6. Gururaj, A.K, Sztriha, L., Bener, A., Dawadou, A., Eapen, V. Epilepsy in children with cerebral palsy. Seisure, 2003, 12,110-114.
7. Gurkan, F., Gokben, S., Serin, H., Yilmaz, S., Aktan, G., Tekgul, H. Determing risk factors of epilepsy in children with cerebral palsy: a retrospective study. J Pediatr Res, 2018, 5, 2, 76-81.
8. Kulak, W., Sobaniec, W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-easten Poland. Brain Dev, 2003, 25, 499-506.
9. Kulak, W., Sobaniec, W. Spectral analysis and EEG coherence in children with cerebral palsy-spastic diplegia. Przeg Lek 2003, Suppl 1, 1-5.
10. Mert, G. G., Incecik, F., Altunbasak, S., et al. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. Pediatr. Neurol, 2011, 45, 89-94.
11. Ronen, G. M., Buckley, D., Penney, S., Streiner, D. L. Long-term prognosis in children with neonatal seisures a population based study. Neurology, 2007, 69, 1816 - 1822.
12. Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A. et al. A report: The definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl, 2007,109, 8 - 14.
13. Salam, O., Esmael, A., El-Sherif, M. Epilepsy among cerebral palsy children: Clinical predictors and frequency. International Neuropsychiatric Disease Journal, 2016, 6, 2, 1-8.
14. Sellier, E., Uldall, P., Calado, E., Sigurdardottir, S., Tirrioli, M. G., Platt, M. J., Cans, C. Epilepsy and cerebral palsy : characteristics and trends in children born in 1976-1998. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16, 48 - 55.
15. Singhi, P., Saini, A., G. Changes in the clinical spectrum of cerebral palsy over two decades in North India-An analysis of 1212 cases, Jornal Tropical Pediatrics, 2013, 59, 6, 434-440
16. Singhi, P., Jagirdar, S., Khandelwal, N., Malhi, P. Epilepsy in children with cerebral palsy. J Child Neurol, 2003, 18, 174-179.
17. Todoran, A., Sin, A., Micheu, C., Scep, K., Voldazan, S. et al. Predictive factors in the onset of epilepsy in children with cerebral palsy. Acta Medica Marisiensis, 2015, 61, 3, 200-205.
18. Towsley, K., Shevell, M., Dagenais, L. Population –based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol, 2011, 5, 1, 29-35
19. Wallence, S. J. Epilepsy in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2001, 43, 713-717.
20. Zelnik, N., Konopnicki, M., Benett-Back, O., Castel – Deutsch, T., Tirosh, E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14, 67-72.

ПОЯС-КРАЙНИК МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ 2G В РЕЛИГИОЗНО МАЛЦИНСТВО НА БЪЛГАРО- МОХАМЕДАНИ, ХОМОЗИГОТИ ПО МУТАЦИЯ c.75G>A, p.Trp25X

А. Танева[1], Т. Чамова[1], С. Бичев[2], Т. Тодоров[3], М. Господинова[4], К. Кастрева[1], Д. Златарева[5], М. Крупев[5], Р. Хадживанов[6], В. Гергелчева[7], Л. Грозданова[8], Д. Цонева[9], А. Хюбнер[10], М. В. дер Хаген[11], Б. Шосер[12], Х. Лохмюлер[13], А. Тодорова[3,14], И. Търнев[1,15]

[1] Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, МУ София
[2] Национална генетична лаборатория, МУ София
[3] Генетична медико-диагностична лаборатория Геника, София.
[4] Клиника по кардиология, МВР Болница - София.
[5] Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, МУ София
[6] Отделение по неврология, МБАЛ Смолян
[7] Отделение по неврология, УМБАЛ Софиямед
[8] Клиника по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив
[9] Клиника по анестезиология и интензивни грижи, УМБАЛ „Александровска“
[10] Children's Hospital Technical University Dresden, Germany
[11] Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München, München, Germany
[12] Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center –University of Freiburg, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany
[13] Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), Center for Genomic Regulation, Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Catalonia, Spain
[14] Катедра по медицинска химия и биохимия, София
[15] Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ – София

LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY 2G IN A RELIGIOUS MINORITY OF BULGARIAN MUSLIMS HOMOZYGOUS FOR THE c.75G>A, p. Trp25X MUTATION

A. Taneva[1], T. Chamova[1], S. Bichev[2], T. Todorov[3], M. Gospodinova[4], K. Kastreva[1], D. Zlatareva[5], M. Krupev[5], R. Hadjiivanov[6], V. Guergueltcheva[7], L. Grozdanova[8], D. Tzoneva[10], A. Huebner[11], M. v. der Hagen[11], B. Schoser[12], H. Lochmüller[13], A. Todorova[3,14], I. Tournev[1,5]

