

ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЕЗСМИСЛЕНИ МУТАЦИИ В *DMD* ГЕНА

Теодора Чамова¹, Таня Димитрова¹, Ивайло Търнев^{1,2}

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

² Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

THERAPEUTIC APPROACHES FOR PATIENTS WITH NONSENSE MUTATIONS IN THE *DMD* GENE

Teodora Chamova¹, Tania Dimitrova¹, Ivailo Tournev^{1,2}

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

² Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Introduction: Duchenne muscular dystrophy is an X-linked rare genetic disease whose clinical onset is before the age of 3 years with predominantly proximal muscle weakness, waddling gait, difficulty climbing stairs, and squatting. Patients tend to lose independent ambulation before the age of 13 years. The introduction of standards of care and new etiopathogenetic therapeutic options change the natural history of the disease and improve the quality of life of patients.

Aim: To evaluate the effect of Ataluren on motor and respiratory function in four patients with DMD with proven nonsense mutations, treated and followed up at the Expert Center for Hereditary Neurological and Metabolic Diseases, Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia“ and to present the criteria and results of the screening program for early diagnosis of boys with Duchenne muscle dystrophy.

Material and methods: The study encompassed 4 patients with genetically verified nonsense mutations in the *DMD* gene, who were treated with Ataluren for a period from 6 months up to 3 years, and their motor functions were evaluated using the 6 minutes walking test (6MWT) and Gowers sign and respiratory functions by examination of the forced vital capacity.

Results: Patients who started treatment later (11 years of age) had a stabilization of 6MWT and Gowers sign scores, while those with earlier initiation of treatment showed improvement in their motor and respiratory function within of the follow-up period.

Conclusion: Timely diagnosis and treatment are associated with better outcomes in patients, which is mediated by the introduction of selective screening programs among high-risk patient populations.

KEY WORDS: Duchenne, Ataluren, selective screening program

РЕЗЮМЕ

Въведение: ПМД тип Дюшен е X-свързано рядко генетично заболяване, чиито клинични прояви започват преди 3-годишна възраст с предимно проксимална мускулна слабост, с промяна в походката, затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. Болните губят самостоятелна походка преди 13-годишна възраст. Въвеждането на стандарти на грижи и нови етиопатогенетични терапевтични възможности променят естествения ход на заболяването и подобряват качеството на живот на болните.

Цел: Да се оцени ефекта на Ataluren по отношение на двигателните и дихателните функции при четири пациента с ДМД с доказани безсмислени мутации, лекувани и проследявани в Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, както и да се представят критериите и резултатите от скрининговата програма за ранна диагностика на момчета с ПМД тип Дюшен.

Материал и методи: В изследването са включени 4 пациента с доказани безсмислени мутация в *DMD*-гена, при които е проведено лечение с Ataluren за период от 6 мес. до 3 г., като са проследени моторните им функции чрез използване на тестовете 6 minutes walking test (6MWT) и Gowers sign и дихателните функции чрез функционално изследване на дишането (ФИД).

Резултати: При пациентите, при които лечението е започнато по-късно (11-годишна възраст) е налице стабилизиране на оценките от 6MWT и Gowers sign, докато при тези с по-ранно инициране на лечението се установява подобрение на моторните и дихателни функции в рамките на периода на проследяване.

Заключение: Своевременната диагноза и лечение са свързани с по-добри резултати при болните, което се опосредства и от въвеждането на селективни скринингови програми сред високорискови популации.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Дюшен, Ataluren, селективна скринингова програма

ВЪВЕДЕНИЕ

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД) е рядко, тежко, прогресиращо, невромускулно заболяване, което се унаследява по X-свързан начин, всл. мутации в *DMD*-гена (8).

Този ген е един от най-големите в човешкия геном и се състои от 79 екзона, като разнообразни мутации са отговорни за заболяването (7):

- Делеции – около 60%
- Дупликации – около 10%. Концентрирани са главно в проксималната част на гена, около интрон 7.
- Точкови мутации: еднуклеотидни замени, инсерции, малки делеции и дупликации – около 30%. Точковите мутации могат да бъдат в splice site или в екзона (без-смислени).

