

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 22 / БРОЙ 2
ОКТОМВРИ, 2021

VOLUME 22 / NUMBER 2
OCTOBER, 2021

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

- КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ
И. Антова, Д. Тасков, Н. Топалов, И. Миланов 44
- ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – КЛАСИФИКАЦИЯ, ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С ВИСОКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА
Т. Ангелов, Т. Чамова, И. Търнев 49
- АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА И КАНДИДАТ-ГЕНИ
Т. Ангелов, Т. Чамова, И. Търнев 56
- ПРИЛОЖИМИ ТЕХНИКИ И ПОКАЗАТЕЛИ НА ДИАГНОСТИЧНАТА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ В КОГНИТИВНАТА НЕВРОНАУКА
К. Чомпалов, К. Бахчеванов, П. Атанасова 63

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- МОЗЪЧНА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА ПРИ ДЕЦА
Е. Родопска, В. Божинова, И. Александрова, А. Асенова, В. Томов, Г. Кесиков, Н. Топалов 68
- АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА МОТОРНА И СЕТИВНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ МУТАЦИЯ В *SH3TC2* ГЕНА
К. Кастрева, Т. Чамова, А. Йорданова, И. Търнев 73

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

- СИНДРОМ НА ГИЛЕН-БАРЕ В УСЛОВИЯТА НА КОВИД-19. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
Н. Семерджиева, Д. Атанасова, Д. Тасков, И. Антова, М. Миланова 76
- МИЕЛИНОЛИЗИ И РАБДОМИОЛИЗИ У ДЕТЕ С ТЕЖКА ХИПЕРНАТРИЕМИЯ
М. Колева, В. Божинова, Н. Топалов, Е. Славкова, А. Асенова 79

ИНФОРМАЦИИ

- IN MEMORIAM
Проф. Радослав Райчев 1927-2021 84
- НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ MEDICRON
2-5 декември 2021, Гранд хотел Пловдив 85

CONTENT

REVIEWS

- COMPUTED TOMOGRAPHIC PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE
I. Antova, D. Taskov, N. Topalov, I. Milanov 44
- GENETIC FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – CLASSIFICATION AND GENOTYPE-GENETIC FORMS WITH HIGH EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY
T. Angelov, T. Chamova, I. Tournev 49
- AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – GENETIC FORMS WITH LOW EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY AND CANDIDATE GENES
T. Angelov, T. Chamova, I. Tournev 56
- APPLICABLE TECHNIQUES AND INDICATORS OF DIAGNOSTIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN COGNITIVE NEUROSCIENCE
K. Chompalov, K. Bahchevanov, P. Atanasova 63

ORIGINAL PAPERS

- CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN – CASE PRESENTATION
E. Rodopska, V. Bojinova, I. Aleksandrova, A. Asenova, V. Tomov, G. Kesikov, N. Topalov 68
- AUTOSOMAL RECESSIVE HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE *SH3TC2* GENE
K. Kastreva, T. Chamova, A. Jordanova, I. Tournev 73

CASE REPORT

- GUILLAIN-BARRE SYNDROME DURING COVID-19 PANDEMIC. CASE REPORTS
N. Semerdjieva, D. Atanasova, D. Taskov, I. Antova, M. Milanova 76
- MYELINOLYSIS AND RHABDOMYOLYSIS IN A CHILD WITH SEVERE HYPERNATREMIA
M. Koleva, V. Bojinova, N. Topalov, E. Slavkova, A. Asenova 79

INFORMATION

- IN MEMORIAM
Prof. Radoslav Raychev 1927-2021 84
- NATIONAL CONFERENCE MEDICRON
December 2-5, 2021, Grand Hotel Plovdiv 85



Съвременните
медицински знания,
технологии и данни ни дават
огромно обещание: да се
осигури точното лечение
за точния пациент в точното
време. Ние ще продължим
да работим заедно с всички,
които споделят нашата мисия,
за да превърнем това в
реалност за пациентите по
целия свят.

Персонализираното
здравеопазване е
ВЪЗМОЖНО

www.roche.bg

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Дирк Дреслер	Хановер, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Фабио Антоначи	Павиа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов Пл.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Дановска М.	Плевен	Danovska M.	Pleven
Иванова С.	София	Ivanova S.	Sofia
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Кузманова Р.	София	Kuzmanova R.	Sofia
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Топалов Н.	София	Topalov N.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Черникова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

ЦЕЛИ И ОБХВАТ

Списание Българска Неврология е официалното списание на Българското дружество по неврология. Публикува обзорни и оригинални статии, кратки научни съобщения, клинични случаи и писма до редактора в областта на неврологията. Съдържанието обхваща целия клиничен спектър от заболявания на нервната система, с техните невропатологични, патофизиологични, диагностични и терапевтична, както и научно-изследователски аспекти.

Основни области на интерес на Българска Неврология включват мозъчно-съдови заболявания, травматични мозъчни увреждания, детска неврология, двигателни нарушения, множествена склероза, деменция, периферни мускулни и нервни разстройства, наследствени заболявания, епилепсия и т.н. Списанието има мултидисциплинарен подход и дава научна информация в различни медицински области – педиатрия, генетика, психиатрия и психология, неврохирургия, съдова хирургия, образна диагностика, електрофизиология и др.

Редакционната колегия включва известни български и световни учени в областта на неврологията и осигурява публикации с най-високо качество. За печат се приемат само непубликувани материали.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум”
ул. „Д-р Любен Русев” № 1
София 1113
e-mail: neurologybg@gmail.com

AIMS AND SCOPE

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It publishes reviews, original articles, short communications, case reports, letters to the editor in neurology and related areas. The journal covers the all clinical spectrum of the nervous system diseases, their neuropathological, pathophysiological, diagnostic, neurophysiological, neuroimaging, neurogenetic, therapeutic, as well as research basis.

Core areas of interest Bulgarian Neurology include stroke, traumatic brain injury, child neurology, movement disorders, multiple sclerosis, dementia, peripheral muscle and nerve disorders, epilepsy, etc. The journal has multidisciplinary approach and gives scientific information in a variety of medical fields – pediatrics, psychiatry and psychology, neurosurgery, genetics, vascular surgery, electrophysiology, etc.

The editor board is international and provides the high quality of the publications. Only unpublished materials are accepted.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of Bulgarian Neurology
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc
University Hospital „St. Naum”
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: neurologybg@gmail.com

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и се издава 3 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

- Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер – А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

- Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

- Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и местоработата, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

- Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

- Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подредят по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

- Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгата, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

- Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местонаиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epilepticsyndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

- Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местонаиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г. Примери:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It is published 3 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

- Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

- Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

- Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

- Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

- Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

- Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

- Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

- The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

- An abstract in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

- The tables should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

- The illustrations (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

- Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

- References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

- Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus), (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

- Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

- References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

- Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic. Examples:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Българското Дружество по Неврология издава списание Българска Неврология три пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията. Приемат се само непубликувани материали. В списанието се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Етични принципи на Българска Неврология

Българска Неврология избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния ѝ вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Българска Неврология, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Ethical principles of Bulgarian Neurology

Bulgarian Neurology selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

See also Instructions for authors.

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitutes scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings, which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest, which should be disclosed, include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interests should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Bulgarian Neurology to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Българска Неврология се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Българска Неврология.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам.-редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам.-редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Bulgarian Neurology seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Bulgarian Neurology requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ <i>И. Антова, Д. Тасков, Н. Топалов, И. Миланов</i>	44
ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – КЛАСИФИКАЦИЯ, ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С ВИСОКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА <i>Т. Ангелов, Т. Чамова, И. Търнев</i>	49
АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА И КАНДИДАТ-ГЕНИ <i>Т. Ангелов, Т. Чамова, И. Търнев</i>	56
ПРИЛОЖИМИ ТЕХНИКИ И ПОКАЗАТЕЛИ НА ДИАГНОСТИЧНАТА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ В КОГНИТИВНАТА НЕВРОНАУКА <i>К. Чомпалов, К. Бахчеванов, П. Атанасова</i>	63

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

МОЗЪЧНА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА ПРИ ДЕЦА <i>Е. Родопска, В. Божинова, И. Александрова, А. Асенова, В. Томов, Г. Кесиков, Н. Топалов</i>	68
АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА МОТОРНА И СЕТИВНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ МУТАЦИЯ В <i>SH3TC2</i> ГЕНА <i>К. Кастрева, Т. Чамова, А. Йорданова, И. Търнев</i>	73

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СИНДРОМ НА ГИЛЕН-БАРЕ В УСЛОВИЯТА НА КОВИД-19. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ <i>Н. Семерджиева, Д. Атанасова, Д. Тасков, И. Антова, М. Миланова</i>	76
МИЕЛИНОЛИЗА И РАБДОМИОЛИЗА У ДЕТЕ С ТЕЖКА ХИПЕРНАТРИЕМИЯ <i>М. Колева, В. Божинова, Н. Топалов, Е. Славкова, А. Асенова</i>	79

ИНФОРМАЦИИ

IN MEMORIAM Проф. Радослав Райчев 1927-2021	84
МЕДИКРОН	85

REVIEWS

COMPUTED TOMOGRAPHIC PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE <i>I. Antova, D. Taskov, N. Topalov, I. Milanov</i>	44
GENETIC FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – CLASSIFICATION AND GENOTYPE- GENETIC FORMS WITH HIGH EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY <i>T. Angelov, T. Chamova, I. Tournev</i>	49
AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – GENETIC FORMS WITH LOW EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY AND CANDIDATE GENES <i>T. Angelov, T. Chamova, I. Tournev</i>	56
APPLICABLE TECHNIQUES AND INDICATORS OF DIAGNOSTIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN COGNITIVE NEUROSCIENCE <i>K. Chompalov, K. Bahchevanov, P. Atanasova</i>	63

ORIGINAL PAPERS

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN – CASE PRESENTATION <i>E. Rodopska, V. Bojinova, I. Aleksandrova, A. Asenova, V. Tomov, G. Kesikov, N. Topalov</i>	68
AUTOSOMAL RECESSIVE HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE <i>SH3TC2</i> GENE <i>K. Kastreva, T. Chamova, A. Jordanova, I. Tournev</i>	73

CASE REPORT

GUILLAIN-BARRE SYNDROME DURING COVID-19 PANDEMIC. CASE REPORTS <i>N. Semerdjieva, D. Atanasova, D. Taskov, I. Antova, M. Milanova</i>	76
MYELINOLYSIS AND RHABDOMYOLYSIS IN A CHILD WITH SEVERE HYPERNATREMIA <i>M. Koleva, V. Bojinova, N. Topalov, E. Slavkova, A. Asenova</i>	79

INFORMATION

IN MEMORIAM Prof. Radoslav Raychev 1927-2021	84
MEDICRON	85

КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ

И. Антова¹, Д. Тасков¹, Н. Топалов^{1,2}, И. Миланов^{1,2}

¹ МБАЛНП „Св. Наум“ – София

² Катедра Нервни болести, МУ – София

COMPUTED TOMOGRAPHIC PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

I. Antova¹, D. Taskov¹, N. Topalov^{1,2}, I. Milanov^{1,2}

¹ University Hospital for Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Spontaneous intracerebral hemorrhages account for 10-30% of all strokes and are characterized by high mortality and severe disability. The outcome in patients with this type of stroke depends on the clinical and imaging findings. Non-contrast computed tomography, which is considered a standard diagnostic technique for detection of intracerebral hemorrhage, can determine location, volume, presence of edema, intraventricular hemorrhagic invasion and haematoma expansion. In addition to reliable diagnosis, recent studies have reported specific CT markers that may be predictors of disease progression and eventual outcome. Certain features in the shape of the haemorrhage – the „island sign“, the „satellite sign“ and/or the change in the density characteristic of the haematoma – the „black hole sign“, the „swirl sign“, the „blend sign“, as well as the level of sedimentation and subarachnoid extension may be signs of impending extension of the intracerebral haemorrhage and consequently a severe clinical prognosis.