[1] Department of Neurology, University Hospital "Alexandrovska", Medical University, Sofia, Bulgaria
[2] National Genetics Laboratory, Medical University, Sofia, Bulgaria
[3] Genetic Medico-Diagnostic Laboratory 'Genica", Sofia, Bulgaria
[4] Department of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Interior Affairs, Sofia, Bulgaria
[5] Department of Diagnostic Imaging, University Hospital "Alexandrovska", Medical University, Sofia, Bulgaria
[6] Department of Neurology, Multiprofile hospital, Smolian, Bulgaria
[7] Clinic of Neurology, University Hospital Sofiamed, Sofia, Bulgaria
[8] Department of Medical genetic, University Hospital "St. George", Plovdiv,

Bulgaria
[9] Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital "Alexandrovska", Sofia, Bulgaria
[10] Children's Hospital Technical University Dresden, Germany
[11] Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München, München, Germany
[12] Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany
[13] Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), Center for Genomic Regulation, Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Catalonia, Spain
[14] Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Sofia, Bulgaria
[15] Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Mutations in *TCAP* gene cause autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2G (LGMD2G), congenital muscular dystrophy and autosomal dominant dilated and hypertrophic cardiomyopathy. We studied 18 affected individuals from 12 pedigrees, belonging to a Bulgarian Muslim minority from the South-West of Bulgaria, homozygous for the c.75G>A, p.Trp25X mutation in *TCAP* gene. The heterozygous carrier rate of p.Trp25X among 100 newborns in this region was found to be 2%. The clinical features in the Bulgarian *TCAP* group include disease onset in the first to the third decade of life, proximal muscle weakness in the lower limbs, followed or accompanied by difficulties in ankle dorsiflexion and involvement of the proximal muscles of the upper limbs 5–9 years after the disease onset. Asymmetry between left and right was present in more than 20% of the affected. Respiratory and cardiac functions were not affected

KEY WORDS: *TCAP* gene; LGMD2G; Bulgarian Muslims; Asymmetry

РЕЗЮМЕ

Мутациите в *TCAP* гена обуславят развитието на автозомно-рецесивна форма на Пояс-крайник мускулна дистрофия - тип 2G (ПКМД2G), вродена мускулна дистрофия и дилатативна и хипертрофична кардиомиопатия. Изследвани са 18 засегнати индивида от 12 семейства, принадлежащи към етническо малцинство българо-мохамедани от Югозападна България, хомозиготи за мутацията c.75G>A, p.Trp25X в *TCAP* гена. Установи се,че честотата на носителство на p.Trp25X мутацията сред 100 новородени в този регион е 2%. Клиничните особености при българските пациенти включват начало на заболяването през второ-трето десетилетие, проксимална мускулна слабост в долни крайници, последвана или придружавана от затруднена дорзална флексия на стъпалото и засягане на проксималните мускули на горните крайници 5-9 години след началото на заболяването. Дихателните и сърдечните функции не са ангажирани. От данните от МРТ мускулите на долни крайници преобладаващо са засегнати мускулите в задната част на мазовия пояс, бедрата и предните мускули на подбедрицата, а m. sartorius и m.gracilis са относително съхранени.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *TCAP* ген, ПКМД 2G, българо-мохамедани

Увод: Телетонинът е протеин, съставен от 167 аминокиселини, с молекулно тегло 19 kDa, който се експресира предимно в скелетната и сърдечната мускулатура. Кодира се от два екзона в *TCAP* гена, разположен на 17q12 хромозома (2). Локализиран върху Z-диска, той осигурява свързването на титина с останалите протеини в Z-диска. Мутации в *TCAP* гена водят до автозомно рецесивна мускулна дистрофия тип пояс-крайник 2G (ПКМД2G) (2, 4, 3, 8, 12), вродена мускулна дистрофия (9), с ранни ставни контрактури (11), и дилатативна и хипертрофична кардиомиопатия (7, 16, 17). ПКМД2G обикновено се проявява в първото и второто десетилетие от живота с проксимална слабост на долните крайници, съпроводена или последвана от слабост на m. tibialis anterior и последващо ангажиране на мускулите на раменния пояс. Рядко се наблюдават псевдохипертрофия на прасците, криловидни лопатки и ставни контрактури (9). Загубата на самостоятелната походка се наблюдава в четвъртото десетилетие. Представяме фенотипния спектър на ПКМД 2G в генетично хомогенна група пациенти, хомозиготни за c.75G>A, p.Trp25X мутация. Засегнатите принадлежат към религиозно малцинствона българо-мохамедани, обитаващи региона на Смолян и Рудозем.