Липсата или дефицитът на дистрофин в сарколемата, всл. на тези генетични дефекти, прави мускулните клетки лесно увреждащи се при мускулно съкращение.

Заболяването се среща с честота 1 на 5000 живородени момчета, като при 30% от тях мутацията възниква *de novo*.

Клиничните прояви на ПМД тип Дюшен най-често започват преди 3-годишна възраст с предимно проксимална мускулна слабост, с промяна в походката (клатушкаща се), затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение (положителен симптом на Gower's), Болните губят самостоятелна походка преди 13-годишна възраст.

ПМД Дюшен е мултисистемно заболяване (4, 5, 6), поради факта, че с напредване на възрастта и хода на заболяването наред с прогресията на мускулната слабост се добавят рестриктивен тип дихателна недостатъчност, дилатативна кардиомиопатия, ставни деформитети. Когнитивни и поведенчески нарушения и аутизъм също могат да са налице, но те не прогресират. Серумната креатин киназа е повишена повече от 10 пъти над нормата и това може да се установи още от раждането (12).

Въвеждането на стандарти на грижи при тези пациенти и приложението на кортикостероиди подобрява качеството на живот и преживяемостта на болните с ДМД в последните десетилетия, но не променя експресията на дистрофин- основният патогенетичен механизъм в основата на заболяването (4, 5, 6; 18). Различни терапии, които имат за цел да възстановят експресията на дистрофин се използват или за етап на клинични проучвания (2).

Около 10-15% от мутациите в DMD-гена са безсмислени (19), обуславящи преждевременната поява на стоп кодон в дистрофиновата информационно-рибонуклеинова киселина (иРНК) и синтеза на бързо деградиращ и нефункционален протеин.

Ataluren е малка молекула, медикамент за перорално приложение, одобрен от European Medicines Agency за лечение на пациенти с безсмислени мутации през 2014 г. Той действа на ниво рибозоми, за да осигури игнорирането на стоп кодона и синтеза на пълноверижан протеин (3, 13, 14, 15, 16; 21). Препоръчителната доза е 10 mg/kg телесно тегло сутрин, 10 mg/kg телесно тегло по обед и 20 mg/kg телесно тегло вечер (за обща дневна доза 40 mg/kg телесно тегло). По време на терапията се проследяват АН, бъбречните и чернодробните функции (1).

Предвид напредъка на стандартите за грижи при болните с ПМД тип Дюшен и въвеждането на нови терапии започват да се провеждат пилотни скринингови проучвания, целящи ранна диагностика и своевременно лечение при тези болни в различни страни (2; 9; 20). Въпреки развитието на молекулярно-генетичните изследвания, средната възраст на поставяне на диагнозата при тази форма на дистрофинопатия е средно 3.5-5 г., със забавяне до 2 г. след началото на първите симптоми (20).

Провеждани са както скринингови програми за неонатален скрининг (10; 14), така и такива за селективен скрининг на високорискови пациенти. При неонаталния скрининг момчета с двукратно повишени стойности на $CPK \geq 750$ U/l (на суха капка и във венозна кръв) подлежат на генетично изследване (10; 14; 17).

Целите на настоящото изследване е да се оцени ефекта на Ataluren по отношение на двигателните и дихателните функции при четири пациента с ДМД с доказани безсмислени мутации, лекувани и проследявани в Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, както и да се представят критериите и резултатите от скрининговата програма за ранна диагностика на момчета с ПМД тип Дюшен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

В изследването са включени 4 пациента с доказана безсмислена мутация в DMD-гена, при които е проведено лечение с Ataluren за период от 6 мес. до 3 г., като са проследени моторните им функции чрез използване на тестовете 6 minutes walking test (6MWT) и Gowers sign и дихателните функции чрез функционално изследване на дишането (ФИД).

От август 2021 г. Експертният център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания към УМБАЛ „Александровска“ координира скринингова програма за ранна диагностика на пациенти с ПМД тип Дюшен.