KEY WORDS: computed tomography, outcome predictors, spontaneous intracerebral hemorrhage

РЕЗЮМЕ

Спонтанните интрацеребрални хеморагии представляват 10-30% от всички мозъчни инсулти и се характеризират с висока смъртност и тежка инвалидизация при преживелите. Изходът при пациенти с този вид инсулт зависи от клиничната и образната находка. Чрез нативна компютърна томография, която се счита за стандартна образна методика за диагностициране на хеморагичен инсулт, може да се установи също така локализацията, обема, наличието на оток, пробив във вентрикулите, както и нарастването на хематома. Освен за надеждна диагностика, скорошни проучвания съобщават специфични компютър-томографски маркери, които могат да бъдат предиктори за развитието и евентуалния изход от заболяването. Някои особености във формата на кръвоизлива – „островен знак“, „сателитен знак“ и/или промяната в плътностната характеристика на хематома – „знакът на черната дупка“, „знакът на завихряне“, „смесен знак“, както и нивото на седиментация и субарахноидално разрастване могат да бъдат белези

за предстоящо разширяване на интрацеребралната хеморагия и съответно тежка клинична прогноза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: компютърна томография, прогностични белези, спонтанна интрацеребрална хеморагия

ВЪВЕДЕНИЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия (СИХ) представлява изтичане на кръв в мозъчния паренхим. Това е едно от най-трудно овладяемите състояния в спешната неврология, особено при случаите с продължаващо нарастване на хематома – хеморагия в развитие (24).

Кръвоизливите могат да се класифицират като първични (80% - 85%) и вторични (15% - 20%). Над 50% от първичните интрацеребрални кръвоизливи се дължат на артериална хипертония, а около 30% могат да се свържат с церебрална амилоидна ангиопатия. Причини за вторичните интрацеребрални кръвоизливи могат да бъдат вторично хеморагично инфарциране при исхемичен мозъчен инсулт, съдови малформации (аневризми, AV-малформации, каверноми, венозни ангиоми), коагулопатии (наследствени, придобити, вследствие на употреба на антикоагуланти и антиагреганти), неоплазми, травми, васкулити, венозни тромбози на синусите, злоупотреба с наркотични вещества (17).

Прогнозата при СИХ зависи от тежестта на клиничната картина, времето за поставяне на диагнозата и започване на лечението. Рисковите фактори се делят на немодифицируеми – възраст, етнос, пол, съдови аномалии и неоплазми и модифицируеми – артериална хипертония, коагулопатия, прием на алкохол и злоупотреба с наркотични вещества (1).

Патоморфологично СИХ може да бъде подразделена на следните ключови зони: 1. първоначален хеморагичен инсулт, 2. разширяване на хематома и 3. генерализиран мозъчен оток (5). Първоначалният кръвоизлив е резултат от руптура на атеросклеротично променен съд в мозъка, като по-късно екстравазацията на кръвта води до локализиран оток. Впоследствие състоянието може да прогресира до разширяване на хематома и отока, което определя прогнозата. Продължителното кръвене води до прогресивно натрупване на екстравазат в мозъчната тъкан и вторично механично притискане, водещо до разкъсване на периферни съдове (4). Повишава се вътречерепното налягане, което може да доведе до дислокация на мозъчните структури и вклиняване (1, 14).

Компютърната томография (КТ) се използва рутинно за изобразяване на хеморагичния инсулт поради достъпността на метода, краткотрайността на изследването и високата му чувствителност за откриване на интрацеребрална хеморагия (25).

За определяне на характеристиките на СИХ се използват

следните параметри - обем, локализация, наличие на перихематомен оток, разширение на субарахноидното пространство, формата и промяната в плътността на съсирека.

Обем на спонтанната интрацеребрална хеморагия

КТ позволява количествено да се определи обема на хематома и да се следи точно еволюцията на кръвоизлива. Обемът на СИХ може да се изчисли с помощта на метода ABC/2, където А е най-големият диаметър на кръвоизлива. В е перпендикулярният диаметър спрямо А, а С е приблизителният брой КТ срезове на които се наблюдава кръвоизлива, умножен по дебелината на срезовете (17). В проучване на 30-дневната смъртност въз основа на обема на кръвоизлива, Broderick и съавтори установяват, че обем при интрацеребрална хеморагия $<30 \text{ cm}^3$ показва следните 30-дневни нива на смъртност: за кръвоизлив в малкия мозък – 57%, за дълбоки кръвоизливи – 23% и за лобарни кръвоизливи – 7%. При обеми между 30 и 59 cm^3 са установени следните нива: за кръвоизлив в малкия мозък – 75%, за дълбоки кръвоизливи – 64%, за лобарни кръвоизливи – 60% и за понтинни – 100%. При интрацеребрална хеморагия $> 60 \text{ cm}^3$ са определени следните нива: за дълбоки кръвоизливи – 93% и за лобарни кръвоизливи – 71% (няма толкова големи малкомозъчни или понтинни кръвоизливи в изследваната популация). От тези констатации се вижда, че с увеличаването на обема на кръвоизлива, 30-дневната смъртност при пациентите е значително по-лоша ($p < 0,0001$), което показва силна прогностична стойност на обема на кръвоизлива за крайния изход от заболяването (5).

Локализация на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Дълбоките кръвоизливи включват тези в базалните ганглии, таламуса, вътрешната капсула. Лобарните кръвоизливи, обикновено вследствие на амилоидна ангиопатия, са локализиращи в кората и подкоровото бяло вещество. Рискът от рецидив на интрацеребралната хеморагия е по-висок в случаите, свързани с амилоидна ангиопатия (10-20% годишно) в сравнение със случаите, свързани с хипертония ($<2\%$ годишно, ако артериалната хипертония е добре контролирана) (22). Независимо от обема си, малкомозъчните и стволите кръвоизливи са с най-висока предикторна стойност за 30-дневната смъртност, като се има предвид ограниченото пространство в задна черепна ямка и по-високият риск от вклиняване (1).

Спонтанна интрацеребрална хеморагия с пробив във вентрикулната система

СИХ с пробив във вентрикулите се наблюдава при около 45% от пациентите. Тъй като кръвта изпълва вентрикулната система, в цереброспиналната течност могат да се образуват съсиреци, което води до запушване на ликворните пътища и съответно до обструктивна хидроцефалия и генерализиран оток (36). При пациенти, постъпили по-рано от 3 часа след появата на симптомите, пробив във вентрикулите се наблюдава в 31-48%, а при 20% от пациентите той може да бъде открит при последващи образни изследвания (16, 28). Това е следствие от разширяване на хематома, оказващ натиск върху ликворната система. Анатомичното местоположение на интрацеребралния хематом е важен определящ фактор за вероятността от пробив във вентрикулите. Хематомите, в таламуса

или опашатото ядро, по-често се разпространяват във вентрикулната система поради по-близкото им разположение до нея (6). Hallevi и съавтори изчисляват за всяка анатомична локализация обема, под който този вид усложнение е много малко вероятно. Ако обемът на СИХ расте над този диапазон, засягането на вентрикулната система е много вероятно. Този диапазон е много тесен за хематоми, разположени в таламуса (7,0-12,7 ml) и моста (4,3-11,2 ml), но значително по-широк за лобарните хематоми (15,4-70,7 ml) (9). Това предполага, че ако пациент с таламичен или понтинен кръвоизлив без пробив във вентрикулите е постъпил рано след появата на симптомите или показва рентгенологични предиктори на активно кървене при провеждане на КТ, трябва да се обмисли по-късно повторно скениране поради голяма вероятност от последващ пробив във вентрикулната система (23, 31).

Вентрикулният кръвоизлив може да се разглежда като отделен хематом и понякога може да се наблюдава увеличение на обема му. Steiner и съавтори съобщават, че 12% от пациентите с първоначален пробив във вентрикулите са претърпели увеличение на обема на кръвта между изходното и последващото скениране. Това разширяване е свързано с по-висок изходен обем на първоначалния СИХ, повишено кръвно налягане и ранното провеждане на КТ (31). Разширяването на обема на вентрикулния кръвоизлив е лош прогностичен белег и може да доведе до запушване на ликворните пътища и хидроцефалия. Интравентрикуларното хеморагично разрастване е свързано както с ранно (<48 часа след началото), така и с късно (48 часа – 1 седмица след началото) неврологично влошаване (23, 31).

Перихематомен оток при спонтанна интрацеребрална хеморагия

Отокът може да се развие 1 час след настъпването на СИХ, да достигне максималния си растеж за 7 дни, да продължи седмици след това и е свързан с по-лоша прогноза. На КТ едемът е хиподензен спрямо околната тъкан (4, 18). Между 7-ми и 11-ти ден, обемът на перихематомния оток може да се удвои. Проучване, включващо 219 пациента, показва увеличението му от 32,6 на 63,7 ml. Авторите установили, че обемът на интрацеребралната хеморагия силно корелира с абсолютния обем на перихематомния оток ($p < 0,001$). Установено е, че увеличаването на абсолютния обем на едема е свързано с по-лош изход за пациента и по-висока смъртност (8). Етиологията е многофакторна и включва увреждане на кръвно-мозъчната бариера, лиза на червени кръвни клетки и натрупване на бели кръвни клетки, в допълнение към освобождаването на плазмени протеини, тромбин, хемоглобин, желязо, матрични металопропротеинази, интерлевкини и други възпалителни медиатори (15, 33).