1. Контингент, материали и методи

Установени са осемнадесет болни (13 мъже и 5 жени) от 12 родословия, като информацията е събрана за период от 5 години. За да се провери хипотезата за ендемичната област на мутацията c.75G> A, p.Trp25X, са изследвани 100 новородени от района на гр. Смолян и гр. Рудозем за тази мутация в *TCAP* гена.

При пациентите е събрана информация за фамилната анамнеза, възрастта на начало, началните симптоми, разпределението на мускулната слабост, прогресията на заболяването и текущата инвалидност. Десетима пациенти са били хоспитализирани за подробни изследвания. Клиничното изследване включва подробна оценка на мускулната сила чрез мануално мускулно тестуване (MRC). Моделът на мускулно засягане в долните крайници е оценен при двама пациенти с магнитно-резонансна томография (МРТ). Мускулите на пациенти № 7 и № 10 са изследвани на 3 Tesla МРТ (Siemens Verio). Мускулната биопсия е взета от m. quadriceps femoris на пациент № 9. Хистохимичното изследване, включително Western blot с моноклонално антитяло срещу TCAP е проведено в Института Фридрих-Баур, Мюнхен, Германия. Проведени са електроневрография (ЕНГ) и електромиография (ЕМГ) при 13 пациенти. Сърдечното засягане е оценено при 12 пациенти, включващо клиничен преглед, при 12 електрокардиография (ЕКГ), конвенционален 2D Doppler и тъканна доплерова ехокардиография (ЕхоКГ). Дихателната функция, включваща изследване на витален капацитет

(ВК), форсиран виталенкапацитет (ФВК) и форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1), е определена при 11 пациенти. Нивата на серумната креатин киназа (КК) са измерени при 14 пациенти.