Основните цели на програмата включват:

- Оценка на честотата на ПМД тип Дюшен / Бекер сред деца с изоставане в моторното развитие / мускулна слабост и/или повишени CPK и повишени чернодробни трансаминази ASAT / ALAT
- Повишаване на осведомеността за дистрофинопатиите сред ОПЛ, педиатри, детски невролози и гастроентеролози
- Ранна диагноза при момчета с повишени чернодробни трансаминази и CPK без ясна причина

Включващите критерии са следните:

- Момчета между 3 мес. и 14 г.
- Изоставане в моторното развитие или мускулна слабост
- Повишени нива на CPK, ASAT / ALAT

Таблица 1. Клинични и генетични характеристики на пациентите с ПМД тип Дюшен на терапия с Ataluren.

Пациент N	1	2	3	4
Възраст на начало на клиничните прояви (години)	2	6	1	3
Възраст на поставяне на диагнозата (години)	2.5	7	3	8
Възраст на започване на терапията с кортикостероиди	5	7	–	8
Възраст на започване на терапията с Ataluren (години)	11	11	3	8
Възраст при последния преглед	18	18	6.5	8.5
Резултат от генетичното изследване	Nonsense mutation p. Arg195 (c.583C>T)	Nonsense mutation p. Tyr2092 (c.6272C>G)	Nonsense mutation p. Arg1666 (c.4996C>T)	Nonsense mutation c.6502G>T (p. Glu2168)

Исключващите критерии са следните:

- Пациенти с доказани диагнози:
- Спинални мускулни атрофии
- Вродени мускулни дистрофии
- Вродени миопатии
- Болест на Pompe
- Пациенти с известни ревматологични заболявания
- Пациенти, които не са подписали информирано съгласие

Резултати

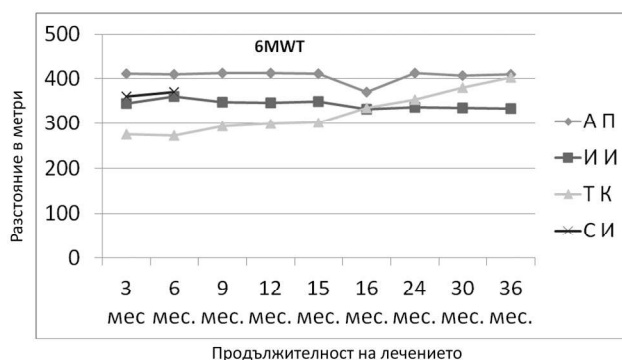
Клиничните особености и генотипът на проследените болни с ПМД тип Дюшен са представени на таблица 1.

Възрастта на начало на оплакванията при болните е 3.03 г. (SD 1.87 г.), варираща между 1 г. и 6 г., като при пациент 3 е налице забавено моторно развитие, а при останалите трима болни се затруднило изправянето от клекнало положение и изкачването на стълби. Възрастта на поставяне на диагнозата е 5.1 г. (SD 2.4), варираща между 2.5 и 8 г. При трима от болните е започната терапия с кортикостероиди между 5 и 8-годишна възраст. Терапията с Ataluren е започната между 3 и 11-годишна възраст при предстваните болни. Пациенти 1 и 2 са били включени в клинични проучване до 15-годишната си възраст, но предстваните данни са от 15-годишна възраст след приключване на изпитването. При последното проследяване пациенти 1 и 2 са на 18 г. и са със запазена самостоятелно походка.

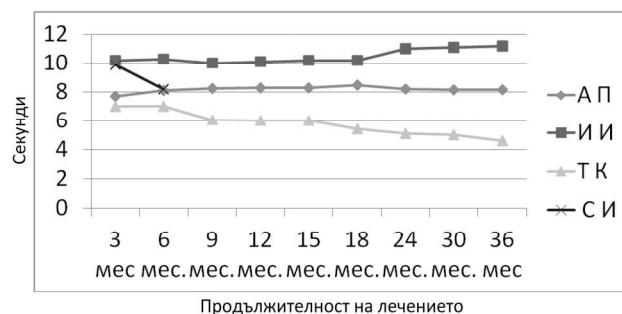
На фигура 1, 2 и 3 се представени резултатите от проследяване на ефекта по отношение на двигателните и дихателните функции при четиримата болни. При пациент 1 и 2 е налице стабилизиране на оценките от 6MWT и Gowers sign. При пациент 3 и 4 се установява подобрение на моторните и дихателни функции.

