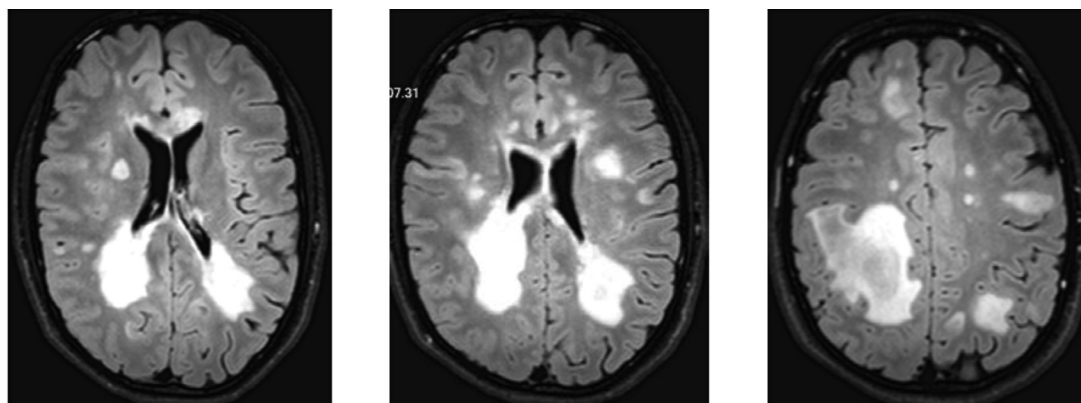
размери се визуализира на ниво Th2-Th3, без данни за контрастно усилване (Фиг. 4). Ликворното изследване показва увеличени IgG – 12,41 mg/dl (норма до 3,5 mg/dl), общ белтък – 0,53 g/l и олигоклоналност. Проведен е кортикостероиден курс, като е отчетено значително подобрение на неврологичния статус при проследяване на момичето. След около 4 месеца се наблюдава втори пристъп, протичащ със сетивна симптоматика – парестезии в четирите крайника и засилване на слабостта в двата крака на фона на непълно възстановена мускулна сила от предходния пристъп. Неврологичният статус показва хиперрефлексия в четирите крайника, липсващи коремни рефлексии двустранно, положителни рефлексии на Бабински и Росоломо. При пробата за латентни парези е налице долна латентна парализа, а при пробите за координация – лек координационен синдром. Изследването на сетивността показва парестезии дистално в четирите крайника при съхранени ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет и снижен вибрационен усет за четирите крайника. EDSS е оценен на 3,5. Проведена е нова МРТ на главен мозък, в която се визуализират 11 нови лезии предимно със среден и по-голям калибър, повечето разположени перивентрикулно, включително една тумороподобна лезия вляво фронтално субкортикално. Налице са нови лезии в понс и една в дясното средно малкомозъчно краче, която също е с относително големи размери (14,8/17,8 mm) (Фиг. 5). След този пристъп е започната модифицираща хода на заболяването терапия с интерферон бета-1a, като в рамките на 2 години при момичето са налице 3 пристъпа. След третия пристъп е осъществена промяна на терапията с друг медикамент от групата на интерферон бета-1a.

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 3

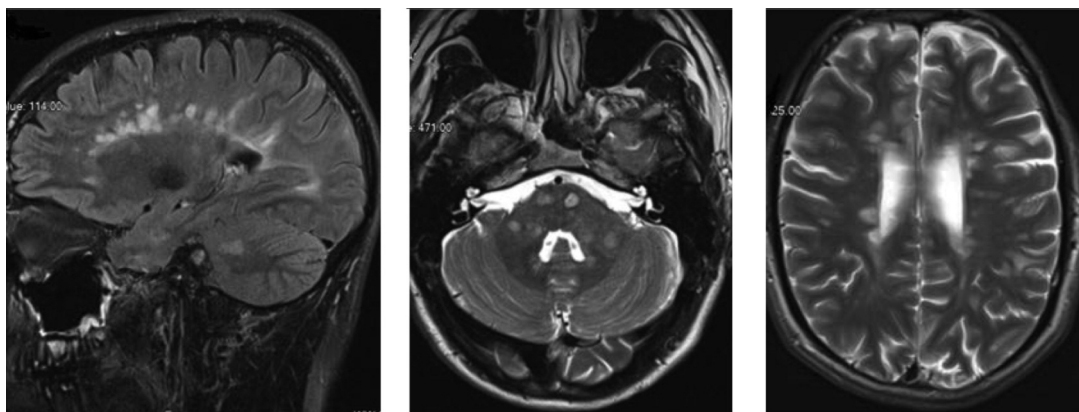
Дебютът на заболяването при пациента е на 13-годишна възраст, като първите два пристъпа са с клиника на увреда п. facialis, а третият – с клиника на ретробулбарен неврит. Проведена е МРТ, в която се визуализират множествени хиперинтензни лезии в T2 и FLAIR супратенториално подкорково и в дълбокото бяло мозъчно вещество перивентрикулно и в corpus callosum, както и инфратенториално в малкия мозък и в шийния миелон, находка, която покрива критериите на McDonald 2017 за МС (фиг. 6). Започната е модифицираща хода на заболяването терапия с интерферон бета-1a, на чийто фон момчето е без пристъпи в рамките на 9 месеца. Поради изявата на нов пристъп и предвид терапевтичните алгоритми за лечение на МС в детска възраст към този момент лечението с интерферон е спряно и са проведени 2 курса на лечение с имуноглобулини, които са преустановени поради изява на някои странични реакции. В рамките на 1 година следват 3 нови пристъпа със сетивна и двигателна симптоматика, за които е провеждано лечение с кортикостероиди. Възстановено е лечението с интерферон бета-1a, като на този фон се изявяват следващи 2 пристъпа през около 2 месеца. При втория пристъп, протичащ със сетивни и координационни нарушения, в МРТ се установяват множествени полиморфни, хиперинтензни в T2 и FLAIR и хипоинтензни в T1 лезии, локализирани в субкортикалното, перивентрикулното и в дълбокото бяло мозъчно вещество двустранно фронтално, париеално, темпорално, окципитално, в corpus callosum, в мозъчния ствол, в малкомозъчните крачета и церебеларните хемисфери. На този фон се визуализират обширни хетерогенно хиперинтензни в T2 и FLAIR и хетерогенно хипоинтензни в T1 лезии, ло-



Фиг. 6 МРТ при пациент 3 към момента на поставяне на диагнозата – множествени хиперинтензни в T2 и FLAIR лезии супратенториално юкстакортикално, перивентрикулно и в corpus callosum



Фиг. 7 МРТ при пациент 3 три години след първия пристъп – на фона на множество лезии се визуализират обширни хетерогенно хиперинтензни в T2 и FLAIR лезии, локализирани двустранно окципитално и ангажиращи изцяло бялата мозъчна субстанция при относително запазена сива мозъчна субстанция, с кавитация в средата на описаните зони



Фиг. 8 МРТ при пациент 3 осем години след начало на заболяването – значителна прогресия в броя на лезиите супра- и инфратенториално

кализирани двустранно окципитално и ангажиращи изцяло бялата мозъчна субстанция при относително запазена сива мозъчна субстанция, с кавитация в средата на описаните зони. (Фиг 7). Ходът на множествената склероза при момчето показва усложнено протичане, с чести пристъпи, прогресия в броя на лезиите (Фиг. 8) и тежка инвалидизация във времето.

### ОБСЪЖДАНЕ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Развитието и достъпността на магнитно-резонансната томография позволява своевременно диагностициране на атипичните форми на множествена склероза, които предвид атипичното си клиничното протичане създават значителни диагностични и терапевтични предизвикателства. Атипичните форми често протичат и с клиника на увеличен вътречерепен натиск или енцефалопатия, включително с изява на епилептични пристъпи, което затруднява диференциалната диагноза с обем заемащ процес на ЦНС (2).

При описания от нас първи случай е налице клиника на остро възникнала мускулна слабост и сетивни нарушения, която, на фона на анамнеза за главоболие и предвид находката в КТ, насочва първоначално към диагнозата мозъчен тумор. МРТ позволява поставяне на правилната диагноза, като наличието на тумороподобна лезия с характеристиките на демиелинизираща със слоеста структура, без мас-ефект и без перифокален едем е типично за концентричната склероза на Balo. При момчето не са покрити критериите за множествена склероза, няма доказателства за дисеминация на процеса във времето, поради което на този етап не е започната модифицираща хода на заболяването терапия, а пациентката ще се проследява периодически клинично и с МРТ. При втория случай, след поставяне на диагнозата множествена склероза, в хода на проследяване се наблюдават тумороподобни лезии. Ходът на заболяването при пациентката е усложнен, с тежки първоначални пристъпи, включително с изява на пристъпи, макар и по-редки и с по-лека клиника, на фона на започнатата модифицираща хода на заболяването терапия. При третия случай на МС в хода на проследяване се регистрират обширни, подобни на левкодистрофия лезии, които създават диагностични и терапевтични предизвикателства. Протичането при пациента е тежко, с чести пристъпи и прогресия на заболяването до вторично-прогресираща форма и тежка инвалидизация.