Разрастване на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Експанзията на хематома се дефинира като увеличаване на неговия обем между първото образното изследване на пациента и по-късно проведен контролен КТ. Увеличението на хематома може да бъде представено като процент - например 33%, или като абсолютна стойност - например 6 или 12,5 ml (23). През последните години в специализираната литература се коментира значението на някои КТ предикторни белези за

предстоящо разрастване на интрацеребралния хематом.

Spot sign – „петнист знак” при КТ-ангиография

„Петнистият знак” при КТ-ангиография представлява екстравазация на контрастна материя в рамките на СИХ (Фиг. 1). Той се смята за надежден белег за прогнозиране на изхода на заболяването (3). Наскоро проведено многоцентрово проспективно проучване потвърди, че spot sign е свързан в голяма степен с ранно клинично влошаване и смъртност при пациенти със СИХ. Чувствителността на белега е 53%, а специфичността 88%. КТ-ангиография не може да бъде извършена при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. В сравнение с нативната КТ, КТ-ангиографията отнема повече време и не се използва широко за определяне на изхода при СИХ в световната практика (34).



Фиг. 1. „Spot sign” – „петнист знак” (23).

Характеристики свързани с особености във формата на спонтанната интрацеребрална хеморагия

СИХ с неправилна форма в ранната фаза на заболяването е свързана с повишен риск от разрастване на хематома (34).

Island sign – „островен знак” при нативна КТ

„Островният знак” за първи път е описан като предиктор на разрастване на хематома в проучване на 252 пациенти със СИХ (10). „Островният знак” се състои от ≥ 3 разпръснати

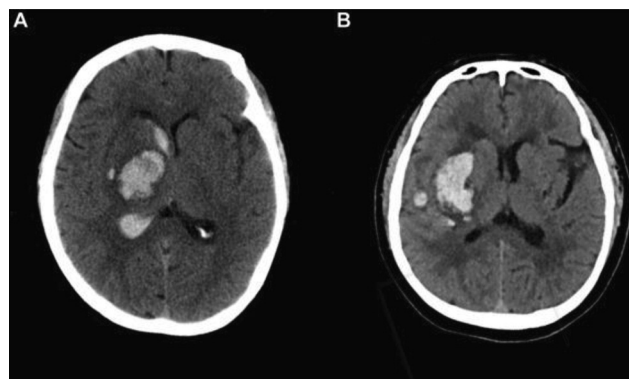


Фиг. 2. Island sign – „островен знак” (10).

малки овални или кръгли хематоми, всички отделени от основния или ≥ 4 малки подобни на мехурчета хематоми, някои или всички от които могат да бъдат свързани с основния (Фиг. 2). Авторите предполагат, че малките острови могат да са множество източници на кръвене поради нараняване на съседни артериоли. „Островният знак” се наблюдава при 44,7% от пациентите с разрастване на хематома и има висока специфичност – 98,2% (38, 39).

Sattelite sign – „сателитен знак” при нативна КТ

„Сателитният знак” представлява всеки малък кръвоизлив, който е напълно изолиран от основния хематом (Фиг. 3), като най-краткото разстояние между тях е с размери 1-20 mm (30). Чувствителността и специфичността на „сателитния знак” за прогнозиране на хеморагичното разрастване са съответно 54,0% и 94,0% (34). Кръвоизливът с неправилна форма също се счита за важен предиктор за лош изход, тъй като неравномерният ръб е по-вероятно да представлява прогресия на кръвенето (3, 4, 7). В допълнение, някои автори предполагат, че хематомите с неправилна форма могат да имат по-голям перихематомен оток (34).

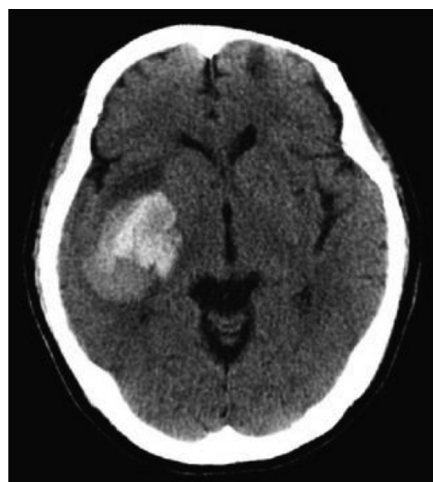


Фиг. 3. Sattelite sign – „сателитен знак” (30).

Особености свързани с промяна в плътностните характеристики на спонтанната интрацеребрална хеморагия

Blend Sign – „смесен знак” при нативна КТ

„Смесеният знак” се определя като област от смесени хиперинтензни и хипоинтензни области с ясни граници в кръ-



Фиг. 4. Blend sign – „смесен знак” (12).

воизлива (12) (Фиг. 4). Белегът е с добра специфичност (95,5%) като е свързан с лоша прогноза при пациенти със СИХ (10, 18). В литературните данни blend sign се свързва с прогресивно влошаване на неврологичната симптоматика (34). Предишни проучвания показват, че е надежден предиктор за разрастване на хематома (12, 13).

Black Hole Sign – „знакът на черната дупка” при нативна КТ

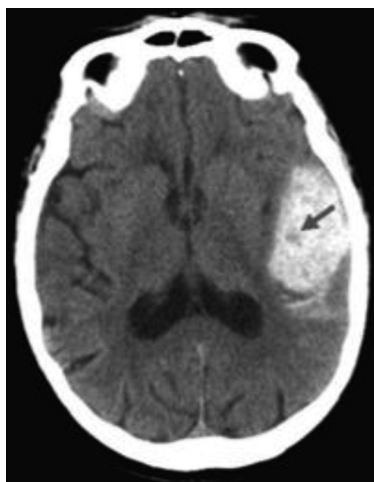
„Знакът на черната дупка” е друг специфичен маркер за изобразяване и предиктор за разрастване на СИХ (11). Белегът е описан като разлика от 28 Хъндсфийлдови единици (HU) между капсулирана относително хиподензна област и съседна хипердензна област на нативен КТ (37) (Фиг. 5). Знакът е независим белег за лоша прогноза (19). Мета-анализ на 5 проучвания (1495 пациенти), изследващи Black hole sign, заключават, че чувствителността и специфичността му са съответно 30% (20%-41%) и 91% (87%-94%) (19, 35, 40).



Фиг. 5. Black holl sign – „знакът на черната дупка” (11).

Swirl Sign – „знак на завихряне” при нативна КТ

„Знакът на завихряне” се дефинира като изо- или хиподензност в хипердензна област, която корелира с активен кръвоизлив (Фиг. 6). Някои проучвания показват, че Swirl sign при пациенти със СИХ е свързан с повишена смъртност през първия месец или по-лош резултат след 3 месеца (34). Често-



Фиг. 6. Swirl sign – „знак на завихряне” (21).

тата му в една проучена популация е 30% (29). Пациентите със Swirl sign са имали по-голям размер на първоначалния хематом, провели са КТ малко след настъпването на симптомите и са по-склонни да проявяват изместване на средната линия (21, 29).

Ниво на седиментация при спонтанна интрацеребрална хеморагия

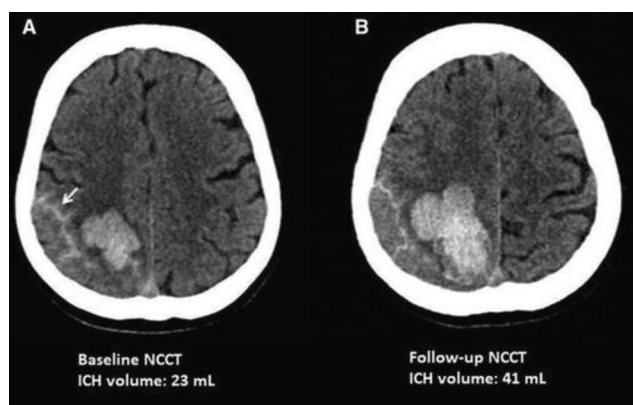
„Нивото на кръв/течност” или „нивото на седиментация” представлява границата между плазмата и седиментиралата кръв и се обозначава рентгенологично като наличие на хиподензна зона на КТ над и хипердензна под дискретна разделителна линия в областта на интрапаренхимния кръвоизлив (2) (Фиг. 7). Нивото на седиментация при нативния КТ се свързва с употребата на антикоагуланти и лобарно разположение на СИХ (32). Нивото седиментация също може да представлява екстравазация на кръвоизлива в предварително съществуващи кистозни кухини. (34). Едно скорошно проучване предполага, че нивото кръв/течност може да бъде важен маркер за разрастване на интрацеребралната хеморагия (32). Теоретично, плътността на хематома при нативния КТ може да показва различни етапи на кръвоизлива. Това би могло да се свърже с клиничната прогресия след появата на симптомите. Вариабилността в плътността на хематома е свързана с еволюцията на съсирека и седиментацията на клетъчните компоненти на плазмата. Образната находка се определя най-вече от съдържанието на хемоглобин. Богатата на белтъчини плазма е хиподензна на КТ в сравнение с околната тъкан в началната фаза на СИХ (27). Когато настъпи резорбция на съсирека, се появява относителна хипердензност. В резултат на това хетерогенността на плътността на хематома според някои автори може да се използва за прогнозиране на риска (26).



Фиг. 7. Blood-fluid level – „Ниво на седиментация” (2).

Субарахноидално разширяване при спонтанна интрацеребрална хеморагия

Скорошно проучване предлага субарахноидалното разширяване (САР) при СИХ, за специфичен предикторен маркер при провеждане на нативна КТ (20, 34). Установено е, че САР предсказва увеличаване на обема на лобарните хематоми. Отчетената честота на САР е около 25% и може да отразява наличието на крехки съдове в хематома и активно кървене около тях (27). (Фиг. 8).



Фиг.8. Subarachnoid extension – „Субарахноидно разширяване” (20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спонтанната интрацеребралната хеморагия е свързана с висока смъртност и тежка инвалидизация. Основен метод за диагностика на заболяването остава нативната КТ. Обемът, локализацията, наличието на перихематомен оток, субарахноидно разширяване, формата и промяната в плътностните характеристики на хематома, както и някои по-нови КТ белези биха могли да бъдат надеждни маркери за прогнозата и изхода на заболяването.