По време на терапията в нашата група не са наблюдавани нежелани събития.

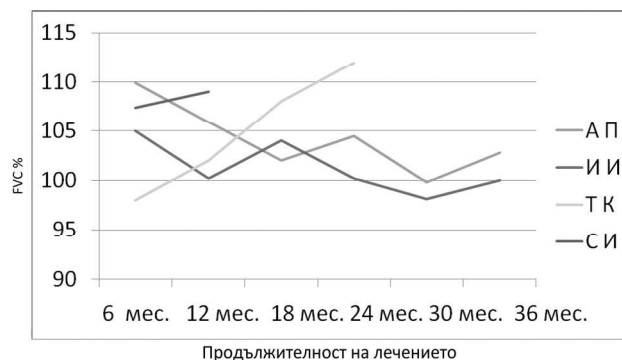
В резултат на селективната скринингова програма в рамките на последните 10 мес. са диагностицирани 3 нови пациента с ПМД тип Дюшен с безсмислени мутации, при които е започната терапия с Ataluren.



Фигура 1. Промяна на разстоянието, което пациентите могат да изминат за 6 мин. в хода на лечението с Ataluren.



Фигура 2. Промяна във времето, необходимо за изправяне от легнало положение при пациентите (Gower's sign) на фона на лечение с Ataluren.



Фигура 3. Проследяване на форсирания витален капацитет (ФВК) в хода на лечението с Ataluren.

ОБСЪЖДАНЕ:

В настоящото изследване се демонстрира, че терапията с Ataluren модифицира естествения ход на прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен, който се характеризира с постепенно влошаване на моторните и дихателни функции. При пациенти 1 и 2, които към настоящия момент са на 18 г. самостоятелната походка е все още запазена и е налице стабилизиране на моторните функции. Ефектът е значим, предвид факта, че пациентите с ПМД тип Дюшен по класическо описание губят способността за самостоятелна походка преди 13-годишна възраст (11). При пациенти 3 и 4 е налице подобрение на двигателните и дихателни функции, но при тях терапията е започната по-рано. По-значим е ефектът при пациент 3, при който лечението е започнато на 3-годишна възраст и независимо, че пациентът не приема кортикостероиди, се отчита значимо подобрение.

Важно е да се отбележи, обаче, че оптимален ефект се постига благодарение на мултидисциплинарния подход на проследяване и лечение и съчетание на патогенетичната терапия с възприетите стандарти на грижи (4, 5, 6).