Връзката между концентричната склероза на Balo, тумороподобните лезии и МС е комплексна (2, 9, 14). Съществуват както припокриващи се характеристики между заболяванията, така и отделни типични патологични и рентгенологични характеристики, които ги отличават, което според някои автори предполага съществуването на спектър, включващ МС, тумороподобните демиелинизации и концентричната склероза

на Balo (5, 9, 14). Лезиите на Balo и тумороподобните лезии могат да се развият по време на естественото протичане на МС, а типични за МС лезии се наблюдават при поне половината от случаите на концентрична склероза на Balo и тумороподобни демиелинизации (2, 9, 14). „Частични“ лезии на Balo, включващи малки ивици от запазена/демиелинизирана тъкан, са често срещани при острите лезии на МС (2, 9). Хистопатологични проучвания при типични МС лезии показват, че иначе типични демиелинизиращи лезии могат да имат лентовидна структура в периферията си (5, 9, 14). Някои пациенти с лезии на Balo и олигоклонален ликвор развиват МС, поради което наличието на олигоклоналност може да се използва за прогнозиране на риска за преход към МС (5, 9, 14). Пациентите само с изолирани Balo лезии имат по-добра прогноза, с относително нисък риск за рецидив, в сравнение с тези, при които са налице и типични за МС лезии (2, 5).

Концентричната склероза на Balo се характеризира с атипични лезии от алтерниращи ивици от демиелинизация и непроменено бяло мозъчно вещество (3, 4, 8). Въпреки че лезиите най-често засягат бялото мозъчно вещество на двете голямо-мозъчни хемисфери без U-влакната, подобни лезии могат да се визуализират в гръбначния мозък, мозъчните ствол, малкия мозък и в оптичните нерви. Описани са 3 клинични форми на заболяването – остра и самоограничаваща се, пристъпно-ремитентна и бързо първично прогресираща (2). Клиничните симптоми включват фокални сетивни и двигателни нарушения, често са налице симптоми на повишен вътречерепен натиск, афазия, когнитивни и поведенчески нарушения, гърчове (4, 8, 12). Възможно е и остро протичане с клиника, като при мозъчен инсулт. Лезиите на Balo могат да наподобяват тези при глиобластом или лимфом на централната нервна система, мозъчен инфаркт, абсцес, тумороподобна лезия при други демиелинизиращи заболяване, саркоидоза и туберкулом (8, 14). Описани са при пациенти с оптичен невромиелит, остър дисеминиран енцефаломиелит, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, церебрална автозомно-доминантна артериопатия с подкорови инфаркти и левкоенцефалопатия (CADASIL), както и вследствие на интравенозна употреба на наркотици и хепатит С (4). МРТ е основен диагностичен метод, като лезиите на Balo се характеризират с алтерниращи изоинтензни и хипоинтензни концентрични кръгове на T1 и с хиперинтензни и хипоинтензни кръгове, заграждащи T2-хиперинтензен център на T2 (2, 4, 8, 14). Този типичен, „подобен на лук“ изглед в МРТ, отразява класическата хистопатологична находка на концентрични рингове на демиелинизация, алтерниращи с кръгове на относително запазен миелин. Концентричните пръстени са най-лесно разпознаваеми след приложение на gadolinium – най-често се визуализира контрастно усилване по периферията на лезията, но е възможно контрастно усилване на няколко слоя, кореспондиращо на хи-

перинтензните T2 слоеве.

Тумороподобните демиелинизиращи лезии са с размер над 2 cm, често имат мас-ефект (45%) и/или перифокален оток (77%). Разположени са предимно супратенториално, фронтално или париеално, но могат да се появят и в други области на мозъчните хемисфери, както и в дълбокото сиво вещество, мозъчния ствол, малкия мозък и гръбначния мозък (3, 4). Описани са и мултифокални туморовидни лезии, особено при пациенти с остър дисеминиран енцефаломиелит. Клиничната картина на тумороподобните демиелинизиращи лезии може също така да е нетипична за демиелинизиращо заболяване поради размера, местоположението и възможността за мас-ефект (4). Най-честите симптоми са двигателни, сетивни и церебеларни, възможни са нарушения на паметта, афазия, апраксия и синдром на Gerstmann, описани са случаи на енцефалопатия (7, 12). Няма патогномонични МРТ белези за туморовидните демиелинизиращи лезии. Въпреки това някои характеристики насочват към диагнозата, като помагат диференцирането им от други пространство-заемащи процеси. Такива са T2-хипоинтензен пръстен около лезията, наличие на други лезии в бялото вещество, типични за МС и постконтрастно усилване тип „отворен пръстен“ (4, 7). Наличието на постконтрастно усилване тип „отворен пръстен“ е свързано и с по-голям риск от рецидив. Ликворното изследване може да покаже нормална находка, но и плеоцитоза, увеличени белтък и имуноглобулини и олигоклоналност (4, 7). При изследване на 62 пациенти с тумороподобни лезии олигоклоналност е описана при 33%, а увеличени IgG – при 35% (7). В друго изследване олигоклоналност е отчетена при 63% от случаите (при 33 от 54 пациенти), като процентът е значително по-висок при пациентите с вече поставена диагноза МС (90 %) в сравнение с тези, които не са имали такава диагноза (52 %) (7).

Лечението в острия етап в случаите на тумороподобни лезии, включително при концентричната склероза на Baló, включва кортикостероиди във високи дози за поне 5-7 дни, с последващо постепенно намаляване на дозата в зависимост от клиничния ход (2, 3, 7, 13, 14). При липса на ефект се използват имуноглобулини, плазмафереза, циклофосфамид (3, 7, 13). След острия епизод, когато са покрити диагностичните критерии за МС, се препоръчва започване на модифицираща хода на заболяването терапия. Ефективност е отчетена при приложение на интерферон бета-1а, глатирамер ацетат, натализумаб, окрелизумаб, а липса на ефект – при приложение на алемтузумаб (2, 7, 14). Има описани случаи на поява на туморовидни лезии при лечение с финголимод, натализумаб и с диметил фумарат (6, 10, 11).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичните демиелинизиращи лезии, макар и редки, създават сериозни диференциално-диагностични и терапевтични проблеми. Развитието на магнитно-резонансната томография позволява ранна и правилна диагностика. Наличието и на типични за МС лезии, както и данните за олигоклоналност са рискови фактори за последващи рецидиви. В случаите, при които са покрити диагностичните критерии за МС, се препоръчва започване на модифицираща хода на заболяването терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Национален консенсус за диагностика и лечение на множествена склероза. Двигателни нарушения, 2023, 20, S1. [Nationalen konsensus za diagnostika i lechenie na mnozhestvenata skleroza. Dvigatelni narusheniya, 2023, 20, S1.]
2. Amini Harandi, A., Esfandani, A., Pakdaman, H., Abbasi, M., Sahraian, M.A. Baló's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. Rev Neurosci, 2018, 29, 8, 873-882.
3. Arenas Vargas, L.E., Bedoya Morales, A.M., Rincón Carreño, C., Espitia Segura, O.M., Penagos, N. Baló's concentric sclerosis: An atypical demyelinating disease in pediatrics. Mult Scler Relat Disord, 2020, 44, 102198.
4. Aygnac, X., Carra-Dallière, C., Labauge, P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. Rev Neurol, 2018, 174, 6, 408-418.
5. Aygnac, X., Letourneau-Guillon, L., Carra-Dallière, C., Duquette, P., Girard, M., Poirier, J., Lahav, B., Laroche, C., Prat, A. From Baló's concentric sclerosis to multiple sclerosis: a series of 6 patients. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42, 102078.
6. Croteau, D., Tobenkin, A., Brinker, A., Kortepeter, C.M. Tumefactive multiple sclerosis in association with fingolimod initiation and discontinuation. Mult Scler, 2021, 27, 6, 903-912.
7. Frederick, M.C., Cameron, M.H. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16, 3, 26.
8. Hardy, T.A., Miller, D.H. Baló's concentric sclerosis. Lancet Neurol, 2014, 13, 7, 740-746.
9. Hardy, T.A., Tobin, W.O., Lucchinetti, C.F. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. Mult Scler, 2016, 22, 8, 986-992.
10. Kania, K., Ambrosius, W., Kozubski, W., Kalinowska, A. Case Report: Baló's Concentric Sclerosis-Like Lesion in a Patient With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Treated With Dimethyl Fumarate. Front Neurol, 2022, 13, 891113.
11. Moghadas, A.N., Baghbanian, S.M. Tumefactive demyelinating lesions in a patient with multiple sclerosis receiving natalizumab. Acta Neurol Belg, 2019, 119, 1, 137-139.
12. Rovira, A., Auger, C., Rovira, A. Other noninfectious inflammatory disorders. Handb Clin Neurol, 2016, 135, 425-446.
13. Tzanetakis, D., Vakrakou, A., Tzartos, J.S., Velonakis, G., Evangelopoulos, M.E., Anagnostouli, M., Koutsis, G., Dardiotis, E., Karavasilis, E., Toulas, P., Stefanis, L., Kilidireas, C. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. BMC Neurol, 2020, 20, 1, 400.
14. Xie, J.S., Jeeva-Patel, T., Margolin, E. Baló's concentric sclerosis - A rare entity within the spectrum of demyelinating diseases. J Neurol Sci, 2021, 428, 117570.