КНИГОПИС

1. Al-Mufti, F., Singh, T., El-Ghanem, M., Amuluru, K., Gandhi, C. Clinical and Radiographic Predictors of Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Interventional Neurology*, 2018, 7, 118-136.
2. Almarzouki, A., Wilson, D., Ambler, G., Shakeshaft, C., Cohen, H., et al. Sensitivity and specificity of blood-fluid levels for oral anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage. *Nature*, 2020, 15559
3. Barras, C., Tress, B., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P., et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*, 2009, 40, 4, 1325-1331.
4. Boulouis, G., Morotti, A., Brouwers, H., Charidimou, A., Jessel, M., Auriel, E., et al. Noncontrast computed tomography hypodensities predict poor outcome in intracerebral hemorrhage patients. *Stroke*, 2016, 47, 10, 2511-2516.
5. Broderick, J., Brott, T., Duldner, J., Tomsick, T., Huster, G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 1993, 24, 987-993.
6. Broessner, G., Beer, R., Lackner, P., Helbok, R., Fischer, M., Pfäusler, B., Rhorer, J., Kuppers-Tiedt, L., Schneider, D., Schmutzhard, E. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke*, 2009, 40, 657-665.
7. Delcourt, C., Zhang, S., Arima, H., Sato, S., Al-Shahi, R., Wang, X., et al. Significance of hematoma shape and density in intracerebral hemorrhage: the intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage trial study. *Stroke*, 2016, 45, 5, 1227-1232.
8. Gebel, J., Staykov, D., Wagner, I., Volbers, B., Hauer, E., Doerfler, A., Schwab, S., Bardutzky, J. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2011, 42, 2625-2629.
9. Halleivi, H., Albright, K., Aronowski, J., Barreto, A., Martin-Schild, S., Khaja, A., et al. Intraventricular hemorrhage: anatomic

relationships and clinical implications. *Neurology*, 2008, 70, 848-852.

10. Li, Q., Liu, Q., Yang, W., Wang, X., Zhao, L., et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2017, 48, 11, 3019-3025.
11. Li, Q., Zhang, G., Xiong, X., Wang, X., Yang, W., Li K., et al. Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2016, 47, 7, 1777-1781.
12. Li, Q., Zhang, G., Huang, Y., Dong, M., Lv, F., Wei, X., et al. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2015, 46, 8, 2119-2123.
13. Li, Q., Yang, W., Wang, X., Cao, D., Zhu, D., Lv, F., et al. Blend sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One*, 2017, 12, 8.
14. Leira, R., Davalos, A., Silva, Y., Gil-Peralta, A., Tejada, J., Garcia, M., Castillo, J. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*, 2004, 63, 461-467.
15. Levine, J., Snider, R., Finkelstein, D., Gurol, M., Chanderraj, R., Smith, E., Greenberg, S., Rosand, J. Early edema in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2007, 7, 58-63.
16. Maas, M., Nemeth, A., Rosenberg, N., Kosteva, A., Prabhakaran, S., Naidech, A. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2013, 80, 1295-1299.
17. Macellari, F., Paciaroni, M., Agnelli, G., Caso, V. Neuroimaging in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 2014, 45, 3, 903-908.
18. Morotti, A., Boulouis, G., Charidimou, A., Schwab, K., Kourkoulis, C., Anderson, C., et al. Integration of computed tomographic angiography spot sign and noncontrast computed tomographic hypodensities to predict hematoma expansion. *Stroke*, 2018, 49, 9, 2067-2073.
19. Morotti, A., Boulouis, G., Romero, J., Brouwers, H., Jessel, M., Vashkevich, A., et al. Blood pressure reduction and noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion. *Neurology*, 2017, 89, 6, 548-554.
20. Morotti, A., Poli, L., Leuci, E., Mazzacane, F., Costa, P., et al. Subarachnoid Extension Predicts Lobar Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke*, 2020, 51, 5, 1470-1476.
21. Ng, D., Churilov, L., Mitchell, P., Dowling, R., Yan, B. The CT swirl sign is associated with hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Am. J.*, 2018, 39, 2, 232-237.
22. O'Donnell, H., Rosand, J., Knudsen, K., Furie, K., Segal, A., Chiu, R., Ikeda, D., Greenberg, S. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 34, 2, 240-245.
23. Ovesen, C., Havsteen, I., Rosenbaum, S., Christensen, H. Prediction and observation of post-admission hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. *Frontiers in neurology*, 2014, 5, 186.
24. Rincon, F., Lyden, P., Mayer, S. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2013, 18, 45-53.
25. Rost, N., Smith, E., Chang, Y., Snider, R., Chanderraj, R., Schwab, K., FitzMaurice, E., Wendell, L., Goldstein, J., Greenberg, S., Rosand, J. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*, 2008, 39, 2304-2309.
26. Sato, S., Delcourt, C., Zhang, S., Arima, H., Heeley, E., Zheng, D., et al. Determinants and prognostic significance of hematoma sedimentation levels in acute intracerebral hemorrhage. *Cere-*

- brovasc. Dis., 2016, 41, 1, 80-86.
27. Schlunk, F., Greenberg, S. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion. *Transl. Stroke Res.*, 2015, 6, 4, 257-263.
 28. Schwarz, S., Häfner, K., Aschoff, A., Schwab, S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2000, 54, 354-361.
 29. Selariu, E., Zia, E., Brizzi, M., Abul-Kasim, K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol.*, 2012, 12, 109.
 30. Shimoda, Y., Ohtomo, S., Arai, H., Okada, K., Tominaga, T. Satellite sign: a poor outcome predictor in intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.*, 2017, 44, 3, 105-112.
 31. Steiner, T., Diringer, M., Schneider, D., Mayer, S., Begtrup, K., Broderick, J., et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*, 2006, 59, 767-773.
 32. Suzuki, R., Yamasaki, T., Koizumi, S., Nozaki, T., Hiratsuka, H., Sameshima, T., et al. Fluid-blood level and hematoma expansion in a cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hematoma. *Am. J. Case Rep.*, 2019, 20, 844-850.
 33. Tejima, E., Zhao, B., Tsuji, K., Rosell, A., van Leyen, K., Gonzalez, R., Montaner, J., Wang, X., Lo, E. Astrocytic induction of matrix metalloproteinase-9 and edema in brain hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, 27, 460-468.
 34. Xin-Ni, L., Deng, L., Yang, W., Wei, X., Li, Q. Computed Tomography Imaging Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2021, 21, 22.
 35. Xiong, X., Li, Q., Yang, W., Wei, X., Hu, X., Wang, X., et al. Comparison of Swirl Sign and Black Hole Sign in Predicting Early Hematoma Growth in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Med. Sci. Monit.*, 2018, 24, 567-573.
 36. Yadav, Y., Mukerji, G., Shenoy, R., Basoor, A., Jain, G., Nelson, A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol.*, 2007, 7, 1-3.
 37. Yu, Z., Zheng, J., Ma, L., Guo, R., Li, M., Wang, X., et al. The predictive accuracy of the black hole sign and the spot sign for hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol. Sci.*, 2017, 38, 9, 1591-1597.
 38. Zhang, F., Li, H., Qian, J., Zhang, S., Tao, C., You, C., et al. Island sign predicts long-term poor outcome and mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 120, 304-312.
 39. Zheng, J., Yu, Z., Wang, C., Li, M., Wang, X., You, C., et al. Evaluating the predictive value of island sign and spot sign for hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 117, 67-71.
 40. Zheng, J., Yu, Z., Guo, R., Li, H., You, C., Ma, L. Meta-analysis of predictive significance of the black hole sign for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg.*, 2018, 115, 711-716.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Изабел Антова

София, 1113, ул. „Любен Русев“ №1

МБАЛНП „Св. Наум“

Клиника за интензивно лечение на нервни болести

e-mail: izabelantova@gmail.bg

тел: +359 2 9702221

Correspondence address:

Dr. Isabel Antova

UMHATNP „St. Naum“

1, Louben Roussev Str.,

Sofia, 1113

e-mail: izabelantova@gmail.bg

tel: +359 2 9702221

ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – КЛАСИФИКАЦИЯ, ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С ВИСОКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА

Теодор Ангелов¹, Теодора Чамова¹, 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

GENETIC FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – CLASSIFICATION AND GENOTYPE-GENETIC FORMS WITH HIGH EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY

Teodor Angelov¹, Teodora Chamova¹, 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

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease with fatal outcome. To date, the association of mutations in 35 genes and 2 gene loci with the development of the disease has been proven. According to the observed clinical phenotype, the causative genes can be divided into two groups - leading to the development of pure ALS forms and ALS-plus syndromes. Mutations in four genes are indicated as major in the etiology of the genetic forms of ALS – *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* and *FUS*, and they have got predominantly autosomal dominant type of inheritance. Although a genetic defect has been demon-

strated in only about 60% of cases of familial ALS and 5-10% of those of sporadic ALS, intensive molecular genetic studies in patients with ALS have led to many new discoveries, as evidenced by the fact that 22 of the genes have been described in the scientific literature since 2010.

KEY WORDS: ALS, genes, phenotype

РЕЗЮМЕ

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с фатален край. Към момента е доказаната връзката на мутации в 35 гена и 2 генни локуса, свързани с развитието на заболяването. Възсонова на наблюдавания клиничен фенотип, гените могат да бъдат разделени на две групи – водещи до развитието на чисти АЛС форми и на АЛС-плюс синдроми. Мутациите в четири гена са сочени като основни в етиологията на генетичните форми на АЛС – *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* и *FUS*, като те са с предимно автозомно-доминантен тип на унаследяване. Въпреки, че е доказан генния дефект в едва около 60% от случаите на фамилна АЛС и 5-10% от тези на спорадична АЛС, интензивните молекулярно-генетични изследвания на пациенти с АЛС водят до много нови открития, израз на което е фактът, че 22 от гените са описани в научната литература от 2010 година насам.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: АЛС, гени, фенотип

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с фатален край (33). Патологоанатомичният субстрат на заболяването е засягането на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН), водещо до мускулна слабост и атрофия, нарушено ежедневно функциониране и инвалидизация. АЛС може да се раздели на три клинични форми – спорадична АЛС (сАЛС, 90% от случаите), фамилна АЛС (фАЛС, 5-10%) и АЛС-плюс синдром (АЛС+, 1-5%).

При генетичните форми на АЛС се открояват 9 основни патогенетични механизми, отразени в **Таблица 1**.

Първото описание на заболяването е направено от френския невролог Jean-Martin Charcot през 1874 година. Оттогава са изказани множество теории за неговата етиология. Незменна част от тях е генетичната предиспозиция, израз на което е доказаната връзка на мутациите в 35 гена и 2 генни локуса с неидентифициран ген, свързани с развитието на заболяването.

Гените, с доказана роля в етиологията на АЛС, показват разнообразно Менделово унаследяване. Голяма част от тях са с автозомно-доминантен (АД) тип на унаследяване, докато значително по-малка част от тях са с автозомно-рецесивен (АР) тип. Х-свързаното унаследяване е доказано при едва един ген като етиологичен причинител на АЛС. Малка част от генетичните форми на АЛС са с недоказан тип на унаследяване или причиняващ ген. В **Таблица 2** и **3** са представени генетичните форми с АД тип на унаследяване, в **Таблица 4** – тези с АР тип, в **Таблица 5** – генетичната форма с Х-свързано унаследяване и в **Таблица 6** – генетичната форма с неизвестен тип унаследяване.