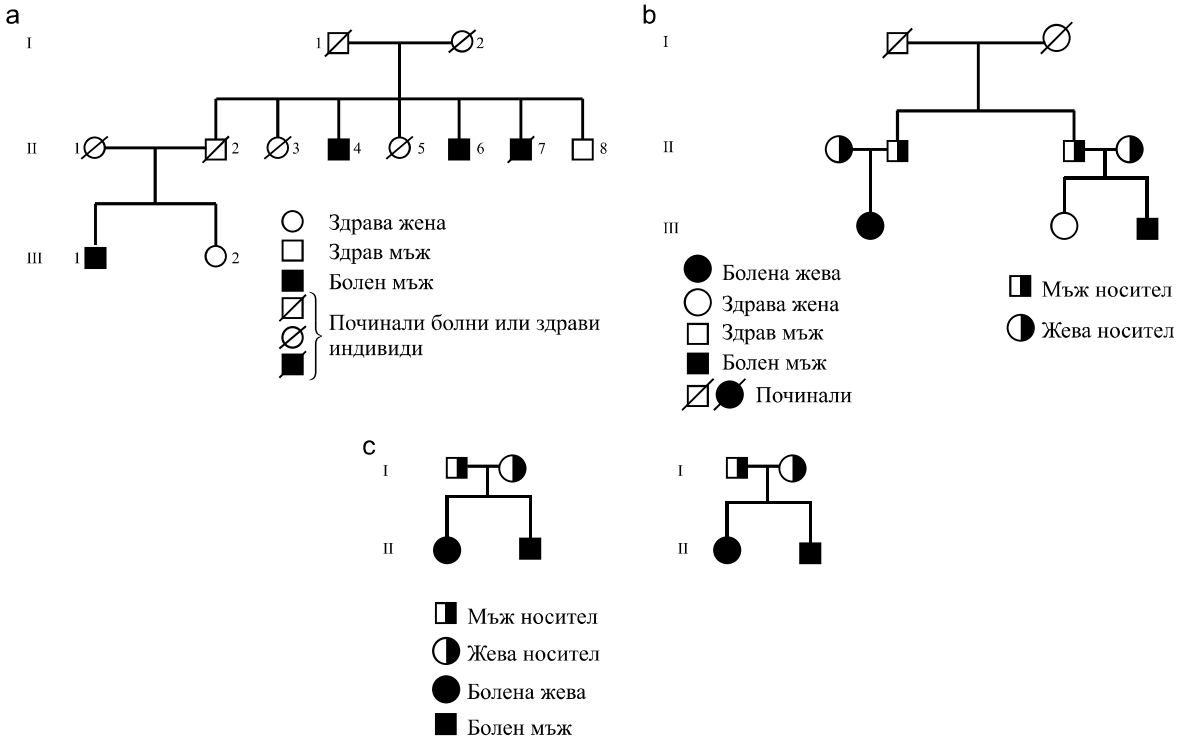
2. Резултати

2.1. Генетични данни

При 10 от случаите (пациенти от 1 до 10) е налице фамилна анамнеза и данни от родословното дърво, потвърждаващи АР тип на унаследяване. (Фиг. 1.) Останалите 8 случая са спорадични. Всички от засегнатите са хомозиготни за мутацията c.75G> A, p.Trp25X. Заместването на TGG-към-TGA в кодон 25 на екзон 1 предвижда заместването на триптофан в тази позиция със стоп-сигнал (Trp25X) и води най-вероятно до безсмислено медииран mРНК разпад. При всички случаи родителите на са хетерозиготни носители. Всички засегнати семейства отричат кръвнородствени бракове. Тъй като всички хомозиготни пациенти принадлежат към религиозно малцинство от българомохамедани и произхождат от района на Смолян и Рудозем, ние предполагаме или кумулативни ефекти на историческа ендогамия или висока честота на носителство за c.75G> A, p.Trp25X мутация в тази субпопулация. По време на скринига за мутация на p.Trp25X в гореспоменатия регион на страната, са открити двама хетерозиготни носители на мутацията, което представлява значителна честота на носителство около 2% (2/100 или 1/50) и алелна честота от около 1% (2/200 хромозоми). Очакваният брой на хомозиготните пациенти в този регион е около 1 на 2500 родени.

2.2. Клинични данни

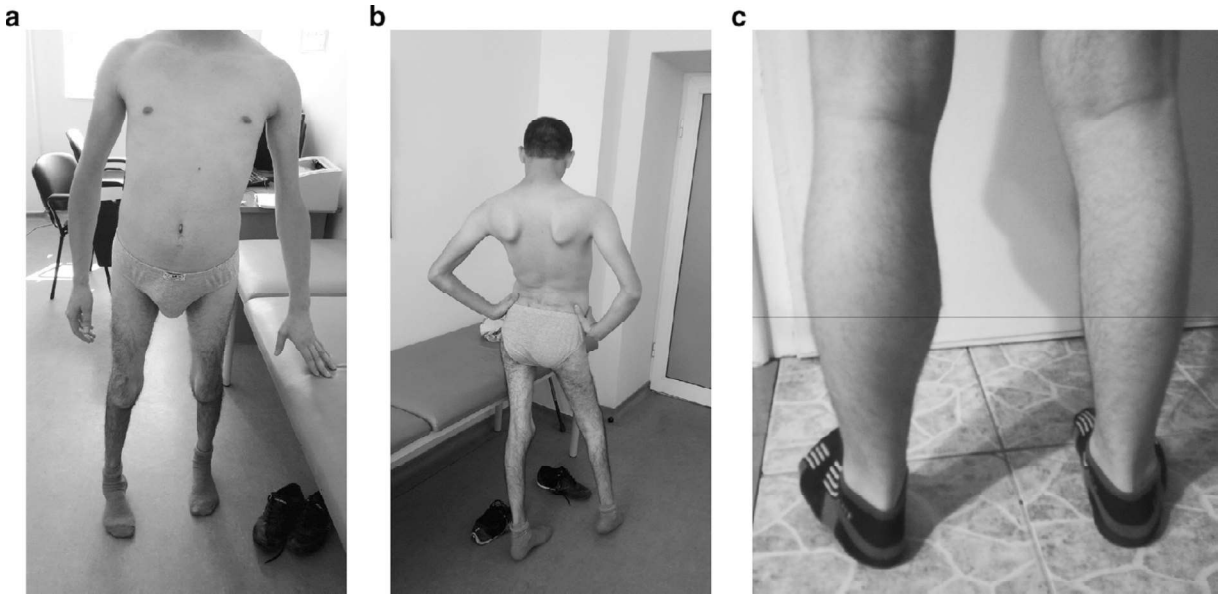
Клиничните данни на пациентите са представени в Таблица 1. Средната възраст на начало е 17,61 ± 5,05 години, вариращa между 4 и 25 години. Пациент № 11 е с най-ранно начало на проявите с контрактури на ахилесовите сухожилия и ходене на пръсти, изследван на 4 г. възраст със запазена мускулна сила към онзи момент. Първоначалните прояви при повечето пациенти (12/18) включват проксимална мускулна слабост в долните крайници с прогресираща трудност при изкачване на стълби и изправяне отседнало положение, последвани от затруднение при стъпване на пети. При четирима от засегнатите се наблюдават едновременно появила се проксимална и дистална слабост в долни крайници. Първоначално и по-тежко засегнати са mm. gluteus maximus, gluteus medius, аддукторите на бедрото и m. tibialis anterior. (Фиг. 2A и 2B). При пациент №13 като първи симптом е установена значителна разлика в диаметъра на лявата и дясната подбедрица. (Фиг. 2C). Петима от засегнатите съобщават за първоначално появила се асиметрична слабост в двата крака. Проксималните мускули на горните крайници се ангажират 5-9 години след началото на заболяването. Криловидни лопатки и лумбалната хиперлордоза се развиват късно в хода на заболяването. Сколиоза е наблюдавана при един пациент (№17) 9 години преди появата на мускулна слабост. Контрактури на глезените и хипертрофия на прасците има при 16 от 18 пациента. Екстраокуларните и лицевите мускули не са засегнати. В хода на проучването 5 пациенти са загубили самостоятелна походка, което настъпва през четвъртото десетилетие средно на възраст 35,4 ± 2,60 години, с вариация между 34 и 40 години.



