

- half syndrome and bilateral cerebellar ataxia as an uncommon brainstem stroke. *J Neurol Sciences*, 2021, 429, Suppl., 119619.
3. Allbon, D., La Hood, B. Thirteen-And-A-Half Syndrome. *J Neuroophthalmol*, 2016, 36, 191-192.
 4. Azzopardi, M., Agius, D. One-and-a-half syndrome. *Malta Med Journal*, 2023, 35, 1, Section Case reports.
 5. Bandini, F., Faga, D., Simonetti, S. Ocular myasthenia mimicking a one and a half syndrome. *J. Neuroophthalmology*, 2001, 21, 210-211.
 6. Behbehani, R. Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. *Eye Brain*, 2023, 5, 15, 1-13.
 7. Bolanos, I., Lozano, D., Cantu, C. Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004, 110, 161-165.
 8. Chai, E., Cardoza, S., Rosado, I., Manes, P., Rivero, H., Bernstein, A. Juxtaposition of One and a Half Syndrome with Pseudo One and a Half Syndrome. *Annals of Clinical Case Reports*, 2018, 3, 1565, 1-3.
 9. Fisher, C. Some neuro-ophthalmologic observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1967, 30, 383-392.
 10. Ford, H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20, 4, 380-383.
 11. Khalili, M., Badiei, M., Jahanbani-Ardakani, H. One- and-a-half syndrome as first clinical manifestation of multiple sclerosis – a case report and literature review. *Polish J Neurology Neurosurgery*, 2022, 56, 5, 451-452.
 12. McClard, C., Lyons, L., Yalamanchili, S. Bilateral pseudo-internuclear ophthalmoplegia in a patient with myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, 12, 76-78.
 13. Menon, V., Gogoi, M., Sahena, R., Singh, S., Kumar, A. Isolated "one and a half syndrome" with brainstem tuberculoma. *Indian J Pediatr*, 2004, 71, 469-471.
 14. Minagar, A., Schatz, N., Glaser, J. Case report: one and a half syndrome and tuberculosis of the pons in a patient with AIDS. *AIDS patient care STDS*, 2000, 14, 9, 461-464.
 15. Nair, S., Subha, L., Raj, K. One and a half syndrome (OAHS) – A case report. *J Evid Based Med. Healthc*, 2017, 77, 4, 4571-4573.
 16. Ranjith, M., Divya, R., Sahni, A. Isolated one and a half syndrome: an atypical presentation of neurocysticercosis. *Indian J Med Sci*, 2009, 63, 119-120.
 17. Shao, K., Dong, S., Guo, J., Wang, Sun, Z. Eight and a half syndrome caused by tuberculous meningitis: a case report. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121, 2, 591-593.
 18. Toorn, R., Schoeman, J., Donald, P. Brainstem tuberculoma presenting as eight-and-a-half syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*, 2006, 10, 41-44.
 19. Tsuda, H., Ishikawa, H., Matsunaga, H., Mizutani, T. A neuro-ophthalmological analysis in 80 cases of multiple sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku*, 2004, 44, 513-521.
 20. Wall, M., Wray, S. The one and a half syndrome – an unilateral disorder of the pontine tegmentum : A study of 20 cases and review of the literature. *Neurology*, 1983, 33, 971-980.
 21. Xue, F., Zhang, L., Zhang, L., Ying, Z., Sha, Ou, Ding, Y. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2017, 7, 6, 691-697.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Силвия Черникова, д.м.н.