Ранната диагноза и съвременното започване на лечението гарантира по-добър ефект, което до голяма степен мотивира и ръреждането на селективната скринингова програма за това заболяване.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения. 2020, 17, допълнение 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Nacionalen consensus za diagnostika, lechenie i profilaktika na nasledstvenite nevomusculni zab oliavana. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, dopulnenie 1, 9-70.]
2. Чамова, Т., Търнев, И. Диагностични и терапевтични възможности при прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. Медицинска, 2021, 24-27. [Chamova, T., Tournev, I. Diagnostichni i terapevtichni vuzmognosti pti progresivna musculna dystrophia tip Duchenne. Medinfo, 2021, 24-27.]
3. Berger, J., Li, M., Berger, S., Meilak, M., Rientjes, J., Currie, P.D. Effect of Ataluren on dystrophin mutations. J Cell Mol Med, 2020, 24, 12, 6680-6689.
4. Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., Alman, B.A., Apkon, S.D., Blackwell, A. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol, 2018, 17, 4, 347-361.
5. Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., Apkon, S.D., Blackwell, A., Brumbaugh, D. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol, 2018, 17, 3, 251-267.
6. Birnkrant, D.J., Bushby, K., Bann, C.M., Apkon, S.D., Blackwell, A., Colvin, M.K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol, 2018, 17, 5, 445-455.
7. Bladen, C.L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M.E., Kekou, K., Kosma, K., Dawkins, H., Lamont, L., Roy, A.J., Chamova, T., Guergueltcheva, V., Chan, S., Korngut, L., Campbell, C., Dai, Y., Wang, J., Barišić, N., Brabec, P., Lahdetie, J., Walter, M.C., Schreiber-Katz, O., Karcagi, V., Garami, M., Viswanathan, V., Bayat, F., Buccella, F., Kimura, E., Koeks, Z., van den Bergen, J.C., Rodrigues, M., Roxburgh, R., Lusakowska, A., Kostera-Pruszyk, A., Zimowski, J., Santos, R., Neagu, E., Artemieva, S., Rasic, V.M., Vojinovic, D., Posada, M., Bloetzer, C., Jeannot, P.Y., Joncourt, F., Diaz-Manera, J., Gallardo, E., Karaduman, A.A., Topaloglu, H., Sherif, R.E., Stringer, A., Shatillo, A.V., Martin, A.S., Peay, H.L., Bellgard, M.I., Kirschner, J., Flanigan, K.M., Straub, V., Bushby, K., Verschuuren, J., Aartsma-Rus, A., Beroud, C., Lochmüller, H. The TREAT-NMD DMD Global database: Analysis of More Than 7000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations, Hum Mutat, 2015, 36, 4, 395-402.
8. Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D.J., Clemens, P.R., Cripe, L., Kaul, A., Kinnett, K., McDonald, C., Pandya, S., Poysky, S., Shapiro, F., Tomezsko, J., Constantin, C., DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management, Lancet Neurol, 2010, 9, 77-93.
9. Carlton, J., Griffiths, H.J., Horwood, A.M., Mazzone, P.P., Walker, R., Simonsz, H.J. Acceptability of childhood screening: a systematic narrative review, Public Health, 2021, 193, 126-138.
10. Ellis, J.A., Vroom, E., Muntoni, F. 195th ENMC international workshop: newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands, Neuromuscul Disord, 23, 682-689.
11. Flanigan, K.M. Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurol Clin, 2014, 32, 3, 671-688.
12. Ke, Q., Zhao, Z.Y., Mendell, J.R., Baker, M., Wiley, V., Kwon, J.M. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy, World J Pediatr, 2019, 15, 3, 219-225.
13. McDonald, C.M., Campbell, C., Torricelli, R.E., Finkel, R.S., Flanigan, K.M., Goemans, N., Heydemann, P., Kaminska, A., Kirschner, J., Muntoni, F., Nascimento, Osorio, A., Schara, U., Sejersen, T., Shieh, P.B., Sweeney, H.L., Topaloglu, H., Tulinius, M., Vilchez, J.J., Voit, T., Wong, B., Elfring, G., Kroger, H., Luo, X., McIntosh, J., Ong, T., Riebling, P., Souza, M., Spiegel, R.J., Peltz, S.W., Mercuri, E., Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, Emerging Strategies in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy 847 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet, 2017, 390, (10101), 1489-1498.
14. Mendell, J.R., Shilling, C., Leslie, N.D., Flanigan, K.M., Al-dahhak, R., Gastier-Foster, J., Kneile, K., Dunn, D.M., Duval, B., Aoyagi, A., Hamil, C., Mahmoud, M., Roush, K., Bird, L., Rankin, C., Lilly, H., Street, N., Chandrasekar, R., Weiss, R.B. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy, Ann Neurol, 2012, 71, 304-313.
15. Mercuri, E., Muntoni, F., Osorio, A.N., Tulinius, M., Buccella, F., Morgenroth, L.P., Gordish-Dressman, H., Jiang, J., Trifillis, P., Zhu, J., Kristensen, A., Santos, C.L., Henricson, E.K., McDonald, C.M., Desguerre, I. STRIDE; CINRG Duchenne Natural History Investigators, J Comp Eff Res, 2020, 9, 5, 341-360.
16. Michorowska, S. Ataluren-Promising Therapeutic Premature Termination Codon Readthrough Frontrunner. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 9, 14, 8, 785.
17. Moat, S.J., Bradley, D.M., Salmon, R., Clarke, A., Hartley, L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK), Eur J Hum Genet, 2013, 21, 1049-1053.