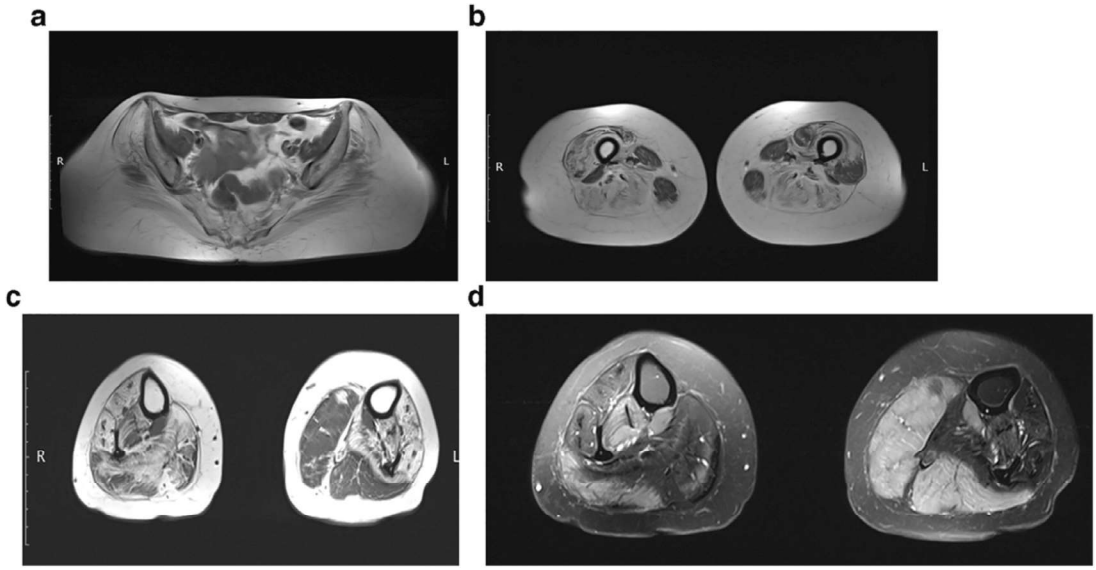
Фигура 1.Родословия на фамилните случаи с ПКМД 2G.

Таблица 1. Клинични данни на пациентите с ПКМД 2G, хомозиготни по мутация p.Trp25X в *TCAP* гена.