Според корелацията генна мутация – клинична картина, гените могат да бъдат разделени на две групи. Първата група се характеризира с чист клиничен фенотип, без наличието на допълни симптоми в статистически значима част от доказаните генетично индивиди. Втората група обхваща трите типа

АЛС-плюс синдром – ФТД-АЛС (фронтотемпорална деменция – АЛС), ALS-IBMPFD (АЛС – миопатия с телца на включване – Болест на Paget с ранно начало – ФТД) и ALS-PDC (АЛС – паркинсонизъм-деменция).

В **Таблица 2, 4, 5** и **6** са представени генетичните форми от първата група, докато в **Таблица 3** – АЛС-плюс синдромите, които се унаследяват само по АД начин.

Гени с висока епидемиологична честота.

Мутациите в четири гена са сочени като основни в етиологията на генетичните форми на АЛС – *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* и *FUS*. Прави впечатление, че те са с предимно АД тип на унаследяване, при което наличието на патологичен алел води неизменно до развитие на заболяването, като носителите му имат два пъти по-висок риск за предаване в потомството – 50%, спрямо 25% при АР тип на унаследяване.

1. Ген *C9orf72* – причинител на FTD-ALS 1 форма:

C9orf72 (Chromosome 9 open reading frame 72; **Фиг. 1**) е генът с най-голям дял сред генетичните форми на АЛС – мутациите в него са отговорни за 30-35% от случаите на фАЛС и около 5% от тези на сАЛС в европейско-кавказката популация (40). В сравнение, те са отговорни за едва 2,3% от фАЛС и 0,3% от сАЛС при общностите от Азия (40). Връзката на мутациите в *C9orf72* гена с развитието на заболяването е открита през 2011 година (6, 27). Освен фамилна и спорадична форма на АЛС, мутациите в гена са отговорни и за развитието на

Таблица 1: Основни патогенетични механизми, застъпени в развитието на АЛС.

Патогенетичен механизъм:	Засегнати гени:
1. Митохондриална дисфункция и повишена продукция на кислород-съдържащи свободни радикали.	<i>SOD1</i> , <i>TARDBP</i> , <i>FUS</i> , <i>CHCHD10</i> , <i>ALS2</i>
2. Невровъзпаление – активираната микроглия секретира инфламаторни протеини, активиращи астроцитите и водещи до смърт на невроните.	<i>C9orf72</i>
3. Нарушение в ДНК-репарацията, митогенезата и клетъчната диференциация.	<i>FUS</i> , <i>SETX</i> , <i>ERBB4</i> , <i>CCNF</i> , <i>NEK1</i>
4. Нарушения в нуклеоцитоплазматичния транспорт.	<i>FUS</i>
5. Нарушения в метаболизма на РНК (транскрипцията, процесинга и сплайсинга) и в динамиката на цитоплазмените стрес-гранули и Р-телца (Processing bodies).	<i>C9orf72</i> , <i>TARDBP</i> , <i>FUS</i> , <i>ANG</i> , <i>ATXN2</i> , <i>HNRNPA1</i> , <i>MATR3</i> , <i>HNRNPA2B1</i> , <i>TIA1</i>
6. Дефект в аксоналния транспорт, резултат от акумулиране на неврофиламенти и цитоскелетна дезорганизация.	<i>DCTN1</i> , <i>PRPH</i> , <i>NEFH</i> , <i>PFN1</i> , <i>TUBA4A</i> , <i>KIF5A</i> , <i>SPG11</i>
7. Агрегиране на цитоплазматичните протеини, резултат от нарушения в двата основни пътя за техния клирънс – автофагията и убиквитин-протеазомната система.	<i>SOD1</i> , <i>TARDBP</i> , <i>VCP</i> , <i>SQSTM1</i> , <i>TBK1</i> , <i>CYLD</i> , <i>SPG11</i> , <i>UBQLN2</i>
8. Глутаматна ексайтотоксичност – резултат от повишеното синаптично освобождаване на глутамат, променена динамика на AMPA-глутаматните рецепторите и намаления клирънс на синаптичния глутамат от EAAT2 (GLT-1) транспортера на астроцитите.	<i>SOD1</i> , <i>TARDBP</i> , <i>TRPM7</i>
9. Нарушен везикуларен транспорт, водещ до акумулиране на протеини и фрагментация на апарата на Голджи и ендоплазмения ретикулум.	<i>C9orf72</i> , <i>SOD1</i> , <i>VAPB</i> , <i>FIG4</i> , <i>OPTN</i> , <i>CHMP2B</i> , <i>ANXA11</i> , <i>ALS2</i> , <i>SPG11</i> , <i>SIGMAR1</i>

Таблица 2: Гени с АД тип на унаследяване, причиняващи спорадична или фамилна форма на АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS 1	<i>SOD1</i> <i>DCTN1</i> <i>PRPH</i> <i>NEFH</i>	21q22.11 2p13.1 12q13.12 22q12.2	Автозомно-доминантен	1993 2004 2004 1994
ALS 3	неизвестен	18q21	Автозомно-доминантен	2002
ALS 4	<i>SETX</i>	9q34.13	Автозомно-доминантен	1998
ALS 6	<i>FUS</i>	16p11.2	Автозомно-доминантен	2009
ALS 7	неизвестен	20p13	Автозомно-доминантен	2003
ALS 8	<i>VAPB</i>	20q13.32	Автозомно-доминантен	2004
ALS 9	<i>ANG</i>	14q11.2	Автозомно-доминантен	2006
ALS 10	<i>TARDBP</i>	1p36.22	Автозомно-доминантен	2008
ALS 11	<i>FIG4</i>	6q21	Автозомно-доминантен	2009
ALS 12	<i>OPTN</i>	10p13	Автозомно-доминантен	2010
ALS 13	<i>ATXN2</i>	12q24.12	Автозомно-доминантен	2010
ALS 14	<i>VCP</i>	9p13.3	Автозомно-доминантен	2010
ALS 17	<i>CHMP2B</i>	3p11.2	Автозомно-доминантен	2006
ALS 18	<i>PFN1</i>	17p13.2	Автозомно-доминантен	2012
ALS 19	<i>ERBB4</i>	2q34	Автозомно-доминантен	2013
ALS 20	<i>HNRNPA1</i>	12q13.13	Автозомно-доминантен	2013
ALS 21	<i>MATR3</i>	5q31.2	Автозомно-доминантен	2014
ALS 22	<i>TUBA4A</i>	2q35	Автозомно-доминантен	2014
ALS 23	<i>ANXA11</i>	10q22.3	Автозомно-доминантен	2017
ALS 25	<i>KIF5A</i>	12q13.3	Автозомно-доминантен	2018
ALS 26	<i>TIA1</i>	2p13.3	Автозомно-доминантен	2017

Таблица 3: Гени с АД тип на унаследяване, причиняващи АЛС+ синдром.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
FTD-ALS 1	<i>C9orf72</i>	9p21.2	Автозомно-доминантен	2011
FTD-ALS 2	<i>CHCHD10</i>	22q11.23	Автозомно-доминантен	2014
FTD-ALS 3	<i>SQSTM1</i>	5q35.3	Автозомно-доминантен	2011
FTD-ALS 4	<i>TBK1</i>	12q14.2	Автозомно-доминантен	2015
FTD-ALS 5	<i>CCNF</i>	16p13.3	Автозомно-доминантен	2016
FTD-ALS 6	<i>VCP</i>	9p13.3	Автозомно-доминантен	2010
FTD-ALS 7	<i>CHMP2B</i>	3p11.2	Автозомно-доминантен	2006
FTD-ALS 8	<i>CYLD</i>	16q12.1	Автозомно-доминантен	2013
ALS-IBMPFD1	<i>VCP</i>	9p13.3	Автозомно-доминантен	2010
ALS-IBMPFD2	<i>HN-RNPA2B1</i>	7p15.2	Автозомно-доминантен	2013
ALS-IBMPFD3	<i>HNRNPA1</i>	12q13.13	Автозомно-доминантен	2013
ALS-PDC1	<i>TRPM7</i> <i>SOD1</i> <i>C9orf72</i>	15q21.2 21q22.11 9p21.2	Автозомно-доминантен Автозомно-доминантен Автозомно-доминантен	2005 1993 2011

Таблица 4: Гени с АР тип на унаследяване, причиняващи спорадична или фамилна форма на АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS 1	<i>SOD1</i> <i>DCTN1</i> <i>PRPH</i> <i>NEFH</i>	21q22.11 2p13.1 12q13.12 22q12.2	Автозомно-рецесивен	1993 2004 2004 1994
ALS 2	<i>ALS2</i>	2q33.1	Автозомно-рецесивен	2001
ALS 5	<i>SPG11</i>	15q21.1	Автозомно-рецесивен	2010
ALS 6	<i>FUS</i>	16p11.2	Автозомно-рецесивен	2009
ALS 12	<i>OPTN</i>	10p13	Автозомно-рецесивен	2010
ALS16	<i>SIGMAR1</i>	9p13.3	Автозомно-рецесивен	2011

Таблица 5: Гени с X-свързано унаследяване, причиняващи спорадична или фамилна форма на АЛС.

