

ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНА МИОТОНИЯ ТИП БЕКЕР

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

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

² Медицински университет – София

³ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

PHENOTYPE-GENOTYPE CORRELATIONS IN PATIENTS WITH CONGENITAL MYOTONIA BECKER

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

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

² Medical University of Sofia

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

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

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

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

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

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

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

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

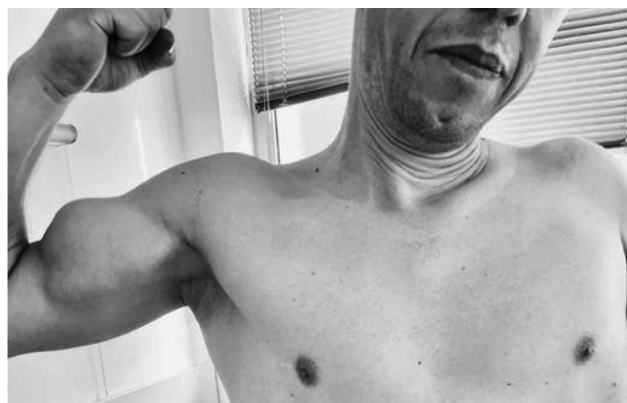
Ключови думи: *CLCN1*-ген, миотония, миотоничен феномен.

ПРОЯВИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО:

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

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

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



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



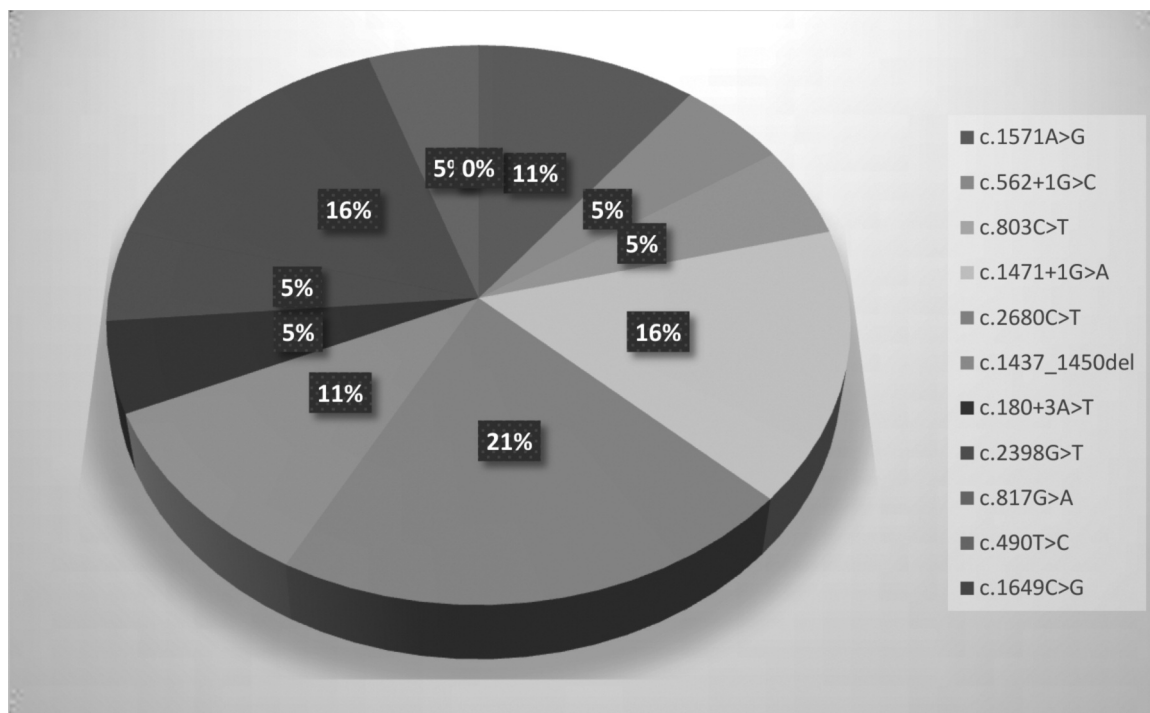
Фигура 2. Хипертрофия на мускулатурата на двете подбедрици при пациент номер 11, на 43 г. в.

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

Изследвани са 8 пациенти:

Таблица 2. Резултати от TUG и TST тестове

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



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

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

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИЯ АНАЛИЗ:

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

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

ОБСЪЖДАНЕ:

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

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

аксиалната мускулатура.

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов И., Търнев И., Чамова Т. Национален консенсус за диагностика, и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология. 2019, 20, допълнение 2, 1-36. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Bulgarska nevrologia, 2019-20, dopulnenie, 2, 1-36].
2. Миланов И., Търнев И., Чамова Т. Национален консенсус за диагностика, и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Двигателни нарушения. 2020, 17, допълнение 1, 9-70. [Milanov, I., Tournev, I., Chamova, T. Natsionalen consensus za diagnostika i lechenie na nasledstveni nevro-muskulni zaboliavania. Dvigatelni narushenia, 2020, 17, dopulnenie, 1, 9-70].
3. Arendt, C., Zierz, S. On the Conceptual History of Myotonia Congenita: The Contributions of Julius Thomsen and Adolph Seeligmüller, 2022, 9, 406-415.
4. Olave-Rodriguez, J., Bonilla-Escobar, F., Candel, E., Rodriguez-Rojas, L. First Two Case Reports of Becker's Type Myotonia Congenita in Colombia: Clinical and Genetic Features, 2021, 16, 473-479.
5. Orsini, C., Petillo, R., D'Ambrosio, P., Ergoli, M., Picillo, E., Scutifero, M., Passamano, L., Luca, A., Politano, L. CLCN1 Molecular Characterization in 19 South-Italian Patients With Dominant and Recessive Type of Myotonia Congenita, 2020, 6, 11-63.
6. Derevenciuc, A., Abicht, A., Hamza, S., Roth, C., Ferbert, A. Thomsen myotonia--A 4-generation family with a new mutation and a mild phenotype, 2016, 4, 653-654.
7. Gurgel-Giannetti, J., Senkevics, A., Zilbersztajn-Gotlieb, D., Yamamoto, L., Muniz, V., Pavanetto, R., Oliveira, A., Zatz, M., Vainzof, M. Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the CLCN1 gene associated with a mild phenotype, 2012, 2, 279-283.
8. Steinmeyer, K., Lorenz, C., Pusch, M., Koch, M.C., Jentsch, T. J. Multimeric structure of CIC-1 chloride channel revealed by mutations in dominant myotonia congenita (Thomsen). EMBO J., 1994, 13, 737-743.
9. Trip, J., Drost, G., van Engelen, B.G., Faber, C.G. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev, 2006, 1, Cd004762.
10. Zeidman, L., Kondziella, D. Peter Becker and his Nazi past: the man behind Becker muscular dystrophy and Becker myotonia, 2014, 4, 514-519.

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

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

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

Н. Алиоски², Ив. Стайков¹

¹ Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда

² УМБАЛ „Св. Анна”

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

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

¹ Acibadem City Clinic University Hospital Tokuda

² University Hospital „St. Anna”

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

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

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

ABSTRACT

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

РЕЗЮМЕ

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