Пациент N	Пол	Възраст на начало (години)	Възраст на първоначално засягане	Начални симптоми	Възраст на загуба на самостоятелна походка	Мануално мускулно тестуване (MRC скала)			КК (U/l)	FVC %	ЕхоКГ промени/ ФИ (%)	ЕКГ
						m.tibialis ant.	m. triceps surae	Проксимални мускули на долен крайник				
Фамилни случаи												
1	М	10	25	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	2+/5	3/5	710	108	61	Норма
2	Ж	23	26	Трудно изкачване на стълбии слабост при дорзална флексия на стъпалото	NA	2+/5	5/5	4/5	1421	73	70	Норма
3	М	14	61	Трудно изкачване на стълби	34	0/5	0/5	1/5	NA	NA	NA	NA
4	М	16	39	Трудно изкачване на стълбии слабост при дорзална флексия на стъпалото	40	0/5	0/5	1/5	NA	NA	NA	NA
5	М	16	51	Трудно изкачване на стълби	35	0/5	0/5	2/5	378	NA	NA	NA
6	М	17	61	Трудно изкачване на стълбии слабост при дорзална флексия на стъпалото	34	0/5	0/5	1/5	NA	NA	NA	NA
7	М	19	31	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	5/5	3/5	1487	93	75	Норма
8	Ж	18	24	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	4/5	3/5	892	NA	NA	NA
9	М	20	22	Трудно изкачване на стълбии слабост при дорзална флексия на стъпалото	NA	3/5	5/5	4/5	976	NA	61	Норма
10	Ж	25	34	Трудно изкачване на стълби	NA	0/5	1/5	3+/5	477	87	67	Норма
Спорадични случаи:												
11.	М	4	18	Контрактури на глезена, ходене на пръсти	NA	3/5	4/5	4-/5	330	59	67	Норма
12	Ж	16	17	Трудно изкачване на стълби	NA	5/5	4+/5	4/5	922	86	65	Норма
13	Ж	16	17	Асиметрия с хипертрофия на дясна подбедрица	NA	3+/5	4/5	4+/5	702	70	68	Норма
13	Ж	20	23	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	4+/5	4/5	5290	99	76	Норма
14	М	18	26	Трудно изкачване на стълби	NA	3/5	5/5	3/5	1281	92	68	Норма
15	М	18	30	Трудно изкачване на стълби	34	0/5	0/5	2/5	NA	NA	NA	NA
16	М	20	23	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	4+/5	4/5	5290	99	76	Норма
17	Ж	23	24	Трудно изкачване на стълби	NA	4/5	5/5	4/5	479	59	70	Норма
18	Ж	24	29	Трудно изкачване на стълби	NA	2/5	3/5	4/5	343	93	65	Норма



Фигура 2. 2A.Клиничен фенотип на пациент 1 на 25 г.в., хомозигот за c.75G > A, p.Trp25X.2A. Хипотрофии на бедрените мускули, m. tibialisanterior, двустранен пес еквиноварус, по-изразен в дясно. 2B. Криловидни лопатки. хипертрофия на подбедриците. 2C. Асиметрия между лява и дясна подбедрица при пациент 13с разлика в диаметрите от 3 см.



Фигура 3. МРТ на мускули на тазов пояс и долнокрайници на пациент № 10 (Ж), на 39 г.в. 3A. T1 аксиален срез на ниво бедра – тежка атрофия на mm. glutei minimi, medii, maximi и mm piriformi, среднотежка строфия на m. Ileopsoas. 3B. T1 аксиален срез на ниво на двете бедра – Mercuri score 4 – краен етап на засягане на предните и задните отдели. Мускулите са заменени със съединителна и мастна тъкан. Mm. vastus medialis и lateralіна левия крак са по-малко засегнати. Относително запазване на m. sartorius и gracillis и късата глава на m. biceps femoris 3C. Всички мускули с изключение на m. flexor digitorum longus в дясно са сизразенамастна дегенерация. В лява подбедрица е налице тежка фибро-мастна замяна на антеролатералния отдел um. soleus, а в средната глава на m. gastrocnemius се наблюдават ранни фибромастни промени. 3D. Fat Sat на двата долни крака - миоедем на m. tibialis posterior, латерална глава на двата mm. gastrocnemii и медиалната глава на левия m. gastrocnemius.

2.3. Мускулно изобразяване, NCS и хистопатология

Данните от МРТ изследването на тазовия пояс и долни крайници на двамата пациенти, на възраст 35 (№7) и 39 г. в (№10) следва един и същ ход на засягането с леки различия в тежестта, вероятно свързани с пол, възраст и етап на заболяването. В тазовата област се отчитат тежки дегенеративни изменения със замяна на мускулната с мастна тъкан и фиброза двустранно в задната част, включващо ангажиране на mm. glutei minimi, medii, maximi и mm. piriformi (Фиг. 3A). И при двамата пациенти най-тежките промени са в предната и задната група мускули на бедрата (Фиг. 3B). В областта на подбедриците е налице ляво-дясна асиметрия с по-тежко засягане в дясно (Фиг. 3C, 3D).

ЕМГ изследването демонстрира миогенни промени с нискоамплитудни акционни потенциали, без данни за засягане на периферни нерви.

Мускулна биопсия, взета от m. quadriceps femoris, демонстрира умерена замяна на мускулната с мастна и съединителна тъкан, вариация в размера на мускулните влакна и централно разположени ядра. При единични влакна са налице вакуоли и немалинови пръчки. Рядко са наблюдавани некроза и фагоцитоза.