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, София

E-mail: s_cherninkova@abv.bg

ПЪРВИ ПОТВЪРДЕН СЛУЧАЙ НА ХЕРЕДИТАРНА ГЕЛСОЛИНОВА АМИЛОИДОЗА В БЪЛГАРИЯ: КЛИНИЧЕН ДОКЛАД И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Пл. Антимов¹, С. Черникова¹, Т. Чамова¹, О. Асенов¹, М. Слептова^{3,5}, С. Атемин⁴, З. Павлова^{3,4}, Т. Тодоров^{3,4}, А. Тодорова^{3,4,5}, И. Търнев^{1,2}

1 – Клиника по нервни болести, УМБАЛ Александровска, Катедра по неврология, МУ – София

2 – Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ

3 – Самостоятелна Медико-Диагностична Лаборатория „Геномен Център България“, гр. София

4 – Генетична Медико-Диагностична Лаборатория Геника, гр. София

5 – Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, Медицински Университет-София, гр. София, България

FIRST CONFIRMED CASE OF HEREDITARY GELSOLIN AMYLOIDOSIS IN BULGARIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Pl. Antimov¹, S. Cherninkova¹, T. Chamova¹, O. Asenov¹, M. Sleptova^{3,5}, S. Atemin⁴, Z. Pavlova^{3,4}, T. Todorov^{3,4}, A. Todorova^{3,4,5}, I. Tournev^{1,2}

1 – Clinic of neurology, UMHAT Alexandrovskia, Department of neurology, Medical University – Sofia

2 – Department of cognitive science and psychology, NBU

3 – Independent Medico-Diagnostic Laboratory Genome Center “Bulgaria”, Sofia, Bulgaria

4 – Genetic Medico-Diagnostic Laboratory Genica, Sofia, Bulgaria

5 – Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Background: Hereditary gelsolin amyloidosis (Meretoja syndrome) is a rare systemic amyloidosis with an autosomal dominant inheritance pattern, characterized by a triad of ophthalmological, neurological, and dermatological manifestations. Initially described in the Finnish population, the disease has since been reported in several other regions worldwide. **Methods:** We report the case of a 57-year-old man presenting with progressive neurological, ophthalmological, and dermatological symptoms. A multimodal diagnostic approach was applied, including neurological examination, nerve conduction studies, ophthalmological and dermatological assessment, neuroimaging, and molecular genetic testing. **Results:** The patient exhibited bilateral facial neuropathy, sensory and autonomic polyneuropathy, lattice corneal dystrophy, cataract, dry eye syndrome, and *cutis laxa*. Additionally, he had a long-standing recurrent depressive disorder. Genetic testing identified a heterozygous missense variant c.487G>A, p.(Asp163Asn) in the gelsolin gene (*GSN* gene; NM_198252.3), which was also detected in his chil-

dren. Family history further supported the autosomal dominant inheritance. **Conclusion:** This is the first confirmed case of gelsolin amyloidosis in Bulgaria. The report highlights the importance of early genetic verification, a multidisciplinary diagnostic approach, and long-term monitoring of affected individuals. Although no curative treatment is currently available, establishing the correct diagnosis enables optimized symptomatic management and contributes to improved quality of life for patients.

Keywords: hereditary gelsolin amyloidosis; Meretoja syndrome; autosomal dominant inheritance; polyneuropathy; facial neuropathy; cutis laxa; lattice corneal dystrophy; genetic diagnosis.

РЕЗЮМЕ

Введение: Херeditарната гелсолинова амилоидоза (синдром на Meretoja) е рядка системна амилоидоза с автозомно-доминантен тип унаследяване, проявяваща се с офталмологични, неврологични и дерматологични симптоми. Заболяването е описано първоначално във финландската популация, но понастоящем се съобщава и в други региони. **Методи:** Представяме клиничен случай на 57-годишен мъж с прогресивни неврологични, офталмологични и дерматологични прояви. Извършен бе мултимодален диагностичен подход, включващ неврологичен преглед, електроневрография, офталмологично и дерматологично изследване, образна диагностика и молекулярно-генетичен анализ. **Резултати:** Пациентът показва клинична изява на двустранна лицева невропатия, сензорна и автономна полиневропатия, решетъчна дегенерация на роговицата, катаракта, синдром на „сухо око“ и кожни промени тип *cutis laxa*. Допълнително бе установено дългогодишно рецидивиращо депресивно разстройство. Генетичното изследване идентифицира хетерозиготен missense вариант c.487G>A, p.(Asp163Asn) в гелсолиновия ген (*GSN* ген; NM_198252.3). Същият генетичен вариант беше установен и при неговите деца. Фамилната анамнеза допълнително подкрепи автозомно-доминантния тип на унаследяване. **Заключение:** Това е първият потвърден случай на гелсолинова амилоидоза в България. Докладът подчертава значението на ранната генетична верификация, мултидисциплинарния подход и внимателното проследяване на засегнатите пациенти. Въпреки липсата на етиологично лечение, правилната диагноза позволява оптимизиране на симптоматичната терапия и подобряване на качеството на живот.