18. Peltz, S.W., Morsy, M., Welch, E.M., Jacobson, A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression, *Annu Rev Med*, 2013, 64, 407-425.
 19. Pichavant, C., Aartsma-Rus, A., Clemens, P.R., Davies, K.E., Dickson, G., Takeda, S., Wilton, S.D., Wolff, J.A., Wooddell, C.I., Xiao, X., Tremblay, J.P. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD, *Mol Ther*, 2011, 19, 830-840.
 20. Vita, G.L., Vita, G. Is it the right time for an infant screening for Duchenne muscular dystrophy? *Neurol Sci*, 2020, 41, 7, 1677-1683.
 21. Welch, E.M., Barton, E.R., Zhuo, J., Tomizawa, Y., Friesen, W.J., Trifillis, P., Paushkin, S., Patel, M., Trotta, C.R., Hwang, S., Wilde, R.G., Karp, G., Takasugi, J., Chen, G., Jones, S., Ren H., Moon, Y.C., Corson, D., Turpoff, A.A., Campbell, J.A., Conn, M.M., Khan, A., Almstead, N.J., Hedrick, J., Mollin, A., Risher, N., Weetall, M., Yeh, S., Branstrom, A.A., Colacino, J.M., Babiak, J., Ju, W.D., Hirawat, S., Northcutt, S.J., Miller, N.L., Spatrick, P., He, F., Kawana, M., Feng, H., Jacobson, A., Peltz, S.W., Sweeney H.L. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*, 2007, 447, 7140, 87-91.
- Адрес за кореспонденция:*
Доц. Теодора Чамова, дм
Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”,
Медицински университет – София,
град София, бул. „Св. Георги Софийски” №1
e-mail: teodoratch@abv.bg
- Correspondence address:*
Teodora Chamova, MD, PhD
Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia”,
Medical University of Sofia,
Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.
e-mail: teodoratch@abv.bg

VISUAL SNOW SYNDROME

С. Черникова¹, Т. Ангелов^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

² Катедра по неврология, Медицински университет – София

VISUAL SNOW SYNDROME

S. Cherninkova¹, T. Angelov^{1,2}

¹ Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia”

² Department of Neurology, Medical University of Sofia

ABSTRACT

Visual snow syndrome (VSS) is a rare clinical condition characterized by persistent positive visual phenomena in both eyes – multiple flickering small dots involving the entire visual field. VSS is predominantly observed at a young age, with onset most often in the third decade. The females are more commonly affected. The pathophysiology of the syndrome is unclear. The neurological and ophthalmological examination, as well as imaging studies of the brain are normal.

In the present publication, we present 5 patients (3 males and 2 females, mean age at examination $23,8 \pm 7,08$ years) with a clinical diagnosis of VSS. The average age of onset of their complaints (appearance of „permanent shining and flickering spots” in the entire vision field, simultaneously in both eyes, is $17,0 \pm 8,09$ years. In all patients, the neuro-ophthalmological status, including best corrected visual acuity, biomicroscopy of the ante-

rior segment of the eye, tonometry, ophthalmoscopy, assessment of oculomotor movements, and at discretion, optical coherence tomography (OCT), etc. are normal. The magnetic resonance imaging of the brain, performed in all patients, as well as electroencephalography demonstrate normal finding. The clinical condition of the patients is monitored dynamically.

KEY WORDS: Visual snow syndrome, case reports

РЕЗЮМЕ

Visual snow syndrome (VSS) е рядко клинично състояние, характеризиращо се с персистиращи положителни зрителни феномени в двете очи – множествени трептящи малки точки и петънца едновременно пред двете очи, перманентни, ангажиращи цялото зрително поле. VSS се наблюдава предимно в млада възраст, с начало на оплакванията най-често в трета декада, като по-често е засегнат женският пол. Патологичната на синдрома не е изяснена. Клинично, неврологичният и офталмологичният статус, както и образните изследвания на главен мозък са в границите на нормата.

В настоящата публикация, представяме 5 пациенти (3 мъже и 2 жени, средна възраст при изследването $23,8 \pm 7,08$ години) с поставена клинична диагноза VSS. Средната въз-