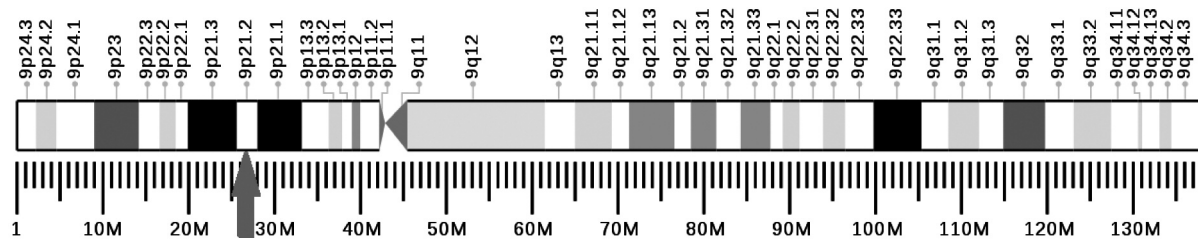
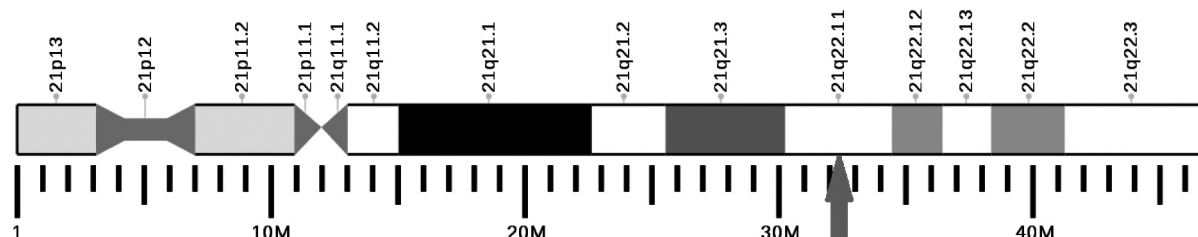
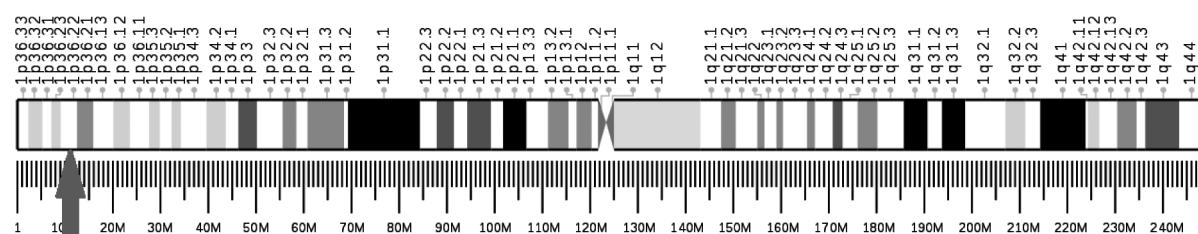
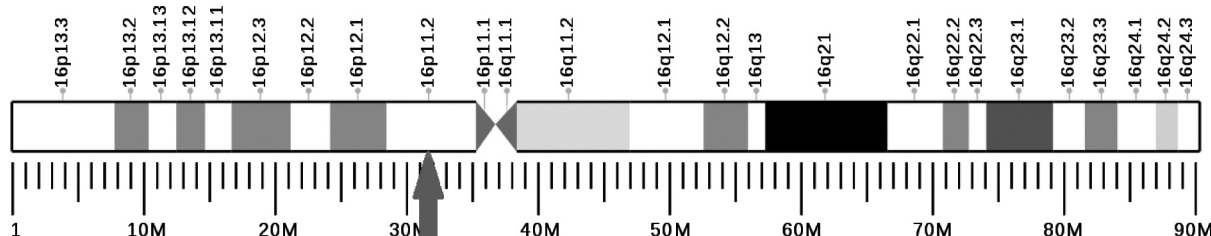
Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS15	<i>UBQLN2</i>	Xp11.21	X-свързано унаследяване	2011

Таблица 6: Гени с неизвестен тип унаследяване, причиняващи спорадична или фамилна форма на АЛС.

Форма:	Ген:	Локус:	Тип на унаследяване:	Година на идентифициране:
ALS24	<i>NEK1</i>	4q33	Неизвестен	2016

около 20-25% от общия брой случаи на Фронтотемпорална деменция (Поведенчески вариант или Първична прогресивна афазия), както и за едновременно развитие на двете заболявания – FTD-ALS 1 синдром (26). Генетичната патология на синдрома се изразява в наднормен брой на хексануклеотидните повтори (GGGGCC) в некодиращата част (интрон 1) на *C9orf72* гена в локус 9p21.2 (29). За норма се приемат до 23 хексануклеотидни копия, като най-честият броят им в здравата популация е 5-10. Повишаването им над 29 се приема като патогенетичен рисков фактор за развитието на АЛС (15). Размерът на експанзията при заболяването може да достигне до стотици и хиляди копия. Счита се, че *C9orf72* гена има роля в транспорта на протеините и деградацията на ненужните протеини в клетката (ендозомалния трафик и автофагията) (13). Също така генът има значение за етапи от транскрипцията и регулацията на сплайсинга в клетъчното ядро (17).

Пациентите с FTD-ALS 1 форма показват хетерогенна клинична симптоматика, като сред отличителните характеристики на тази клинична форма са по-честото булбарно засягане, по-ранната начална възраст на заболяването – 53 (40-62) години, по-кратката преживяемост – 3,8 (1,3-15) години, наличието на симптоми, характерни за ФТД или за друго невродегенеративно заболяване (18). Среща се и повишена честота на психотична симптоматика, халюцинации, неподходящо поведение, апатия, социална изолация, емоционална ла-

Фиг. 1: Разположение на *C9orf72* гена върху хромозома 9.Фиг. 2: Разположение на *SOD1* гена върху хромозома 21.Фиг. 3: Разположение на *TARDBP* гена върху хромозома 1.Фиг. 4: Разположение на *FUS* гена върху хромозома 16.

билност и нарушено ежедневно функциониране, което се свързва с коморбидността на АЛС и Поведенческият вариант на ФТД (11). Има описани 4 български семейства от С. Сарафов с експанзия в *C9orf72* гена – три, клинично представени с ФТД-АЛС синдром, и едно – с чист клиничен фенотип на АЛС (2), както и едно българско семейство от Ш. Мехрабиан-Спасова, клинично изявено с АЛС, ФТД и хипокинетичен хипертоничен синдром (1). Докладвана е и патологичната експанзия в *C9orf72* гена при пациенти с ALS-PDC1 форма от полуостров Кий в Япония (20).

2. Ген *SOD1* – причинител на ALS 1 форма:

SOD1 (Superoxide dismutase 1; Фиг. 2) е вторият по честота ген, отговорен за генетичните форми на АЛС в европейско-кавказката популация – около 14,8% от фАЛС и 1,2% от сАЛС според (40). В сравнение на тези данни, се отчитат по-висока честота в азиатската популация за случаите с фАЛС – 30%, и сравнително същата честота за генетично верифицираните пациенти със сАЛС – 1,5% (40).

SOD1 експресира ензимът Cu/Zn - Супероксид дисмутаза 1 (СОД1), разположен в клетъчната цитоплазма (12). По своята биологична същност, СОД1 е антиоксидант, предпазващ клетъчните структури и ензими от деструктивното действие на свободните кислород-съдържащи радикали, генерирани в нормалния клетъчен метаболизъм. Мутациите в гена водят, освен до загуба на функция, и до поява на патологично придобита функция – ензимът започва да метаболизира субстрати, които нормално не са присъщи за него, с продукт – свободни радикали. Пролонгирането на тези верижни реакции води до фиксирането им в затворен кръг с краен резултат – деструкцията на клетъчните структури. Други патогенетични механизми, чрез които действат мутациите в *SOD1*, са тригериране на глутаматергичната екситотоксичност, оксидативния стрес на клетъчните органели, включително ендоплазмения ретикулум и апарата на Голджи, „прион-подобно” агрегиране на цитоплазмените протеини (19). Израз на последния механизъм са откритите имунореактивни *SOD1* гранули в алфа-мотоневроните при пациенти със спорадична

форма на АЛС (14).

SOD1 е първият докладван в научната литература ген, имащ връзка с развитието на АЛС (10, 30). Към момента са съобщени над 180 мутации в структурата на гена (21). D90A (замяна на аспаргат с аланин в кодон 90) се описва като най-честата мутация в SOD1 гена при пациенти с АЛС в Европа (16). В проведен скрининг сред 56 италиански пациенти от Тоскана е открита мутацията при едва един пациент (1,8%). Макар и ниска, тази честота корелира с честотата на фАЛС и с относителния дял на D90A от наследствените форми на болестта (25). Прави впечатление и фактът, че епидемиологичните проучвания са фокусирани предимно върху Апенинския полуостров, което предразполага наличието на клъстерен регион, подобно на този за G93S мутацията в Исландия. Клинично, D90A мутацията се свързва с асцендираща парализа с бавен ход и относително дълга преживяемост (25). При изследвани 14 пациента от 4 несвързани помежду си семейства, се отчита, че при три от семействата началната възраст варира в широки граници – между 37 и 94 години (3). Клинично, първите оплаквания на описаните пациенти са крампи в долните крайници, последвани от мускулна атрофия и слабост. Засягането на ЦДН се изявява след 1 до 4 години от началото на заболяването, като липсва при пациентите с когнитивен синдром. В четвъртото семейство началото е значително по-ранно – съответно на 20, 22 и 36 години в тримата сибси. Това показва, че мутацията може да се унаследява както по автозомно-доминантен, така и по автозомно-рецесивен начин.

3. Ген *TARDBP* – причинител на АЛС 10 форма:

TARDBP (TAR DNA-Binding Protein; Фиг. 3) е сочен за третият по честота ген, отговорен за генетичните форми на АЛС в европейско-кавказката популация – 4,2% от случаите на фАЛС и 0,8% от тези на сАЛС, в контраст с азиатските популации, където се отчита честота 1,5% от случаите на фАЛС и 0,2% от тези на сАЛС (40).

TARDBP кодира TAR DNA-binding protein 43-Kd (TDP-43), който е ДНК/РНК-свързващ протеин, изграден от 414 аминокиселини (4). Протеинът е разположен в ядрото (в по-голяма степен) и в цитоплазмата, като миграцията му между двете среди е свързана с регулиране на процесите на генната експресия – пре-иРНК сплайсинга, стабилизирането и транспорта на иРНК, транслацията (28). През 2008 година е докладвано, че мутациите в него са причина за развитието на АЛС и имат автозомно-доминантен тип на унаследяване (38). Множеството от установените мутации са миссенс и са разположени в глицин-богатия карбокси терминал на транскрипта на TARDBP, взаимодействащ с рибонуклеопротеините в процесите на генна експресия (34). Има научни съобщения, че мутациите в гена TARDBP имат роля за нарушеното буферизиране на калциевите йони от митохондриите (9). Освен това, при тези пациенти чрез РНК-секвениране е установен и *up-regulation* на глутаматните NMDA и AMPA рецептори в мотоневроните. Тези два механизма водят до последваща глутаматна ексайтотоксичност (9). Някои нови проучвания откриват възможността роля в патогенезата да имат посттранслационни модификации на TDP-43 като ацетилиране и формиране на дисулфидни мостове, наподобявайки прионовите заболявания, при които се наблюдава самоиндуциращо

се натрупване на погрешно нагънати протеини (8). Тази теория обяснява първоначалното клинично засягане в един топографски район с постепенно разпространение към съседните (7). Тя е подкрепена от наличието на прион-подобен домейн в структурата на TARDBP гена (7).