Ключови думи: херeditарна гелсолинова амилоидоза; синдром на Meretoja; автозомно-доминантно унаследяване; полиневропатия; лицева невропатия; *cutis laxa*; решетъчна дегенерация на роговицата; генетична диагностика.

ВЪВЕДЕНИЕ

Херeditарната гелсолинова амилоидоза (синдром на Meretoja) представлява рядка форма на системна амилоидоза с автозомно-доминантен тип на унаследяване. Заболяването се характеризира с класическа триада от офталмологични, неврологични и дерматологични прояви, резултат от отлагането на гелсолинови амилоидни фибрили в различни тъкани. То е описано за първи път от Meretoja през 1969 г. във финландската популация¹, а впоследствие са съобщени случаи в редица европейски държави, както и в Северна и Южна Америка и Азия. През последните десетилетия заболяването е обект на задълбочени клинични и молекулярно-генетични изследвания².

Клиничната изява обикновено настъпва през четвъртото десетилетие от живота. Най-характерните прояви включват решетъчна дегенерация на роговицата (*corneal lattice dystrophy*), прогресираща краниална невропатия с предилекционно засягане на лицевия нерв, периферна полиневропатия и кожни лезии, типични за синдрома.

По-рядко се наблюдават сърдечни и бъбречни усложнения².

В настоящата статия представяме първия потвърден случай на гелсолинова амилоидоза в България. Акцентираме върху клиничните характеристики, диагностичните и терапевтичните подходи, както и върху преглед на съвременната литература, свързана със заболяването.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме мъж на 57 години, приет в началото на 2025 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ по повод двугодишна анамнеза за прогресивни промени във външния вид и неврологични оплаквания. Пациентът съобщава за постепенно отпускане на кожата на лицето, затруднения при показване на зъбите, набръчкване на челото и повдигане на веждите, както и прогресивна асиметрия на устата, особено видима при говор. Отбелязва лека птоза на клепачите и епизоди на парестезии в ръцете и краката, облекчавани частично при раздвижване. В началния етап е била обсъждана диагноза миастения гравис, впоследствие отхвърлена. През последните три месеца пациентът съобщава за редукция на телесното тегло със 7–8 кг. От около 20 години страда от рецидивиращо депресивно разстройство с периодични обостряния, като през последните месеци е налице тежък меланхолично-депресивен епизод, изискващ терапия.

Неврологичният статус показва синдром на двустранна периферна увреда на лицевия нерв с тежка пареза до плегия на лицевата мускулатура, типичен „фациес“, полиневропатен сензорен и автономен синдром с парестезии, хипестезия, анхидроза и трофични кожни промени, очедигателен синдром с двустранна симетрична птоза, както и лек екстрапирамиден треморен синдром. Дерматологичният статус установи характерните кожни лезии по лицето, торса и крайниците, с типична *cutis laxa* (Фиг. 1).



Фигура 1. Снимка на дерматологичните изменения, установени при пациента.

Като съпътстващи заболявания се установиха артериална хипертония (10-годишна давност, добре контролирана) и рецидивиращо депресивно разстройство. Фамилната анамнеза е позитивна: майката и трите сестри на пациента са с подобни кожни промени, а синът и дъщерята показват затруднения при повдигане на веждите.

Диагностични изследвания

Рутинните лабораторни показатели (ПМК, серумна биохимия) бяха в референтни граници. Изследването на урина показва следи от белтък.