Адрес за кореспонденция:

д-р Илияна Александрова, дм

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1, София

email: iliyana\_@abv.bg

Address for correspondence:

Iliyana Aleksandrova, MD, PhD

Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“,

1 Ljuben Roussev Str, Sofia,

email: iliyana\_@abv.bg

# НОРМОТЕНЗИВНА ХИДРОЦЕФАЛИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Желязкова<sup>1,2</sup>, В. Гергелчева<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

<sup>2</sup> Катедра по неврология, Медицински университет – София

<sup>3</sup> Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед”, София

<sup>4</sup> Софийски университет „Св. Климент Охридски”, София

## NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS – A CASE REPORT

S. Zhelyazkova<sup>1,2</sup>, V. Guergeltcheva<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia”

<sup>2</sup> Department of Neurology, Medical University of Sofia

<sup>3</sup> Clinic of Neurology, University Hospital „Sofamed”, Sofia

<sup>4</sup> Sofia University „St. Kliment Ohridski”, Sofia

### ABSTRACT

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a chronic steadily progressing disease, typically characterised by ventriculomegaly and a triad of symptoms: gait disturbance, cognitive impairment and urinary incontinence. The pathophysiology of iNPH is multifactorial and cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamic dysfunction may be combined with subcortical vascular dementia. A 55-year-old man presented to the Clinic of nervous diseases Alexandrovskia hospital with gradually progressing gait and balance disturbances, cognitive decline and urinary incontinence. Brain magnetic resonance imaging showed ventriculomegaly and extensive MRI white matter hyperintensity changes. He was diagnosed with iNPH. Following the diagnosis, a CSF drainage test was performed with drainage of 30 ml cerebrospinal fluid. Gait testing pre- and post-puncture indicated a clinical improvement. Patient was referred for lumboperitoneal shunting. The importance of a proper diagnosis is particularly important for iNPH, which can be effectively surgically treated. Management of the modifiable vascular risk factors also has beneficial effects on iNPH.

**KEY WORDS:** Idiopathic normal pressure hydrocephalus, ventriculomegaly, triad: gait impairments, urinary incontinence, cognitive impairment

### РЕЗЮМЕ

Идиопатичната нормотензивна хидроцефалия (iNPH) е хронично прогресиращо заболяване, характеризиращо се с вентрикуломегалия и клиничната триада от симптоми: влошаване на походката, когнитивни нарушения и инконтиненция на урина. Патофизиологията на iNPH е мултифакторна, като нарушенията в хидродинамиката на ликвора могат да се съчетаят с подкорова съдова деменция. Представяме 55-годишен пациент хоспитализиран в Клиниката по нервни болести Александровска болница, по повод на прогресиращи нарушения в походката и равновесието, когнитивен регрес и инконтиненция на урина. Магнитно-резонансното изследване (МРТ) на главен мозък установи вентрикуломегалия и обширни хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество. Пациентът бе диагностициран с iNPH. Проведен бе тест с ликворен дренаж, като се отстраниха 30 милилитра ликвор. Тестването на походката преди и след теста отчете клинично подобрение. Пациентът беше насочен за поставяне на лумбоперитонеален шънт. Правилното диагностициране на iNPH е важно, защото заболяването ефективно се лекува хирургично. Лечението на модифицируемите съдови рискови фактори също оказва благоприятен ефект при пациентите с iNPH.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** идиопатична нормотензивна хидроцефалия, вентрикуломегалия, триада: нарушение в походката, инконтиненция на урина, когнитивни нарушения.

Идиопатичната нормотензивна хидроцефалия (iNPH) е синдром характеризиращ се с вентрикуломегалия, нормално ликворно налягане (70-200 мм H<sub>2</sub>O) и клинична триада от прогресивно влошаване на походката, когнитивни нарушения и инконтиненция на урина, известна още като триадата на Adam или триадата на Hakim (12, 23). Синдромът е описан за първи път от кolumбийския неврохирург Salomon Hakim през 1964 година, който една година по-късно извършва детайлен и разширен анализ на заболяването в колаборация с американския неврохирург Raymond Adams (5). Идиопатичната нормотензивна хидроцефалия обикновено се наблюдава при възрастни. В Северна Европа честотата при възрастни хора над 65 години е 0.1%-3.7%, в САЩ е 0.2%, а в Япония ~ 2.9% (1). Честотата на синдрома значително се повишава с възрастта и при пациенти над 80-годишна възраст е 5.9% (27). Вариабилната честота на синдрома е резултат от различните диагностични критерии, което води до погрешно диагностициране или до не разпознаване на заболяването (25). Клиничната картина на синдрома до голяма степен наподобява на тази при субкортикалната атеросклеротична енцефалопатия или болест на Binswanger, като в напредналите стадии двете заболявания са неразличими едно от друго (13, 19). При пациентите с идиопатична нормотензивна хидроцефалия се установява по-висока честота на артериална хипертония, захарен диабет, хиперлипидемия, затлъстяване, исхемична болест на сърцето и атеросклеротична мозъчно-съдова болест в сравнение с останалата популация (7, 11). Съществуват доказателства, че рисковите фактори за развитие на атеросклеротична мозъчно-съдова болест участват в патогенезата и на iNPH и се предполага, че е възможно iNPH да представлява подтип на съдова деменция (7). В патогенезата на синдрома участват и генетични фактори. Скорошно проучване идентифицира два хетерозиготни loss-of-function варианти в CWH43 гена при 15% от 53 несвързани помежду си пациенти с iNPH (26). Авторите потвърждават клиничния ефект на тези генетични варианти като демонстрират, че CWH43 knock-out мишки развиват хидроцефалия и нарушения в походката. Morimoto и съавт. идентифицират nonsense мутация в CFAP43 гена кодиращ cilia and flagella associated protein при японска фамилия с множество засегнати членове (15). Авторите създават knock-out миши модел, при който се установява абнормна цилиарна морфология, обуславяща развитието на хидроцефалия (15). Голямо европейско проучване включващо над 1400 индивида (944 от тях с iNPH) идентифицира вариации в броя на копията в SFMBT1 гена при 10% от финландските пациенти и 21% от норвежките пациенти с iNPH (10). Генът кодира SFMBT1 протеин локализиран в стените на артериите, епендимните клетки и епитела на хориоидния плексус (9). Абнормната ликворна динамика е друг ключов фактор в патогенезата на iNPH, като при синдрома се установява нарушен баланс между ликворна продукция и реабсорбция (8).