Има съобщено кавказко семейство с 2 засегнати индивиди – баща и дъщеря, и китайско семейство, състоящо се от 2 поколения с 5 засегнати индивиди (34). В кавказкото семейство пациентите имали ранно начало на заболяването – 51 години за дъщерята с булбарна симптоматика, и 47 години за бащата със засягане в крайниците, с остро развитие – 13 месеца преживяемост за дъщерята и 16 – за бащата. В китайското семейство началото било между 41 и 60 години, с бърза прогресия – между 1 и 2 години преживяемост. Аутопсионното изследване открило TDP43-позитивни включвания в ЦДН и ПДН, както и в други мозъчни области. При докладван пациент от остров Сардиния с доказана мутация в TARDBP гена и развитие на Поведенческа форма на ФТД, началото на заболяването било на 31 години, с остро развитие и социална инвалидизация на 37 години, без двигателно засягане (31). Баща му нямал двигателна или когнитивна симптоматика, но по анамнестични данни имал двама починали роднини с клинична симптоматика на чиста форма на АЛС. Има описана пациентка, развила ФТД на 50-годишна възраст, със съпътстващо засягане на ЦДН и ПДН в четирите крайника и булбарен синдром (5). Нейната сестра, на 57-годишна възраст, развила булбарна симптоматика (дизартрия и дисфагия), с постепенно засягане на ЦДН и ПДН в крайниците и летален изход на 60 години. Баща им имал също клинично изявена АЛС, без когнитивен синдром. При генетичното изследване и тримата пациенти имали една и съща хетерозиготна мутация в TARDBP гена. Тези данни показват клиничната вариабилност на мутациите в TARDBP гена и предвид участието му в патогенезата на ФТД и АЛС, на възможността за развитие както на чисти синдроми, така и на комбиниран клиничен фенотип, дори в рамките на едно семейство.

4. Ген *FUS* – причинител на АЛС 6 форма:

FUS (Fused in sarcoma; Фиг. 4) е четвъртият по честота ген, отговорен за генетичните форми на АЛС в европейско-кавказката популация – 2,8% от случаите с фАЛС и 0,3% от тези със сАЛС (40).

FUS генът кодира РНК-свързващ протеин, изграден от 526 аминокиселини, разположен в клетъчното ядро (в по-голяма степен) и в цитоплазмата (39). По своите функции той наподобява до голяма степен TDP-43 протеина – роля в пре-РНК сплайсинга и транскрипцията, транспорта на РНК и регулацията на транслацията (28). Въпреки тези големи сходства, редица автори отбелязват и съществени различия в структурата на полипептидните им вериги и РНК-молекулите, с които се свързват. В допълнение, *FUS* намира приложение в процесите на ДНК-репарацията (36). Други автори отчитат ролята му в нуклеоцитоплазматичния транспорт (39). Има научни съобщения, че мутантният протеин има роля за секвестрирането на иРНК, кодираща компоненти от клетъчните дихателни вериги с резултат развитието на митохондриална дисфункция (32). Както при мутациите в *TARDBP* гена, и тук се споменава теорията за прион-подобното развитие на заболяването (24).

FUS генът е доказан като генетичен причинител на АЛС

само година след TARDBP (22). В рамките на няколко години след откритието са описани над 50 различни мутации, като повечето от тях са миссенс, но се срещат и отделни случаи на делеции, инсерции и нонсенс мутации (23). Мутациите в гена могат да доведат освен до загуба на функция и до патологично придобита функция, имаща за резултат дегенерация на мотоневроните.

Мутациите във *FUS* гена могат да се унаследяват както по автозомно-доминантен, така и по автозомно-рецесивен начин. Има описани 18 генетично доказани засегнати индивиди, произхождащи от 8 несвързани помежду си семейства, с начало на заболяването средно на 44,5 години и средна преживяемост от 33 месеца (35). Началната локализация на заболяването е била основно в крайниците – при 10 от пациентите в горните крайници, при 5 – в долните крайници, докато само при 3 пациенти заболяването е започнало с булбарен синдром. В описаните случаи липсвало когнитивно засягане или друг неврологичен дефицит. Патоанатомичното изследване при трима пациенти показало засягане на преднороговите алфамотоневрони при интактност на задните рога на гръбначния мозък, придружено с лека до умерена загуба на ЦДН в моторната кора. При двама от изследваните се наблюдавала лека загуба на миелиновите обвивки, докато само при един – по-изразена бледавоост на кортикоспиналните трактове. Имунохистохимичното оцветяване за *FUS* било позитивно, установявайки глобуларни и издължени цитоплазмени включения и дистрофични неврити на алфамотоневроните. При обобщени 101 генетично доказани пациенти от 25 несвързани помежду си семейства, средната възраст на начало на заболяването при тях била 43,6 години, сравнително по-ранна в сравнение с генетично доказаните носители на мутации в *SOD1* и *TARDBP*, като някои от проследените пациенти били с дебют на заболяването в юношеска възраст (37). В 1/3 от засегнатите индивиди началото било с булбарна симптоматика. Средната преживяемост била 3,4 години, отново по-кратка спрямо епидемиологичните данни за пациенти с мутация в *SOD1* и *TARDBP* гените. Членовете на три от семействата развили впоследствие и ФТД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

АЛС е заболяване, отличаващо се с изключително богата клинична и генетична хетерогенност. Израз на това е наличието на 26 чисти и 12 АЛС-плюс форми, както и наличието на всички типове Менделово унаследяване – предимно автозомно-доминантно, но също така и автозомно-рецесивно и Х-свързано. В клинично-генетичния спектър на АЛС се отличават 4 гени с висока генетична честота – *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* и *FUS*, мутациите в които се срещат при около 60% от случаите на фАЛС и 2,5-7,5% от тези на сАЛС. Тези високи честоти са предпоставка за търсенето на мутации в тях при скрининговото генетично изследване на пациенти с АЛС.

КНИГОПИС

1. Мехрабиан-Спасова, Ш. Клинично-генетични проучвания при фронтотемпорална деменция и сродни заболявания. Дисертация за присъждане на научна степен „доктор на науките“, София, 2016. [Mehrabian-Spasova, Sh. Kliniko-genetichni prouchvaniia pri frontotemporalna dementsiia i srodni zabolianiani. Disertatsiia za prisazhdane na nauchna stepen „doktor na naukite“, Sofia, 2016.]
2. Сарафов, С. Клинично-генетични и епидемиологични проучвания при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия и при наследствена и фамилна амиотрофична латерална склероза в България. Дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“, София, 2020. [Sarafov, S. Kliniko-genetichni i epidemiologichni prouchvaniia pri transtiretinova familna amiloidna polinevropatiia i pri nasledstvena i familna amiotrofichna lateralna skleroza v Balmariia. Disertatsiionen trud za prisazhdane na nauchna stepen „doktor na naukite“, Sofia, 2020.]
3. Andersen, P., Nilsson, P., Ala-Hurula, V., Keranen, M.-L., Tarvainen, I., Haltia, T., Nilsson, L., Binzer, M., Forsgren, L., Marklund, S. Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an asp90-to-ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nature Genet*, 1995, 10, 61-66.
4. Ayala, Y., Zago, P., D'ambrogio, A., Xu, Y.-F., Petrucelli, L., Buratti, E. Structural determinants of the cellular localization and shuttling of TDP-43. *J Cell Sci*, 2008, 121, 3778-3785.
5. Benajiba, L., Le Ber, I., Camuzat, A., Lacoste, M., Thomas-Anterion, C., Couratier, P., Legallic, S., Salachas, F., Hannequin, D., Decousus, M., Lacomblez, L., Guedj, E., Golfier, V., Camu, W., Dubois, B., Campion, D., Meininger, V., Brice, A. French Clinical and Genetic Research Network on Frontotemporal Lobar Degeneration/Frontotemporal Lobar Degeneration with Motoneuron Disease. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*, 2009, 65, 470-474.
6. Boxer, A., Mackenzie, I., Boeve, B., Baker, M., Seeley, W., Crook, R., Feldman, H., Hsiung, G.-Y., Rutherford, N., Laluz, V., Whitwell, J., Foti, D., McDade, E., Molano, J., Karydas, A., Woltas, A., Goldman, J., Mirsky, J., Sengdy, P., DeArmond, S., Miller, B., Rademakers, R. Clinical, neuroimaging and neuropathological features of a new chromosome 9p-linked FTD-ALS family. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2011, 82, 196-203.
7. Brettschneider, J., Del Tredici, K., Toledo, J., Robinson, J., Irwin, D., Grossman, M. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2013, 74, 20-38.
8. Buratti, E. TDP-43 post-translational modifications in health and disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22, 279-293.
9. Dafinca, R., Barbagallo, P., Farrimond, L., Candalija, A., Scaber, J., Ababneh, N., Sathyaprakash, C., Vowles, J., Cowley, S., Talbot, K. Impairment of Mitochondrial Calcium Buffering Links Mutations in C9ORF72 and TARDBP in iPS-Derived Motor Neurons from Patients with ALS/FTD. *Stem Cell Reports*, 2020, 14, 5, 892-908.
10. Deng, H.-X., Hentati, A., Tainer, J., Iqbal, Z., Cayabyab, A., Hung, W.-Y., Getzoff, E., Hu, P., Herzfeldt, B., Roos, R., Warner, C., Deng, G., Soriano, E., Smyth, C., Parge, H., Ahmed, A., Roses, A., Hallelwell, R., Pericak-Vance, M., Siddique, T. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu/Zn superoxide dismutase. *Science*, 1993, 261, 1047-1051.
11. Devenney, E., Tu, S., Caga, J., Ahmed, R., Ramsey, E., Zoing, M., Kwok, J., Halliday, G., Piguet, O., Hodges, J., Kiernan, M. Neural mechanisms of psychosis vulnerability and perceptual abnormalities in the ALS-FTD spectrum. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8, 8, 1576-1591.
12. Eleutherio, E., Magalhães, R., Brasil, A., Neto, J., Paranhos, L. SOD1, more than just an antioxidant. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697, 108701.
13. Evans, C., Holzbaur, E. Autophagy and mitophagy in ALS. *Neurobiol Dis*, 2019, 122, 35-40.
14. Forsberg, K., Graffmo, K., Pakkenberg, B., Weber, M., Nielsen, M., Marklund, S., Brännström, T., Andersen, P. Misfolded SOD1 inclusions in patients with mutations in C9orf72 and other ALS/FTD-associated genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019,