Електроневрографията демонстрира аксонна сензорна невропатия, а судоскан и изследването на кожния симпатиков отговор показаха тежка автономна невропатия с липса на проводимост в четирите крайника.

Нативна МРТ на главен мозък разкри данни за ограничена корова атрофия и няколко хиперинтензни в T2 фокуса във фронталната бяла материя, без самостоятелно клинично значение. Установена бе и частично празна *sella turcica*.

Невроофтальмологичното изследване визуализира решетъчна дегенерация на роговицата (*corneal lattice dystrophy*), двустранна лекостепенна симетрична птоза ($MRD1=3-4\text{ mm}$ при норма $MRD1 = 4-5\text{ mm}$) и инсуфициенция на двата *mm. orbiculares oculi*, двустранни плътни кортикални и задно-субкапсуларни помътнявания на лещите (кортикална и задна субкапсуларна катаракта), както и синдром на „сухо око“ със Schirmer test – $<5\text{ mm/5 min}$ – намалена слъзна секреция, *tear break-up time* – двустранно под 8 секунди – абнормна късливост на слъзен филм. Конюнктиви – с пингвекули (Л>Д).

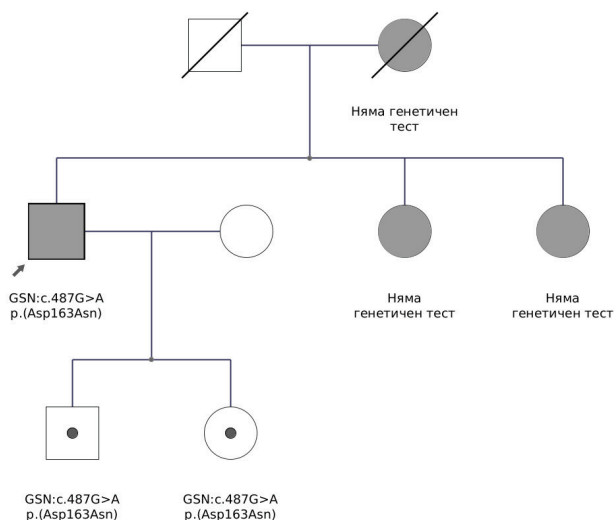
Ехокардиографията показва гранично запазена глобална систолна функция при хипертрофичен синдром и лекостепенни клапни регургитации. Доплеровото изследване на каротидните артерии демонстрира начални атеросклеротични промени без значима стеноза.

Психиатричната консултация потвърди диагноза рекурентно депресивно разстройство с текущ меланхолично-депресивен епизод без рисково поведение.

Ехографията на коремни органи установи чернодробна стеатоза, полипоза на жлъчния мехур и двустранен хроничен пиелонефрит.

Генетична диагностика

Пациентът беше насочен към провеждането на секвениране от ново поколение (цялостно екзомно секвениране, *whole exome sequencing*) с последващ анализ на гени, патогенни варианти в които могат да доведат до наблюдаваните фенотипни характеристики. Молекулярно-генетичният анализ установи хетерозиготен *missense* вариант *c.487G>A, p.(Asp163Asn)* в *GSN* гена (NM_198252.3), който се класифицира като патогенен съгласно международните препоръки за интерпретация на генетичните варианти³. Сегрегационният анализ в семейството, извършен чрез класическо секвениране по Sanger, показва, че дъщерята и сина на пациента също са хетерозиготни носители на идентифицирания генетичен вариант (Фиг. 2). Майката и сестрите на пациента не бяха налични за генетични изследвания. По литературни данни, откритият вариант *c.487G>A, p.(Asp163Asn)* в *GSN* гена, още известен като G654A, е преобладаващ в световен мащаб и се наблюдава при финландски пациенти с Херидитарната гелсолинова амилоидоза^{4,5}.



Фигура 2. Родословно дърво на засегнатото семейство.