Диагнозата на заболяването се поставя при наличието на поне един от клиничните симптоми от триадата на Hakim и нев-

роизобразяващи данни за вентрикуломегалия (6, 16). Нарушенията в походката са ключови за поставяне на диагнозата iNPH, като се изисква наличието на поне два от следните 9 симптоми: влачене на краката, по-къси крачки, люлеене на тялото при ходене, стоеж на широка основа, външна ротация на стъпалата при ходене, ретропулсио, завъртане en bloc (>2 стъпки за 1800°), мален каданс (брой стъпки за 1 минута) и абнормен баланс (>1 корекция при tandem walk теста с 8 стъпки) (23). Тези нарушения в походката не са специфични за iNPH и се наблюдават и при други заболявания като болест на Parkinson и прогресивна супрануклеарна пареза (20). При изследването на походката винаги трябва да се има предвид стадия на заболяването, като в ранните стадии може да е налице само субективна нестабилност при ходене или походката да е на по-широка основа с външна ротация на стъпалата. С напредване на заболяването нарушенията в походката стават все по-изразени (21). Когнитивните нарушения обикновено се развиват след тези на походката и инконтиненцията на урина. Установява се психомоторно забавяне, понижено внимание и концентрация, апатия, ексекутивна дисфункция (21). Симптомите от страна на уринарния тракт включват императивни позиви за уриниране и често уриниране, които водят до инконтиненция. Уродинамични изследвания при пациенти с iNPH установяват свръхактивност на детрузора при 89% от пациентите (2).

При съмнение за iNPH може да се проведе ликворен дренаж, като се взема 30 до 50 мл. ликвор еднократно или чрез многократни лумбални пункции, за да се отчете дали има подобрение по отношение на симптомите след 2-3 часа (24). При невроизобразяващите изследвания вентрикуломегалията се оценява на базата на индекса на Evans, който се изчислява като максималната ширина на предните рога на латералните вентрикули се раздели на максималната ширина на калварията на един и същи срез на аксиална МРТ или КАТ секвенция. Вентрикуломегалия е налице при индекс на Evans поне 0.3 (16).

Лечението на синдрома е хирургично, чрез поставяне на вентрикуло-перитонеален или лумбоперитонеален шънт (6, 14). Подобрение на симптомите след хирургичната интервенция се наблюдава при 73-96% от всички пациенти (2, 6). Най-често се подобрява походката, докато когнитивните и тазоворезервоарни нарушения се повлияват в 60-80% от случаите (6). Постоперативната рехабилитация е много важна и задължително трябва да бъде включена в лечебния план (17).

## ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

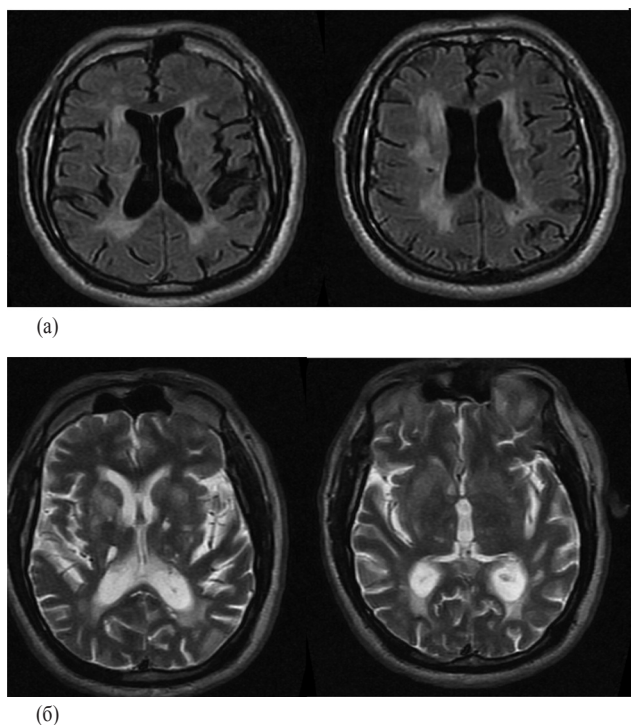
Касае се за мъж на 55-годишна възраст, с начало на оплакванията от 52-годишна възраст, когато се появява пристъпна стрелкаща болка в дясната долна лицева половина, говорът леко се затруднява и става по-неразбираем, походката започва да се променя и става по-забавена, с влачене на левия крак при ходене. Пациентът е насочен за провеждане на компютърна томография (КАТ) на главен мозък в амбулаторни условия, която установява мултиинфарктна енцефалопатия. Назначена е терапия със съдоразширяващи и ноотропни медикаменти, на фона на която походката продължава да се влошава, като по данни на съпругата му има дни, когато не може да стои прав и да се придвижва, а в други походката е сравнително нормална. На 53-годишна възраст е установен пълен AV-блок и на пациента е имплантиран постоянен кардиостимулатор. Въпреки възстановяването на сърдечния ритъм, походката продължава да се влошава, зачестяват стрелкащите болки по хода на долния клон на десен тригеминален нерв. На фона на вирусна инфекция с фебрилитет са наблюдавани епизоди на обърканост и дезориентация. Пациентът е насочен за контролна КАТ на главен мозък, която потвърждава наличието на мултиинфарктна енцефалопатия, но установява и разширени субарахноидни пространства, вътрешна неоклузивна хидроцефалия и мозъчна атрофия. По

данни на близките постепенно се развиват паметови нарушения (той става по-разсеян, муден, безинициативен) и тазоворезервоарни нарушения с периодична инконтиненция на урина. Като придружаващи заболявания се съобщават добре контролирана с антихипертензивни медикаменти артериална хипертония, смесена хиперхолестеролемия, дифузна коронарна атеросклероза със сигнификантна двуклонова коронарна болест (диагонална и маргинален клон), хронична застойна сърдечна недостатъчност III функционален клас. Пациентът е фамилно обременен за сърдечно-съдова болест (баща с миокарден инфаркт на 50-годишна възраст) и е дългогодишен пушач (10 цигари дневно). Към момента на хоспитализация в Клиника по нервни болести Александровска болница, пациентът провежда лечение със съдоразширяващи и антихипертензивни медикаменти, антиагреганти и статини.

**Соматичен и неврологичен статус:** От соматичния статус при приемането се установи обезитас I степен. Пациентът беше афебрилен, хемодинамично стабилен с артериално налягане 122/79, пулс 65 уд/мин. От неврологичния статус се установи: псевдобулбарен синдром с положителни орални автоматизми; синдром на увреда на централния двигателен неврон с долна централна латентна монопареза, двустранно положителен рефлекс на Бабински; дискоординационен синдром със статична и локомоторна атаксия, дизартия; тазоворезервоарен синдром с инконтиненция на урина; психоорганичен синдром; тригеминална невралгия вдясно със спонтанна и палпаторна болезненост в областта на III клон на тригеминалния нерв. Походката е атактична със ситни крачки, на широка основа, с влачене на краката.

При пациента бяха проведени следните изследвания:

- **Пълна кръвна картина, биохимия, коагулационен статус, липиден профил, кръвна захар, серумно ниво на витамини B12, TSH, C-реактивен протеин, СУЕ** – в норма;
- **Хуморален имунитет (ANA и ANCA скрининг)** – отрицателни;
- **Молекулярно-генетично изследване за болест на Фабри** – не се идентифицират мутации;
- **HIV и VDRL в серум и ликвор** – отрицателни;
- **Магнитно-резонансна томография на главен мозък със съдова програма:** Леко до умерено диалтирани субарахноидни пространства; умерено изразена вътрешна хидроцефалия с белези за трансепендимна ликворна миграция; Супратентриално: множество хиперинтенсни в T2 фокуси, локализирани в средните участъци на семиовалните центрове, перивентрикуларно и в областта на базалните ядра. Двустранно в семиовалните центрове и в двата таламуса част от фокусите се виждат високосигнални с нискосигнален център на TIRM образите. На T1 образите двустранно се виждат фокуси с умерено понижен до нисък сигнал. Инфратенториално: единични фокуси в понс и в двете малкомозъчни хемисфери (**Фигури 1а и 1б**). МР – ангиография – в норма;
- **Серумна електрофореза** – нормална;
- **Ликворно изследване** – ликворно налягане в легнало положение – 150 мм воден стълб; безцветен, пълна прозрачност, фибринова мрежа – няма, Ег. 1.10<sup>6</sup>, Leu 3.10<sup>6</sup>, SEG 0.0, RET 0.00, MPN 0.0, MO 0.0, ACT. LY 0.0, LY 0.00; **белтък 0.59** (норма 0.12-0.24 гр/л), глюкоза 3.5, К 2.8, Na 140, **LDH 59** (норма до 37); Ликворна електрофореза: – албумин 306.4, **IgG 57.0** (норма 5.0-50 мг/л), **IgA 8.43** (норма 1.0-5.0 мг/л), **IgM 0.85** (норма 0.5-0.6 мг/л); Заключение: γ-глобулини – леко увеличени;
- **Терапевтична лумбална пункция** – белтък 0.41 гр/л (норма);
- **Доплерова сонография (екстра и транскраниална)** – без



Фигура 1. МРТ на главен мозък, аксиална проекция, T2 FLAIR секвенция (а) и аксиална проекция T2 FRFSE (б), с данни за мултиинфарктна енцефалопатия и вътрешна хидроцефалия.