Имунохистохимичните изследвания показват нормална реакция за трите дистрофинови епитопасаркогликани (алфа, бета, гама, делта), дезмин, кавеолин, дисферлин и емерин. Western blot анализът, извършен с 20 kDa моноклонално антитело срещу TCAP показва пълно отсъствие на протеина при пациент № 9.

2.4. Сърдечно и дихателно засягане

Средната сърдечна честота на пациентите е 79 ± 6 удара в минута, средното систолно кръвно налягане - 118 ± 8 mmHg и средното диастолно - 79 ± 5 mmHg. Не са регистрирани ритъмни и проводни нарушения на ЕКГ. Ехокардиографията показва нормална систолна функция със средна фракция на изтласкване 67,75 ± 4,65%. Параметрите на диастолната функция също са в референтни граници. Няма данни за левокамерна хипертрофия. Дихателната функция е запазена при повечето пациенти. При четирима от засегнатите с възраст 17, 18, 18 и 24г. (№ 2, № 3, № 13, № 17), се наблюдава леко изразена рестриктивна дихателна слабост. Стойностите на СК са повишени 2 до 25 пъти над горната граница на нормата.

3. Обсъждане

Настоящото изследване на българо-мохамедански семейства представя описана хомозиготна мутация c.75G>A, p.Trp25X в TCAP гена, установена за първи път при молдовски пациент, също в хомозиготно състояние (13). Това е втората по големина група от хомозиготни пациенти с ПКМД 2G, идентифицирана досега (6, 9). Мутацията p.Trp25X в екзон 1 на TCAP гена е безсмислена, като по този начин води до фенотип на пояс-крайник мускулна дистрофия със запазени сърдечни и респираторни функции (11). В района на гр. Смолян и гр. Рудозем степента на носителство на p.Trp25X е доста висока - 2% (2/100), вероятно поради кумулативните ефекти на историческата ендогамия в това затворено религиозно малцинство.

ПКМД 2G се проявява във второто-третото десетилетие от живота (3, 9, 10, 11, 16, 17). В нашата група от пациенти, клиничното начало е предимно във втората

декада. При един пациент (№11) се наблюдава по-ранно начало в първото десетилетие с контрактури на ахилесовите сухожилия, последвано от пояс-крайник тип мускулна слабост, развиваща се в период от 10 години. Досега подобни случаи с начало в първо десетилетие при пациенти с ПКМД2G (5, 10, 14) и с вродена мускулна дистрофия са описвани сравнително рядко. Мускулното засягане при нашите пациенти следва досега описания ход на заболяването (1.-5.) с начална и тежка проксимална мускулна слабост в долни крайници, последвана или придружена от слабост в m. tibialis anterior и по-късно засягане на мускулите в горните крайници. Псевдохипертрофия на подбедриците, криловидни лопатки и контрактури в глезените се наблюдават при някои пациенти. Клиничното протичане и тежестта на заболяването представят интер и интра-фамилна вариабилност. Асиметрията между левия и десния крак по отношение на мускулния диаметър, първоначално проявилата се мускулна слабост и характерната находка от МРТ са често срещана особеност в нашата ПКМД 2G група, наблюдавана при повече от 20% от засегнатите. Тази особеност рядко се наблюдава в предишни описания (2). Промените в МРТ изследването на мускулите при пациентите е аналогично на описаните досега случаи (2, 5, 12). При всички пациенти се установяват симетрични тежки фибро-мастни промени в задния отдел на тазовия пояс, докато предния отдел е по-запазен. Мускулите в трите отделения на бедрото и m.tibialis anterior са по-тежко засегнати, докато m. sartorius и gracilis и късата глава на m.biceps femoris остават относително съхранени. Този патерн на мускулно засягане кореспондира с характеристиката на мускулната слабост при ПКМД2G. Броят на докладваните досега мускулни промени, установени с КТ и МРТ при пациенти с ПКМД 2G е ограничен и са необходими по-задълбочени изследвания.