Терапевтични подходи и проследяване

При пациента бе проведена поддържаща терапия, включваща антидепресантно лечение, витамини от група В, антихипертензивна терапия, приложение на изкуствени слъзи, както и физиотерапевтични процедури. Препоръча се периодично мултидисциплинарно проследяване с участие на невролог, офталмолог, дерматолог и психиатър.

Според наличните литературни данни, към настоящия момент не съществува етиологично лечение на Херидитарната гелсолинова амилоидоза. Терапевтичният подход следва да бъде насочен предимно към контрол на симптомите и подобряване на качеството на живот чрез индивидуализирано и интердисциплинарно поведение.

Обсъждане

Херидитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е заболяване с предилекционно разпространение в северноевропейските популации, но през последните години се диагностицира и в други региони на Европа, включително България. Клиничната картина е мултисистемна, характерна за амилоидозите, и включва прогресираща полиневропатия, лицева слабост, офталмологични и дерматологични прояви.

Генетика на гелсолиновата амилоидоза

Заболяването е с автозомно-доминантно унаследяване и се причинява от хетерозиготни патогенни варианти в гена *GSN*, локализиран на 9та хромозома (9q33.2; OMIM:137350). Генът кодира белтък, наречен гелсолин. Гелсолин е актин-модулиращ белтък, участващ в множество биологични процеси с важно значение за нервната система, като например аксонален транспорт, миелинизация, невнотекция и др. В резултат на патогенни варианти, засягащи 163-ти аминокиселинен остатък се експресира увреден гелсолин, който циркулира в кръвния ток и се отлага под формата на гелсолинов амилоид (*gelsolin amyloid, AGel*) в различни тъкани, което води до мултиорганно увреждане^{4,6}.

Клинични прояви на гелсолиновата амилоидоза

Гелсолиновата амилоидоза се унаследява по автозомно-доминантен тип със 100% пенетрантност. Хомозиготното носителство на патогенни варианти води до летална форма на заболяването, характеризираща се с ранно начало, нефритен синдром и преждевременна смърт. При хетерозиготните носители симптомите обичайно се проявяват през третото или четвъртото десетилетие от живота, като често следват типична последователност².

Клиничната картина се дефинира от класическа триада прояви: офталмологични изменения (решетъчна дегенерация на роговицата тип 2), дерматологични находки (*cutis laxa*) и периферна невропатия. Заболяването прогресира бавно, но протичането се отличава със значителна индивидуална вариабилност. Положителна фамилна анамнеза за аналогични прояви се установява при почти всички пациенти, като част от тях съобщават и за характерен „особен“ лицев облик сред свои родственици⁷.

Хистопатологичните изследвания потвърждават натрупването на гелсолинов амилоид в множество тъкани. Най-изразени са депозитите в съдовите стени, пери- и ендоневриума, базалните мембрани на епидермиса и кожните придатъци, което води до структурно увреждане и дисфункция на засегнатите тъкани².

Неврологични прояви

Засягане на краниалните нерви

Най-характерната неврологична находка при херидитарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е бавно прогресси-

ращата краниална невропатия, като най-изразено се засяга лицевият нерв. Това е последователно документирано във фамилен групи от различни региони по света. Клиничната изява настъпва най-често през четвъртото или петото десетилетие от живота, а по-рядко – в по-късна възраст (седмо–осмо десетилетие). Електрофизиологични данни за денервация могат да бъдат установени още при млади, клинично асимптомни носители. За разлика от парализата на Бел, лицевата невропатия при ХГА първоначално ангажира горните, а впоследствие и долните клонове на нерва. Началото може да бъде асиметрично, но обичайно прогресира до лицева диплегия. Значителна част от пациентите съобщават за лицеви миокимии, които вероятно отразяват ранно засягане на нерва. Парализата на лицевия нерв компрометира функцията на клепачите и води до ектропиум, корнеални улцерации или птоза, състояния, които често изискват пластично-хирургична корекция^{4,8}.