данни за хемодинамично значими стенози;

- **Отоневролог** – централен вестибуларен синдром; слух – в норма.
- **Невроофталмолог (проф. Черникова)** – VOD= 0.9-1.0; VOS=0.9-1.0; Окуломоторика – съхранена, единствено инсуфициенция на конвергенцията. Очни дъна: папили – б.о. Съдове: ангиопатия ретине хипертоника II степен. Ретини – в норма;
- **Невропсихологично изследване** – снижена критичност, брадипсихичен, забавено извличане на названия в свързаната реч при брадилалия. MMSE= 28 точки (внимание, конструктивен праксис). Вербална епизодична памет (CERAD) – със съдов дисекзекутивен профил с ниска слабозвходяща крива на учене и обем на непосредствено припомняне 14/30, отдалечено припомняне 5/10, 100% разпознаване. Бедна, под нормалната вербална флуентност (Isaac's –24 думи; семантични 11 думи/ 1 мин.; фонемни думи/1 минута). Назоваване – в норма. Актуален статус: съдово когнитивно нарушение в диапазона на леко когнитивно нарушение. За проследяване;
- **Неврохирург** – касае се за пациент с анамнеза и образни данни за нормотензивна хидроцефалия. Показано е провеждането на планова оперативна интервенция с оглед имплантиране на лумбоперитонеална шънтова система.

По време на хоспитализацията в Клиника по нервни болести Александровска болница, бе проведена терапия със съдоразширяващи медикаменти и диуретици. При втората лумбална пункция, която се проведе с терапевтична цел, се взеха около 30 мл. ликвор. Изследвана беше походката на пациента преди и 3 часа след пункцията (време за изминаване на разстояние от 40 метра и брой крачки), като след пункцията се установи подобрене на походката (по-малък брой крачки: 21 преди/ 16 след) и по-бързо изминаване на разстоянието (42 секунди преди/ 31 секунди след пункцията). Пациентът бе насочен към неврохирург за планово имплантиране на лумбоперитонеална шънтова система.

## ОБСЪЖДАНЕ

Представяме пациент на 55-годишна възраст с анамнеза за постепенно влошаване на походката и равновесието, развитие на леки когнитивни нарушения и периодична инконтиненция на урина. От проведените при пациента невроизобразяващи изследвания на главен мозък се установи вентрикуломегалия и мултиинфарктна енцефалопатия. Съчетанието на клиничните симптоми (триада на Hakim) с вентрикуломегалия, ни даде основание да поставим диагноза нормотензивна хидроцефалия. Проведени бяха две лумбални пункции – едната с диагностична цел, а другата с цел ликворен дренаж и проследяване на състоянието на 3-тия час след извършването му. Измереното ликворно налягане бе в нормални граници, а ликворния дренаж доведе до подобряване на походката (брой крачки и изминато разстояние), което подкрепи горепосочената диагноза. При пациента са налице множество рискови фактори, обуславящи установената посредством МРТ изследването на главен мозък мултиинфарктна енцефалопатия: артериална хипертония, хиперлипидемия, тютюнопушене, затлъстяване, сърдечно-съдово заболяване, атеросклероза. Israelsson и съавт. изследват 176 пациенти с iNPH и 368 контроли и установяват че хиперлипидемията, затлъстяването и захарния диабет са независим рисков фактор за развитие на iNPH (7). Артериалната хипертония, обездвижването, мозъчно-съдовите и периферно-съдовите заболявания също се срещат с по-висока честота при пациенти с iNPH (4, 11). Наличието на мозъчно-съдова болест се асоциира с по-тежка клинична симптоматика и по-малък ефект от оперативното лечение при пациенти с iNPH (3). Въпреки това, пациентите с мозъчно-съдова болест не трябва да бъдат изключвани от шънтиране (13, 18, 22).

В заключение, диагностицирането на нормотензивна хидроцефалия може да бъде затруднено, особено в съчетание с мозъчно-съдова болест. Своевременното поставяне на диагнозата въз основа на клиничните симптоми и невроизобразяващите изследвания допринася за правилното лечение на пациентите и подобряване на тяхното функционално състояние и качество на живот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson, J., Rosell, M., Kockum, K., Lilja-Lund, O., Söderström, L., Laurell, K. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One*, 2019, 14, e0217705.
2. Bluett, B., Ash, E., Farheen, A., et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Normal Pressure Hydrocephalus Study Group. Clinical Features of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Critical Review of Objective Findings. *Mov Disord Clin Pract*. 2023, 10, 1, 9-16.
3. Boon, A.J., Tans, J.T., Delwel, E.J., Egeler-Peerdeman, S.M., Hanlo P.W., Wurzer H.A., Hermans, J. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 1999, 90, 221-226.
4. Graff-Radford, N.R., Godersky, J.C. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology*.1987, 37, 868-871.
5. Hakim, S., Adams, R.D. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. *J Neural Sci*, 1965, 2, 307-327.
6. Isaacs, A., Williams, M., Hamilton, M. Current update on treatment strategies for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21, 65.
7. Israelsson, H., Carlberg, B., Wikkelsö, C., Laurell, K., Kahlon, B., Leijon, G., Eklund, A., Malm, J. Vascular risk factors in INPH: a prospective case-control study (the INPH-CRasH study) *Neurology*, 2017, 88, 6, 577-585.
8. Johanson, C.E., Duncan, J.A 3rd., Klinge, P.M., Brinker, T., Stopa, E.G., Silverberg, G.D. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008, 5, 10.

9. Kato, T., Sato, H., Emi, M., Seino, T., Arawaka, S., Iseki, C., Takahashi, Y., Wada, M., Kawanami, T. Segmental copy number loss of SFMBT1 gene in elderly individuals with ventriculomegaly: a community-based study. *Intern Med.* 2011, 50, 4, 297-303.
10. Korhonen VE, Helisalmi S, Jokinen A, et al. Copy number loss in is common among Finnish and Norwegian patients with iNPH. *Neurol Genet.* 2018, 4, 6, e291.
11. Krauss, J.K., Regel, J.P., Vach, W., Droste, D.W., Borremans, J.J., Mergner, T. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke.* 1996, 27, 1, 24-29.
12. Malm, J., Eklund, A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Pract Neurol.* 2006, 6, 14-27.
13. Malm, J., Graff-Radford, N.R., Ishikawa, M., Kristensen, B., Leinonen, V., Mori, E.,owler, B.K., Tullberg, M., Williams, M.A., Relkin N. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus: research and clinical care: a report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS* 2013;10, 22.
14. Miyajima, M., Kazui, H., Mori, E., Ishikawa, M. on behalf of the SINPHONI-2 Investigators. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumbo-peritoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg* 2016, 125, 1483-1492.
15. Morimoto Y, Yoshida S, Kinoshita A, et al. Nonsense mutation in causes normal-pressure hydrocephalus with ciliary abnormalities. *Neurology.* 2019, 92, 20, e2364-e2374.
16. Nakajima, M., Yamada, S., Miyajima, M., Ishii, K., Kuriyama, N., Kazui, H., et al. Research committee of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir, Tokyo.* 2021, 61, 63-97.
17. Nikaido, Y., Urakami, H., Okada, Y., Akisue, T., Kawami, Y., Ishida, N., et al. Rehabilitation effects in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a randomized controlled trial. *J Neurol* 2023, 270, 357-368.
18. Spagnoli, D., Innocenti, L., Bello, L., Pluderi, M., Bacigaluppi, S., Tomei, G., Gaini S.M. Impact of cerebrovascular disease on the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2006, 59, 545-552.
19. Tisell, M., Tullberg, M., Hellstrom, P., Edsbacke, M., Hogfeldt, M., Wikkelsso, C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg* 2011, 114, 1432-1438.
20. Tipton, P.W. Dissecting parkinsonism: cognitive and gait disturbances. *Neurol Neurochir Pol.* 2021, 55, 6, 513-524.
21. Tipton, P.W., Elder, B.D., Petrice, M., Cogswell, P.M., Graff-Radford, N. Normal pressure hydrocephalus, or Hakim syndrome: review and update. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery* 2024, 58, 1, 8-20.
22. Tullberg, M., Jensen, C., Ekholm, S., Wikkelsso, C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR.* 2001, 22, 1665-1673.
23. Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M., Black, P.M. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005, 57, S4-S16.
24. Williams, M.A., Malm, J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis)* 2016, 22, 2, 579-599.
25. Xiao, H., Hu, F., Ding, J., Ye, Z. Cognitive Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosci Bull.* 2022, 38, 9, 1085-1096.
26. Yang, H.W., Lee, S., Yang, D., Zhang, Y., Han, L., Zhao, S., Zhang, S., Ma, Y., Johnson, M.F., Rattray, A., Johnson, T.A., Wang, G., Zheng, S., Carroll, R., Park, P., Johnson, M.D. Deletions in CWH43 cause idiopathic normal pressure hydrocephalus. *EMBO Mol Med.* 2021, 13, 3, e13249.
27. Zaccaria, V., Bacigalupo, I., Gervasi, G., Canevelli, M., Corbo, M., Vanacore N, Lacorte, E. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2020, 141, 2, 101-114.