В заключение, въпреки че се счита за рядко срещана в световен мащаб, ПКМД 2G е често срещана форма сред българо-мохамеданите, която трябва да се има предвид при диагностицирането на такива пациенти. Високата честота на носителствона мутацията c.75G>A, p.Trp25X в *TCAP* гена в тази група налага създаването на скринингова програма за носителство сред това религиозно малцинство, за да се предотвратят нови случаи. Хомозиготността на c.75G>A, p.Trp25X мутацията е свързана с хомогенно клинично протичане. При някои случаи е установено асиметрично мускулно ангажиране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bos, J. M., Poley, R. N., Ny, M., Tester, D., J., Xu, X., Vatta, M. et al. Genotype- phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin. Mol Genet Metab 2006, 88, 78–85.
2. Cotta, A., Paim, J.F., da-Cunha-Junior, A.L., Neto, R.X., Nunes, S.V., Navarro, M.M. et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2G with myopathic-neurogenic motor unit potentials and a novel muscle image pattern. BMC Clin Pathol 2014, 14, 41.
3. De Fuenmayor-Fernández de la Hoz, C.P., Hernández-Laín, A., Olivé, M., Fernández-Marmiesse, A., Domínguez-González, C. Novel mutation in TCAP manifesting with asymmetric calves and early-onset joint retractions. Neuromuscul Disord 2016, 26, 11, 749–53.
4. Ferreiro, A., Mezmezian, M., Olivé, M., Herlicoviez, D., Fardeau, M., Richard, P. et al. Telethonin-deficiency initially presenting as a congenital muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2011, 21, 6, 433–8.
5. Francis, A., Sunitha, B., Vinodh, K., Polavarapu, K., Katkam, S.K., Modi, S. et al. Novel TCAP mutation c.32C>A causing limb girdle muscular dystrophy 2G. PLoS ONE 2014, 9.
6. Hayashi, T., Arimura, T., Itoh- Satoh, M., Ueda, K., Hohda, S., Inagaki, N. et al. Tcap gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004, 44, 21, 92–201.
7. Ikenberg, E., Karin, I., Ertl- Wagner, B., Abicht, A., Buls,t S., Sabine, K. et al. Rare diagnosis of telethoninopathy (LGMD 2G) in a Turkish patient. Neuromuscul Disord 2017, 27, 9, 856–60.
8. Knöll, R., Hoshijima, M., Hoffman, H.M., Person, V., Lorenzen-Schmidt, I., Bang, M.L. et al. The cardiac mechanical stretch sensor machinery involves a Z disc complex that is defective in a subset of human dilated cardiomyopathy. Cell 2002, 111, 943–55.
9. Moreira, E. S., Vainzof, M., Marie ,S.K., Sertié, A.L., Zatz, M., Pas-sos-Bueno, M.R. The seventh form of autosomal recessivelimb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11–12. Am J Hum Genet 1997, 61, 151–9.
10. Moreira, E.S., Wiltshire, T.J., Faulkner, G., Nilforoushan, A., Vainzof, M., Suzuki, O.T, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2G is caused by mutations in the gene encoding the sarcomeric protein-telethonin. NatGenet 2000, 24, 163–6.
11. Mason, P., Bayol, S., Loughna, P.T. The novel sarcomeric protein telethonin exhibitsdevelopmental and functional regulation. Biochem Biophys Res Commun 1999, 257, 699–703.
12. Negrao, L., Matos, A., Geraldo, A., Rebelo, O. Limb-girdle muscu-lardys- trophy in a Portuguese patient caused by a mutation in the telethonin gene. Acta Myol 2010, 29, 21–4.
13. Olivé, M., Shatunov, A., Gonzalez, L., Carmona, O., Moreno, D., Quereda, L.G. et al. Transcription-terminating mutation in telethonin causing autosomal recessive muscular dystrophy type 2G in a European patient. Neuromus- cul Disord 2008, 18, 12, 929–33.
14. Paim, J.F., Cotta, A., Vargas, A.P., Navarro, M.M., Valicek, J., Carvalho, E. et al. Muscle phenotypic variability in limb girdle muscular dystrophy 2G. J Mol Neurosci 2013, 50, 2, 339–44.
15. Todorova, A., Ashikov, A., Beltchev,a O., Tournev, I., Kremensky, I. C283Y mutation and other C-terminal nucleotide changes in the g-sarcoglycan gene in the Bulgarian Gypsy population. Hum Mutat 1999, 14, 40–4.
16. Valle, G., Faulkner, G., De Antoni, A., Pacchioni, B., Pallavicini, A., Pan-dolfo, D. et al. Telethonin, a novel sarcomeric protein of heart and skeletal muscle. FEBS Lett 1997, 415, 163–8.
17. Vainzof, M., Moreira, E.S., Suzuki, O.T., Faulkner, G., Valle, G., Beggs, A.H. et al. Telethonin protein expression inneuromuscular disorders. Biochim Biophys Acta 2002, 1588, 33–40.

Адрес за кореспонденция:
Д-р А.Танева,
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска”,
София, ул. Г. Софийски 1,
e-mail: anitaneva@gmail.com