Тригеминалната невропатия се изявява с корнеална хипестезия и загуба на рефлексии, а в някои случаи – с петниста лицева хипестезия и слабост на масетерните мускули. Тя е описана в различни етнически варианти на заболяването, но не е универсална находка⁸.

С напредване на възрастта могат да бъдат ангажирани и други краниални нерви, най-често подезичният, понякога в комбинация с глософарингеалния и вагусния нерв. Клиничните прояви включват тежка атрофия на езика с мускулна слабост и фасцикулации, дизартрия, слюноотделяне и дисфагия, които значително нарушават ежедневно функциониране при напреднали пациенти. В отделни случаи признаците на булбарна парализа могат да имитират заболявания на моторния неврон, както е демонстрирано във фамилен групи от Чехия и Южна Корея, първоначално диагностицирана като атипична наследствена амиотрофична латерална склероза, при която правилната диагноза е потвърдена чрез молекулярно-генетичен анализ на постмортемна тъкан. Булбарната дисфункция при носители на мутацията G654A в гелсолиновия ген обичайно е по-лека и с по-късно начало в сравнение с носителите на G654T (GSN(NM_198252.3):c.487G>T, p.(Asp163Tyr)), описани в Холандия и бивша Чехословакия. Парализа на гласните връзки с инспираторна недостатъчност, изискваща трахеостомия, е докладвана единствено в датска фамилен група. Последни проучвания показват, че дисфункцията при G654T носители настъпва след 50-годишна възраст, докато при финландските G654A носители първите прояви се наблюдават след 70-годишна възраст^{2,8,9}.

Нарушенията на слуха се установяват рядко, а в отделни случаи са наблюдавани и засягане на аксесорния нерв, както и на нервите, инервиращи екстраокуларната мускулатура^{8,10}.

Сензомоторна невропатия

Периферната невропатия при Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) обикновено е лека и предимно сензорна по характер. Клинично се изявява с изчезване на вибрационната сетивност, дистална хипестезия и симптоми на синдрома на карпалния канал. За разлика от други форми на фамилен амилоидна полиневропатия, дисталната болкова сетивност не е типично засегната⁴.

Електрофизиологичните изследвания при пациенти с ХГА демонстрират предимно аксонен тип полиневропатия. Въпреки това се установяват и ограничени белези, предполагащи съпътстваща демиелинизация. Тези данни подчертават хетерогенния характер на периферното нервно засягане и необходимостта от внимателна интерпретация на електромиографските находки⁴.

Автономна невропатия

Автономната дисфункция при Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) дълго време се е смятала за рядкост, но съвременни данни показват, че тя се среща значително по-често. Най-честите прояви включват ортостатична хипотония и функционални гастроинтестинални нарушения. Допълнителни симптоми могат да бъдат постурално замаяване и синкоп, дизурия, еректилна дисфункция, импотентност и/или намалено изпотяване. В отделни случаи хипохидрозата може да представлява първа клинична изява на заболяването още през четвъртото десетилетие от живота⁴.

Особено внимание заслужават тежките нарушения на сърдечната проводимост, които могат да бъдат пряко свързани със симпатикова денервация на миокарда. При някои пациенти тези промени налагат поставяне на пейсмейкър в сравнително ранна възраст, което подчертава клиничното значение на автономното засягане при ХГА⁴.

Засягане на мускулите

Клинично значима миопатия на крайниците или трунка не е типична характеристика на Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА), въпреки че хистологични изследвания демонстрират амилоидно отлагане в скелетната мускулатура още в млада или средна възраст. При някои възрастни пациенти се наблюдават мускулна слабост на крайниците, дисфагия или макроглия, които могат да отразяват амилоидна миопатия⁴.

Първично засягане на мускулатурата е документирано в лицевите мускули, като в комбинация с лицевата парализа и *cutis laxa* то допринася за характерния маскоподобен лицев облик при възрастни пациенти. Уплътняването на устните, особено долната, е честа находка и често води до функционални затруднения при дъвчене, пиене и говор⁴.