Адрес за кореспонденция:

д-р С. Желязкова

УМБАЛ „Александровска“ Клиника по неврология,

бул. „Георги Софийски“ 1, София 1431

e-mail: doc\_sashka@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Sashka Zhelyazkova

UMHAT Alexandrovka, Clinic of neurology,

1 Georgi Sofiiski bul., Sofia 141

e-mail: doc\_sashka@abv.bg

## МНОЖЕСТВЕНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ ЕОЗИНОФИЛНА ГРАНУЛОМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

С. Желязкова<sup>1,2</sup>, В. Гергелчева<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

<sup>2</sup> Катедра по неврология, Медицински университет – София

<sup>3</sup> Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“, София

<sup>4</sup> Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София

### MULTIPLE MONONEUROPATHY IN EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS – A CASE REPORT

S. Zhelyazkova<sup>1,2</sup>, V. Guerguelcheva<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovka“

<sup>2</sup> Department of Neurology, Medical University of Sofia

<sup>3</sup> Clinic of Neurology, University Hospital „Sofamed“, Sofia

<sup>4</sup> Sofia University St. Kliment Ohridski, Sofia

### ABSTRACT

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), formerly known as Churg-Strauss syndrome, is a systemic disease characterised by asthma, pulmonary infiltrates, hypereosinophilia, and systemic vasculitis. Vasculitic neuropathy in EGPA commonly is presented as multiple mononeuropathy but rarely as polyradiculopathy. Central nervous system manifestations are uncommon compared to peripheral nervous system involvement. We present a 49-year-old patient in which EGPA was diagnosed based on the presence of asthma, nasal polyps, chronic pansinusitis, peripheral blood

eosinophilia, positive antineutrophil cytoplasm antibodies and simultaneous involvement of the peripheral and central nervous systems. Early identification and treatment of the patients are essential, since early immunosuppressive therapy is often successful.

**KEY WORDS:** Churg-Strauss syndrome; multiple mononeuropathy, vascular neuropathy, eosinophilia

### РЕЗЮМЕ

Еозинофилната грануломатоза с полиангиит (EGPA), известна в миналото като синдром на Churg-Strauss (CSS), е системно заболяване, характеризиращо се с астма, белодробни инфилтрати, хиперееозинофилия и системен васкулит. Васкулитната невропатия при EGPA обикновено се проявява с клиничната картина на множествена мононевропатия, а по-рядко като полирадикулопатия. Засягането на централната нервна система е по-рядко в сравнение с периферната нервна система. Представяме 49-годишен пациент, при който диагнозата EGPA е поставена въз основа на наличието на астма, носни полипи, хроничен пансинуит, положителни антинеутрофилни цитоплазмени антитела и клинични симптоми от засягане едновременно на централната и периферна нервна система. Ранното идентифициране и лечение на пациентите е изключително важно с оглед успеха от своевременното започване на имunosупресивна терапия.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** синдром на Churg-Strauss, множествена мононевропатия, васкулитна невропатия, еозинофилия

Еозинофилната грануломатоза с полиангиит, известна в миналото като синдром на Churg-Strauss (CSS), е рядък системен васкулит на съдовете от малък и среден калибър, асоцииран с антинеутрофилни цитоплазмени антитела (ANCA) (22). Заболяването е описано за първи път от Jacob Churg и Lotte Strauss през 1951 година (4). Честотата му в общата популация е 2.4 случая/1 милион души годишно, а сред пациентите с астма, честотата му е от 12.5 до 20 пъти по-висока, достигайки 64 случая/1 милион души годишно (1). Възрастта на начало на синдрома е между 38 и 54-годишна възраст (средно 40 години). Описани са редки случаи с начало под 4-годишна и над 74-годишна възраст. Двата пола се засягат с еднаква честота (2). Клинично се характеризира с продромална фаза с бронхиална астма и алергичен ринит и последваща фаза на еозинофилия с периферна еозинофилия и еозинофилна инфилтрация на органи като кожата, белия дроб и гастроинтестиналния тракт. Крайната фаза се характеризира с прояви на некротизиращ васкулит, вследствие на засягането на съдовете от малък и среден калибър (3). Периферната нервна система се уврежда в 55% до 72% от случаите, докато ангажирането на централната нервна система е значително по-рядко и се наблюдава в 5% до 9% от случаите (6). При около 71% от пациентите с увреда на периферната нервна система се наблюдава множествена невропатия, докато останалите 29% са с аксонна полиневропатия (8). По-голяма част от пациентите с периферна невропатия съобщават за болезнени парестезии като първи симптом, който може да предшества двигателния дефицит или системните усложнения. Симптомите при множествена невропатия и аксонна полиневропатия се развиват в рамките на няколко дни или седмици. Бавно прогресиращата полиневропатия не е типична за EGPA (22). Ангажирането на нервната система е индикатор за преминаване във васкулитната фаза на заболяването. При малък брой пациенти в ранната васкулитна фаза се установяват и мозъчни инфаркти, които често са асиметрични и мултифокални (22). Краниална невропатия се наблюдава много рядко (3.1%-16% от случаите), обикновено под формата на исхемична оптична невропатия (5). Описани са единични случаи с ангажиране на *nervus oculomotorius*, *trochlearis*, *trigeminalis*, *abducens*, *facialis* и *hypoglossus* (7, 18, 20). Засяга-

нето на *nervus vagus* обуславя нарушения в сърдечния ритъм, при отсъствие на структурна увреда на сърцето (19). Диагнозата на заболяването се поставя въз основа на критериите на Американския колеж по ревматология от 1990 г., които включват: астма; еозинофилия >10%; мононевропатия или полиневропатия; белодробни инфилтрати; патологични промени в синусите и екстраваскуларна еозинофилия. Наличието на поне 4 от 6-те критерии е с 99.7% специфичност за определяне на васкулита като CSS (11). Ранното диагностициране на заболяването и своевременното започване на лечение, значително променя естествения му ход, подобрява прогнозата и общата преживяемост. При по-леките случаи се прилага терапия с *prednisone* в доза 1 mg/kg/ден перорално. При по-тежки случаи се прилага пулсова терапия с високи дози *methylprednisolone* самостоятелно или в комбинация с *cyclophosphamide* (15). В рефрактерните случаи с чести рецидиви, лечението зависи от засегнатия орган. Плазмаферезата е ефективна в случай на бързо прогресиращ гломерулонефрит или алвеоларни хеморагии. Интравенозните имуноглобулини биха могли да се прилагат при невропатия или кардиомиопатия в случай на резистентност към конвенционалната терапия (9). Резистентна на лечение невропатия по-често се наблюдава при възрастни пациенти (21). *Rituximab* (anti-CD 20) и блокерите на тумор некротизиращия фактор (TNF) могат да се използват като алтернативна терапия (16). При седем пациенти с EGPA, резистентни на терапия с *циклофосфамид*, е постигната ремисия с *интерферон-алфа* (3 милиона IU, 3 пъти седмично подкожно). Медикаментът намалява експресията на *интерлевкин-5* (който е повишен при EGPA) и *интерлевкин-13* и модулира медираната от еозинофили активация на *интерлевкините* (2). В случаите на резистентна на лечение EGPA може да се прилага и *mepolizumab* – анти-*интерлевкин 5* моноклонално антитяло и *omalizumab* (рекомбинатно хуманизирано моноклонално anti-IgE антитяло) (10, 14).

### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентът е мъж на 49 години с анамнеза за атопична бронхиална астма от 47-годишна възраст с постигната ремисия на заболяването на фона на терапия с инхалатори. На 48-годишна възраст започват чести екзацербации на астмата. Диагностицирана е и носна полипоза, за която е проведена полипектомия. На 49-годишна възраст, при поредната екзацербация на бронхиалната астма, пациентът е хоспитализиран в Клиника по алергология на Александровска болница. При постъпването пациентът съобщава за пристъпна кашлица, особено изразена нощем, пристъпен задух, нощно изпотяване и загуба на телло. От изследванията тогава са установени повишени стойности на левкоцитите ( $14.29.10^9/l$ ), C-реактивния протеин (*hsCRP* 18.9 mg/l) и IgE total 192 IU/ml. Проведено е лечение с кортикостероиди и пациентът е изписан в добро състояние с поставена диагноза неатопична бронхиална астма. Две седмици по-късно се появява генерализиран обрив по тялото и крайниците, а още една седмица след това е хоспитализиран повторно в Клиника по алергология на Александровска болница, поради влошаване на състоянието на фона на вирусна инфекция. Добавят се оплаквания от изтръпване на дясната ръка и десния крак, затруднена походка, преходно двойно виждане. При проведените изследвания отново се установяват повишени стойности на левкоцитите ( $11.3.10^9/l$ ), както и повишени еозинофили ( $Eo$  33.4 %,  $Eo$   $3.8.10^9/l$ ), креатинин ( $114.6$  mkmol/l) и C-реактивен протеин (61.9 mg/l). Скринингът за антинеутрофилни антитела е отрицателен, но изследването на антинеутрофилни цитоплазмени антитела е положително – *pANCA* 36.2 U/ml (<5-негативни; >=5-позитивни). Установява се и протеинурия. По повод на неврологичните оплаквания, пациентът е консултиран с невролог от Клиника по нервни болести, Александровска болница. При прегледа е установена дискретна анизорефлексия (по-живи сухожилно-над-

костни рефлекс в дясна ръка), субективно чувство за уморяемост на десния крак при пробите за латентни парези, парестезии в стъпала и подбедрици. Проведена е магнитно-резонансна томография на главен мозък с данни за глиозни фокуси в дясно фронтално и темпорално и в ляво инсуларно. Въз основа на клиничните и параклиничните изследвания (бронхиална астма, носна полипоза, хроничен пансинуит, обща отпаднаост, фебрилитет, изпотяване, загуба на тегло, васкулитен обрив, еозинофилия >10%, pANCA, протеинурия, симптоми от страна на централна и периферна нервна система) е поставена диагноза синдром на Churg-Strauss. Проведена е терапия с кортикостероиди с добър ефект по отношение на оплакванията. Около 3 месеца след изписването се появява изтръпване в двете стъпала и в лявата ръка. Пациентът е хоспитализиран в Неврологично отделение по местоживее, като по време на хоспитализацията се развива слабост на лявата ръка, слабост в стъпалата, загуба на чувствителност в стъпалата, походката става невъзможна самостоятелно. Пациентът е насочен към Клиника по ревматология, УМБАЛ Софиямед за лечение на основното заболяване. Проведена е терапия с високи дози кортикостероиди и курс на лечение с Ендоксан. На този фон се добавя изтръпване на II, III и IV пръст на дясната ръка и пациентът е насочен към Клиника по Нервни болести, Александровска болница за допълнителни изследвания.

**Соматичен и неврологичен статус:** От соматичния статус при приемането се установи леко изострено везикуларно дишане двустранно с единични сухи хрипове. Пациентът беше афебрилен, хемодинамично стабилен с артериално налягане 130/80, пулс 68 уд/мин. От неврологичния статус се установи: отпадна двигателна симптоматика с тежка двустранна перонеална пареза с невъзможна дорзална флексия на двете стъпала, по-леко изразена тиббална пареза (по-изразена вляво), невъзможно разперване на пръстите на лява ръка, слабост на абдукцията и опозицията на палеца с останалите пръсти на същата, затруднена флексия на лява китка, липсващ стилорадиален рефлекс в ляво, липсващи ахилови рефлекс двустранно; възбудна сетивна симптоматика с болки и парестезии в ляв крак (стъпало и подбедрица), стъпалото на десен крак, пръстите на ръцете (III, IV и V, повече вляво), отпадна сетивна симптоматика с дистална хипестезия за повърхностна сетивност в областта на ляв крак (стъпало, подбедрица до коляно), десен крак (ходило), лява ръка (III, IV и V пръст, медиална повърхност на предмишница) и смутена дълбока сетивност в ляв крак; степенна походка, възможна с помощно средство.

При пациента бяха проведени следните изследвания:

- **Пълна кръвна картина и биохимия:** СУЕ 42 (норма до 22); АЛТ 70 (норма 5-40); АСАТ 30; ГГТ 53; ДКК (макулачно): Ео 0.15 (норма до 0.06); С-реактивен протеин 104 (норма до 5);
- **Имунофиксация на урина** – установяват се следи албумин и алфа 1-глобулини и следи свързани и свободни леки вериги тип каппа, без белези на моноклоналност. Няма данни за протенурия на Bence-Jones;
- **Урокултура** – изолира се Ентерококус фекалис >10<sup>5</sup>, Е. коли >10<sup>5</sup>.
- **Рентгенография на бял дроб и сърце:** без данни за инфилтративни и нодуларни промени в паренхимата двустранно.
- **Ехография на коремни органи:** Черен дроб – 127 мм запазена ехогенност; жлъчен мехур – прегънат; панкреас – неувеличен; бъбреци – двустранно конкременти 6-8 мм, леко смутен дренаж; далак – неувеличен. Заключение: двустранни камъни бъбреците;
- **Електроенцефалографско изследване (ЕНГ):** изследвани са сетивните влакна на ляв сурален нерв, двигателни влакна на ляв перонеален и тиббален нерв, сетивни и двигателни

влакна на улнарен и медианен нерв двустранно: не се получава М-отговор за ляв перонеален и тиббален нерв, както и СНАП за десен сурален, медианен и улнарен нерв; силно снижени амплитуди на М-отговора за ляв медианен и улнарен нерв. Скоростите на провеждане са в норма или леко снижени. Заключение: ЕНГ данни за множествена мононевропатия, сетивно-двигателна, аксонален тип;

- **Биопсия на кожа, мускул и периферни нерви на долен крайник:** некротизиращ васкулит на средни по калибър мускулни артерии в различна фаза на еволюция и миозит с групов атрофия на миофибрилите.

Пациентът отказва провеждане на лумбална пункция. По време на хоспитализацията в Клиника по нервни болести Александровска болница, бе проведена терапия с кортикостероиди венозно, съдоразширяващи медикаменти, лекарства за невропатна болка и рехабилитация. Изписан бе с леко подобрене по отношение на походката.

## ОБСЪЖДАНЕ

Представяме пациент на 49-годишна възраст с анамнеза за бронхиална астма, носна полипоза, хроничен пансинуит, обща отпаднаост, фебрилитет, загуба на тегло и васкулитен обрив, при който се добавят симптоми от засягане на централната нервна система (преходна диплопия, дискретна сухожилно-надкостна анизорефлексия и пирамидни белези в десен крак) и периферната нервна система (първоначално парестезии, а в последствие тежка множествена невропатия). От проведените лабораторни и инструментални изследвания се установява периферна еозинофилия >10%, положителни pANCA, протеинурия, МРТ данни за глиозни фокуси с различна локализация в лява и дясна голямомозъчна хемисфера, ЕНГ данни за аксонна сетивно-моторна множествена мононевропатия. Въз основа на критериите на Американския колеж по ревматология от 1990 г., при пациента бе поставена диагноза EGPA. Към момента на поставяне на диагнозата пациентът е във васкулитната фаза на заболяването, което бе потвърдено и от проведената биопсия на кожа, мускул и периферен нерв. При описания от нас пациент, ангажирането на централната нервна система е леко с переходна огнищна неврологична симптоматика, а водеща е остро развиваща се множествена аксонна невропатия. По подобие на останалите описани в литературата пациенти с това заболяване и тук парестезиите са първия симптом от засягане на периферната нервна система (13). Пациентът отказва провеждане на лумбална пункция, но ликворното изследване като цяло има малка информативна стойност за поставяне на диагнозата (8). Електроенцефалографското изследване при нашия пациент установи типичната за заболяването множествена сензо-моторна аксонна невропатия. Трябва да се има предвид, че острата исхемия на периферните нерви в ранната васкулитна фаза, може да причини вторична демиелинизация, което да доведе до поставяне на погрешна диагноза остра възпалителна демиелинизираща полиневропатия (12). Наблюдания в ЕНГ изследването „псевдо” блок в проводимостта при пациенти с EGPA обикновено е преходен, за разлика от този при острата възпалителна демиелинизираща полиневропатия (17). При пациента бе проведено лечение с кортикостероиди венозно, което доведе до леко подобрене по отношение на периферната мускулна слабост. Пациентът бе насочен към ревматолог за преценка на по-нататъшната имunosупресивна терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният от нас случай потвърждава високата честота на неврологично засягане при пациенти с новодиагностицирана еозинофилна грануломатоза с полиангит, като множествената невропатия е водеща клинична изјава. Въпреки че засягането на централната нервна система при това заболяване е рядко, при

нашият пациент се наблюдава преходна дискретна огнищна неврологична симптоматика, а МРТ изследването на главен мозък установява единични съдово индуцирани лезии в мозъчния паренхим. Познаването на заболяването от клиницистите е важно, тъй като ранното поставяне на диагнозата и своевременното лечение значително променят естествения му ход, подобряват прогнозата и общата преживяемост на пациентите.