В напреднали стадии долната устна може да се свлича значително, което допълнително нарушава качеството на живот. До момента е описан един единствен случай на тежка генерализирана миопатия с рабдомиолиза при пациент с ХГА, което подчертава рядкостта на подобна клинична изява⁴.

Засягане на централната нервна система

Клиничните прояви от страна на централната нервна система (ЦНС) при Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) са сравнително редки, но могат да се наблюдават при по-възрастни пациенти. Те обичайно включват леко когнитивно нарушение с ангажиране на невербалните функции, абстрактното мислене и когнитивната гъвкавост. Тежко засягане на ЦНС е необичайно, макар че при отделни случаи е съобщавана деменция, вероятно обусловена от съпътстващи заболявания. В редки случаи са наблюдавани и фатални интрацеребрални хеморагии⁴.

Амилоидното отлагане в проксималните нервни структури и задните стълбци на гръбначния мозък може да доведе до прогресивни нарушения на равновесието и значителна функционална инвалидизация с последваща загуба на способността за самостоятелно придвижване. Някои проучвания предполагат и повишена склонност към депресивни прояви, които в момента са предмет на активни изследвания⁴.

Офталмологични прояви

Офталмологичните изменения често представляват първа клинична изява на Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА). Най-ранните симптоми включват сухота в очите, дразнене и повишена фоточувствителност. С прогресията на заболяването значителна част от пациентите

развиват катаракта и глаукома, а в напреднала възраст е възможна частична или пълна загуба на зрението⁴.

Парализата на лицеви нерв компрометираща функцията на клепачите, което води до ектропиум и корнеални улцерации или птоза — състояния, които нерядко изискват пластично-хирургична корекция. Диагностично значим признак за заболяването е решетъчната дегенерация на роговицата тип 2 (*lattice corneal dystrophy type 2, LCD2*), която може да бъде установена години преди появата на клинично изяви симптоми чрез изследване с шпалт-лампа или конфокална микроскопия. LCD2 е документирана при всички финландски пациенти с ХГА, достигнали възраст, при която промяната става видима^{4,11}.

Дерматологични прояви

Най-характерната кожна проява на Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) е патологичната отпуснатост на кожата (*cutis laxa*), която се извява най-осезаемо като прогресивно преждевременно стареене на лицето. При пациенти около петото десетилетие често се установява отпусната и задебелена кожа на скалпа и челото, която нерядко служи като първи диагностичен ориентир. В по-късните стадии се развива генерализирана кожна отпуснатост, засягаща долната част на лицето, гърба, ръцете, лактите и коленете⁴.

С напредването на възрастта се наблюдава атрофия на кожата, изразяваща се със сухота, сърбеж, повишена уязвимост и патологична цикатризация. Често се съчетава с изтъняване или загуба на окосмяването по скалпа и тялото; в отделни случаи е описана и лихеноидна амилоидоза. След минимална травма, а понякога дори и при масаж, могат да възникнат обширни подкожни кръвоизливи⁴.

Cutis laxa значително променя лицевия изглед, ограничава мимическите движения, стеснява зрителните полета и нарушава речевата и устната функция, водейки до съществена инвалидизация. Комбинацията от отпусната лицева кожа, лицеви парализи и мускулна атрофия формира характерен „тъжен“ лицев облик, наблюдаван при пациенти от различни фамилни и етнически групи. Въпреки че подобен фенотип е силен индикатор за гелсолин-асоциирана амилоидоза, следва да се отчете, че той може да бъде асоцииран и с други, потенциално лечими състояния, включително кожен Т-клетъчен лимфом⁴.

Кардиологични, ангиологични и нефрологични прояви

Херeditарната гелсолинова амилоидоза (ХГА) може да протича с нарушения на сърдечната проводимост, които при някои пациенти налагат поставяне на пейсмейкър преди 60-годишна възраст. Документирани са различни типове ритъмни нарушения – от атриовентрикуларни блокове I степен до пълен блок, както и синусова брадикардия и синдром на болния синусов възел. Клинично изразена амилоидна кардиомиопатия не е типична за пациенти на средна възраст, но амилоидната дегенерация на миокарда при по-възрастни болни може да има фатални последици⁴.