### ЛИТЕРАТУРА

- Alfaro, T.M., Duarte, C., Monteiro, R., Simão, A., Calretas, S., Nascimento Costa, J.M. Churg-Strauss syndrome: case series. *Rev Port Pneumol*, 2012, 18, 86-92.
- Chakraborty, R., Aeddula N. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). *StatPearls [Internet]*, 2023, 03, 23.
- Challa, A., Sirisha, S., Khandelia, K., Parekh, M., Patil, A., Jayalakshmi, S. A case of eosinophilic granulomatous polyangiitis with concurrent central and peripheral nervous system involvement. *Oxf Med Case Reports*, 2023, 18, 7.
- Churg, J., Strauss, L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951, Mar-Apr, 27, 2, 277-301.
- Della Rossa, A., Baldini, C., Tavoni, A., et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, 1286-1294.
- Gioffredi, A., Maritati, F., Oliva, E., Buzio, C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014, 5, 549.
- Guillemin, L., Cohen, P., Gayraud, M., Lhote, F., Jarrousse, B., Casassus, P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78, 26-37.
- Hattori, N., Ichimura, M., Nagamatsu, M., et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999, 122, 427-439.
- Hellmich, B., Gross, W.L. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, Jan, 5, 1, 25-35.
- Kahn, J.E., Grandpeix-Guyodo, C., Marroun, I., Catherinot, E., Mellot, F., Roufosse, F., Blétry, O. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan, 125, 1, 267-270.
- Masi, T., Hunder, G., Lie, T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*, 1990, 33, 1094-1100.
- Nukada, H., Dyck, P.J. Acute ischemia causes axonal stasis, swelling, attenuation, and secondary demyelination. *Ann Neurol* 1987, 22, 311-318.
- Oiwa, H., Mokuda, S., Matsubara, T., Funaki, M., Takeda, I., Yamawaki, T., et al. Neurological complications in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): the roles of history and physical examinations in the diagnosis of EGPA. *Intern Med*, 2017, 56, 3003-3008.
- Pabst, S., Tiyyerili, V., Grohé, C. Apparent response to anti-IgE therapy in two patients with refractory „forme fruste” of Churg-Strauss syndrome. *Thorax*. 2008, Aug, 63, 8, 747-748.
- Ribi, C., Cohen, P., Pagnoux, C., Mahr, A., Arène, J.P., Lauque, D., Puéchal, X., Letellier, P., Delaval, P., Cordier, J.F., Guillemin, L., French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*, 2008, Feb, 58, 2, 586-594.
- Roccatello, D., Baldovino, S., Alpa, M., Rossi, D., Napoli, F., Naretto, C., Cavallo, R., Giachino, O. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol*, 2008 May-June, 26, 3, Suppl 49, S67-71.
- Roport, A., Metral, S. Conduction block in neuropathies with necrotizing vasculitis. *Muscle Nerve* 1990, 13, 102-105.
- Shintani, S., Tsuruoka, S., Yamada, M. Churg-Strauss syndrome associated with third nerve palsy and mononeuritis multiplex of the legs. *Clin Neurol Neurosurg* 1995, 97, 172-174.
- Szczeklik, W., Tutaj, M., Sokołowska, B., Mastalerz, L., Miszałski-Jamka, T., Dropinski, J., et al. Impaired cardiovascular autonomic nervous system function in patients with Churg-Strauss syndrome. *Scand. J. Rheumatol*, 2011, 40, 304-307.
- Tsuda, H., Ishikawa, H., Majima, T., Sawada, U., Mizutani, T. Isolated Oculomotor Nerve Palsy in Churg-Strauss Syndrome. *Internal Medicine* 2005, 44, 6.
- Uchiyama, M., Mitsunashi, Y., Yamazaki, M., Tsuboi, R. Elderly cases of Churg-Strauss syndrome: case report and review of Japanese cases. *J. Dermatol* 2012, 39, 76-79.
- Wolf, J., Bergner, R., Mutallib, S., Buggle, F., Grau, A.J. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. *Eur J Neurol*, 2010, 17, 582-588.

Адрес за кореспонденция:

д-р С. Желязкова

УМБАЛ „Александровска”, Клиника по неврология,

бул. „Георги Софийски” 1, София 1431

e-mail: doc\_sashka@abv.bg

Address for correspondence:

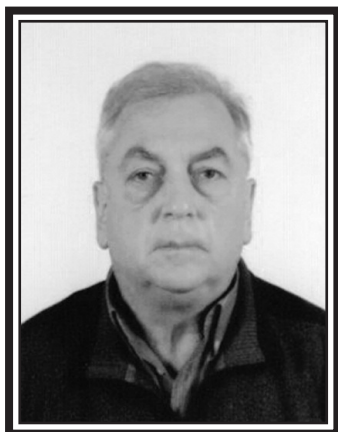
Dr. Sashka Zhelyazkova

UMHAT Alexandrovskia, Clinic of neurology,

1 Georgi Sofiiski bul., Sofia 141

e-mail: doc\_sashka@abv.bg

## IN MEMORIAM



### Доц. д-р ИВО РАДОСЛАВОВ РАЙЧЕВ

1949 – 2024

Доц. д-р Иво Райчев е роден през 1949 г. в гр. Стара Загора. Завършва висше медицинско образование през 1974 г. в Медицинска академия – София. През 1979 г. става доктор по медицина след защита на дисертация на тема „Клинични и параклинични проучвания при преходни нарушения на мозъчното кръвообращение”. През същата година придобива специалност по нервни болести. Има допълнителни специализации по анестезиология и реанимация, МУ – София, и по нуклеарна медицина (SPECT), Италия.

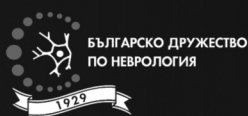
До 1981 г. работи като ординатор в интензивно отделение на Трета неврологична клиника на Катедрата по неврология. През 1981 г. е избран за старши асистент, а през 1985 г. – за главен асистент в същата клиника. От 1995 г. е началник отделение за съдови заболявания на нервната система в Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия „Свети Наум” – София. През 2005 г. е избран за доцент по неврология.

Доц. Райчев е автор и съавтор на повече от 120 научни труда – публикации в български и чужди списания, има участия в много национални и международни конгреси, симпозиуми, конференции. Той е автор и съавтор на две монографии в областта на топичната и клинична синдромология в неврологията, както и в невропсихологията. Участва като съавтор и в пет учебника по неврология – за специалисти невролози, за студенти от медицина и за медицинските колежи. Член е на Българското дружество по неврология, Българското дружество по деменции, Българско дружество по главоболие, Асоциация за двигателни нарушения, за предпазване от мозъчни инсулти, за паркинсонизъм.

Дългогодишният му професионален път е изцяло свързан с МБАЛНП „Свети Наум”, София, където израства и се утвърждава като специалист невролог. В годините последователно ръководи Клиниката по нервни болести за лечение на болката и неврореабилитация и Клиниката по нервни болести за пароксизмални състояния, където работи до последния си ден.

Доц. Иво Райчев е уважаван и търсен невролог с много богат клиничен опит и насоченост в диагностиката, изследванията и лечението на мозъчно-съдовите заболявания, болестта на Алцхаймер и други видове деменции, болестта на Паркинсон, главоболието, болката и др. Той е известен като лекар и човек с безупречна репутация, задълбочен, отговорен и внимателен към пациентите, търсен учител и консултант.

Доц. Райчев остава в паметта ни като пример за достойно изминат професионален и житейски път.



# XXIII

НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО  
НЕВРОЛОГИЯ

МАЙ 30  
02 юни  
2024

КОНГРЕСЕН ЦЕНТЪР НА ХОТЕЛ ИНТЕРНАЦИОНАЛ  
К.К. ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