ХГА се характеризира с генерализирана амилоидна ангиопатия, засягаща и мозъчните, и гръбначномозъчните съдове. Симптоми и признаци на кардио- и цереброваскуларно засягане са описани в редица случаи, включително при пациенти с тежки проводни нарушения и интрацеребрални хеморагии⁴.

Ангажирането на бъбреците при хетерозиготни носители на мутации в гелсолиновия ген обичайно е леко и се извява като минимална, интермитентна протениурия. Макар тежките нефрологични усложнения да са редки, тяхното своевременно откриване е от значение за опти-

малното проследяване и поддържаща терапия^{4,8}.

Представеният пациент е с дебют на заболяването около 55-годишна възраст, като водещи прояви са прогресираща двустранна лицева слабост, *cutis laxa* и характерен лицев облик, комбинирани със сензорна и автономна полиневропатия. Допълнителни находки са роговична решетъчна дегенерация, катаракта, синдром на „сухо око“, както и рецидивиращо депресивно разстройство. Последното може да бъде дискутирано като част от клиничния спектър на заболяването, въпреки дългогодишната му давност. Наличието на подобни симптоми при майката, сестрите и децата на пациента предполагагт автозомно-доминантен тип на унаследяване. Генетичната верификация остава златен стандарт за окончателната диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Херeditарната гелсолинова амилоидоза е рядко, но вероятно подценявано заболяване. Настоящият случай представлява първото потвърдено чрез мултимодален клиничен и генетичен подход наблюдение в България. Този доклад разширява спектъра на познатите клинични прояви и подчертава значението на ранната генетична диагностика и мултидисциплинарния подход при пациенти със съмнение за фамилна амилоидоза. Въпреки липсата на специфично етиологично лечение, поставянето на правилна диагноза позволява адекватно симптоматично поведение и значително подобрява качеството на живот на засегнатите пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

- Meretoja, J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. A nn. Clin. Res, 1969, 1, 314–324
- Pihlmaa, T., Suominen, S. & Kiuru-Enari, S. Familial amyloidotic polyneuropathy type IV--gelsolin amyloidosis. Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis 19, 2012, Suppl 1, 30–33
- Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet. ,2015,17, 405–424
- Sagnelli, A. et al. Hereditary gelsolin amyloidosis (HGA): a neglected cause of bilateral progressive or recurrent facial palsy. J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS, 2017, 22, 59–63
- Mauy, C. p. j., Kere, J., Tolvanen, R. & de la Chapelle, A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. FEBS Lett. 1990, 276, 75–77
- Solomon, J. P., Page, L. J., Balch, W. E. & Kelly, J. W. Gelsolin amyloidosis: genetics, biochemistry, pathology and possible strategies for therapeutic intervention. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. ,2012,47, 282–296
- Schmidt, E.-K., Mustonen, T., Kiuru-Enari, S., Kivelä, T. T. & Atula, S. Finnish gelsolin amyloidosis causes significant disease burden but does not affect survival: FIN-GAR phase II study. Orphanet J. Rare Dis. ,2020, 15, 19.
- Pihlmaa, T., Salmi, T., Suominen, S. & Kiuru-Enari, S. Progressive cranial nerve involvement and grading of facial paralysis in gelsolin amyloidosis. Muscle Nerve ,2016, 53, 762–769
- Park, J. et al. Gelsolin variant amyloidosis mimicking progressive bulbar palsy. Muscle Nerve, 2022, 66, E28–E30
- Mustonen, T., Sivonen, V., Atula, S., Kiuru-Enari, S. & Sinkkonen, S. T. Hearing problems in patients with hereditary gelsolin amyloidosis. Orphanet J. Rare Dis. ,2021,16, 448
- Carrwik, C. & Stenevi, U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). Acta Ophthalmol. (Copenh.) ,2009, 87, 813–819