- 90, 861–869.
15. Gendron, T., Petrucelli, L. Disease Mechanisms of C9ORF72 Repeat Expansions. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8, 4, a024224.
 16. Giannini, F., Battistini, S., Mancuso, M., Greco, G., Ricci, C., Volpi, N., Corona, A., Piazza, S., Siciliano, G. D90A-SOD1 mutation in ALS: The first report of heterozygous Italian patients and unusual findings. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11, 1-2, 216-219.
 17. Haessler, A., Donnelly, C., Periz, G., Simko, E., Shaw, P., Kim, M.-S., Maragakis, N., Troncoso, J., Pandey, A., Sattler, R., Rothstein, J., Wang, J. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature*, 2014, 507, 195-200.
 18. Harms, M., Cady, J., Zaidman, C., Cooper, P., Bali, T., Allred, P., Cruchaga, C., Baughn, M., Libby, R., Pestronk, A., Goate, A., Ravits, J., Baloh, R. Lack of C9ORF72 coding mutations supports a gain of function for repeat expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 2013, 34, e13-e19.
 19. Hayashi, Y., Homma, K., Ichijo, H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Adv Biol Regul*, 2016, 60, 95-104.
 20. Ishiura, H., Takahashi, Y., Mitsui, J., Yoshida, S., Kihira, T., Kokubo, Y., Kuzuhara, S., Ranum, L., Tamaoki, T., Ichikawa, Y., Date, H., Goto, J., Tsuji, S. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch. Neurol*, 2012, 69, 1154-1158.
 21. Kimura, S., Kamatari, Y., Kuwahara, Y., Hara, H., Yamato, O., Maeda, S., Kamishina, H., Honda, R. Canine SOD1 harboring E40K or T18S mutations promotes protein aggregation without reducing the global structural stability. *PeerJ*, 2020, 8, e9512.
 22. Kwiatkowski, T., Bosco, D., Leclerc, A., Tamrazian, E., Vandenberg, C., Russ, C., Davis, A., Gilchrist, J., Kasarskis, E., Munsat, T., Valdmanis, P. and 15 others. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, 2009, 323, 1205–1208.
 23. Lattante, S., Rouleau, G., Kabashi, E. TARDBP and FUS mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis: summary and update. *Hum Mutat*, 2013, 34, 812-826.
 24. Lee, S., Kim, H. Prion-like mechanism in amyotrophic lateral Sclerosis: are protein aggregates the key? *Exp Neurobiol*, 2015, 24, 1-7.
 25. Mancuso, M., Filosto, M., Naini, A., Rocchi, A., Del Corona, A., Sartucci, F., Siciliano, G., Murri, L. A screening for superoxide dismutase-1 D90A mutation in Italian patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2002, 3, 4, 215-218.
 26. Pang, W., Hu, F. Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD. *J Neurochem*, 2021, 157, 3, 334-350.
 27. Pearson, J., Williams, N., Majounie, E., Waite, A., Stott, J., Newsway, V., Murray, A., Hernandez, D., Guerreiro, R., Singleton, A., Neal, J., Morris, H. Familial frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis and a shared haplotype on chromosome 9p. *J Neurol*, 2011, 258, 647-655.
 28. Ratti, A., Buratti, E. Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *J Neurochem*, 2016, 138, 95-111.
 29. Renton, A., Majounie, E., Waite, A., Simon-Sanchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J., Schymick, J., Laaksovirta, H., van Swieten, J., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A. and 65 others. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 2011, 72, 2, 257-268.
 30. Rosen, D., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J., Deng, H. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 1993, 362, 6415, 59-62.
 31. Synofzik, M., Born, C., Rominger, A., Lummel, N., Schols, L., Biskup, S., Schule, C., Grasshoff, U., Klopstock, T., Adamczyk, C. Targeted high-throughput sequencing identifies a TARDBP mutation as a cause of early-onset FTD without motor neuron disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35, 1212.
 32. Tsai, Y.-L., Coady, T., Lu, L., Zheng, D., Alland, I., Tian, B., Shneider, N., Manley, J. ALS/FTD-associated protein FUS induces mitochondrial dysfunction by preferentially sequestering respiratory chain complex mRNAs. *Genes Dev*, 2020, 34, 11-12, 785-805.
 33. van den Bos, M., Geevasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., Vucic, S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 11, 2818.
 34. Van Deerlin, V., Leverenz, J., Bekris, L., Bird, T., Yuan, W., Elman, L. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol*, 2008, 7, 409-416.
 35. Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., Kurt, J., Nishimura, A., Sreedharan, J. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*, 2009, 323, 1208-1211.
 36. Wang, W.-Y., Pan, L., Su, S., Quinn, E., Sasaki, M., Jimenez, J. Interaction of FUS and HDAC1 regulates DNA damage response and repair in neurons. *Nat Neurosci*, 2013, 16, 1383-1391.
 37. Yan, J., Deng, H.-X., Siddique, N., Fecto, F., Chen, W., Yang, Y., Liu, E., Donkervoort, S., Zheng, J., Shi, Y., Ahmeti, K., Brooks, B., Engel, W., Siddique, T. Frameshift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology*, 2010, 75, 807-814.
 38. Yokoseki, A., Shiga, A., Tan, C., Tagawa, A., Kaneko, H., Koyama, A. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2008, 63, 538-542.
 39. Zinszner, H., Sok, J., Immanuel, D., Yin, Y., Ron, D. TLS (FUS) binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling. *J Cell Sci*, 1997, 110, 15, 1741-1750.
 40. Zou, Z.-Y., Zhou, Z.-R., Che, C.-H., Liu, C.-Y., He, R.-L., Huang, H.-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2017, 88, 540-549.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“,

Медицински Университет – София,

град София, ул. „Георги Софийски“ №1

e-mail: teodor_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovskia“,

Medical University of Sofia, Sofia, 1 Georgi Sofijski Str.

e-mail: teodor_a@abv.bg

АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА – ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА И КАНДИДАТ-ГЕНИ

Теодор Ангелов¹, Теодора Чамова¹, 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

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS – GENETIC FORMS WITH LOW EPIDEMIOLOGICAL FREQUENCY AND CANDIDATE GENES

Teodor Angelov¹, Teodora Chamova¹, Ivailo Tournev^{1,2}

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

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

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurological disease characterized by progressive degeneration of the upper motor neuron and the lower motor neuron. An expression of the genetic and clinical diversity of the disease is the presence of 31 genes and 2 gene loci, mutations in which lead to the development of 24 typical and 11 ALS-plus clinical-genetic forms with low epidemiological frequency. Characteristic of many of them is their focus on a certain geographical area, as the reporting of remote cases is associated with the migration of the population during different historical epochs. Currently, there are scientific data on 12 high-confidence candidate genes for which in-depth studies are being conducted.

KEY WORDS: ALS, genes, phenotype

РЕЗЮМЕ

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с прогресивна дегенерация на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН). Израз на генетичното и клиничното разнообразие на заболяването е наличието на 31 гена и 2 генни локуси, мутациите в които водят до развитието на 24 чисти и 11 АЛС-плюс клинично-генетични форми с ниска епидемиологична честота. Характерно за голяма част от тях е фокусирането им в определен географски район, като докладването на отдалечени случаи се свързва с мигрирането на населението през различни исторически епохи. Към момента има научни данни за 12 кандидат-гени с висока степен на достоверност, за които се провеждат задълбочени проучвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: АЛС, гени, фенотип

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с прогресивна дегенерация на централния двигателен неврон (ЦДН) и

периферния двигателен неврон (ПДН) (22). За АЛС е характерно едновременно засягане на ЦДН и ПДН, като клиничните региони (етажи) на засягане са четири – мозъчен ствол, шийен, гръден и поясно-кръстцов. Към момента за развитието на заболяването е установена асоциация с 35 гена и 2 генни локуса, унаследяващи се по автозомно-доминантен (АД), автозомно-рецесивен (АР) и Х-свързан начин.

ГЕНИ С НИСКА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ЧЕСТОТА:

• С автозомно-доминантен тип на унаследяване:

1. Ген *DCTN1* – причинител на ALS 1 форма:

DCTN1 (Dynactin 1) кодира полипептиден компонент на динактиновия комплекс, отговорен за ретроградния аксонален транспорт на везикулите и клетъчните органели по хода на микротубулите. Към момента има описани 4 мутации в *DCTN1* гена, водещи до развитие на АЛС – Thr1249Ile, Met571Thr, Arg785Trp и Arg1101Lys (28,29). Thr1249Ile мутацията е описана при жена с начало на заболяването на 56 години с атаксия и придружаваща слабост и атрофия в долните крайници, като преживяемостта била 4 години. Met571Thr мутацията е докладвана при жена с начало на заболяването на 48 години със симптоматика от горните крайници и булбарно засягане в рамките на 8 години. Arg785Trp мутацията е описана при двама братя – при единия с начало на заболяването на 55 години със симптоматика от горните крайници, докато при другия – на 64 години с булбарна симптоматика. Arg1101Lys мутацията е съобщена при пациент с клинично доказана АЛС. Брат му, носител на същата мутация, развил фронтотемпорална деменция (ФТД), без данни за моторен дефицит.

2. Ген *PRPH* – причинител на ALS 1 форма:

PRPH (Peripherin) кодира белтъка периферин – интермедиерен филамент тип III, участващ в изграждането на цитоскелета на периферните нерви. Мутацията в *PRPH* гена – 1-bp делеция в екзон 1 (228delC) води до експресията на скъсен протеин от 85 аминокиселини (15). Пациентката, при която е установена мутацията, е без фамилен анамнез (спорадична АЛС), с начало на заболяването на 60 години и преживяемост от 5 години.

3. Ген *NEFH* – причинител на ALS 1 форма:

NEFH (Neurofilament protein, heavy polypeptide) кодира тежката полипептидна верига на неврофиламентния цитоскелетен протеин. Има съобщена делеция на нуклеотиди 1989-2030 (42-bp del, nt1989) на *NEFH* гена в скандинавско семейство, състоящо се от 2 поколения с 3 засегнати индивиди

(майка, син и дъщеря) (1). При майката са наблюдавани дисфагия и когнитивен синдром, а при сина – мономелична АЛС, докато при дъщерята се наблюдавало засягане в четирите крайника.

4. Ген „неизвестен“ – причинител на ALS 3 форма:

Клинично, ALS3 формата се характеризира с прогресивна мускулна слабост и атрофия в крайниците при относително дълга преживяемост – между 3 и 5 години, и летален изход вследствие на дихателна недостатъчност (6). Характерни отличителни черти са и автозомно-доминантния тип на унаследяване и късната начална възраст на заболяването. При молекулярно-генетичното изследване, е открита свързаност на ALS3 формата с район с дължина 7.5-сМ (8-Mb) в локус 18q21, без да могат да открият конкретния ген, в който е настъпила мутацията (17).

5. Ген *SETX* – причинител на ювенилна ALS 4 форма:

SETX (Senataxin) кодира белтъка Сенатаксин – ензим с хеликазна активност, имащ роля в поддържането на стабилността на клетъчния геном. ALS 4 формата е с автозомно-доминантен тип на унаследяване и се характеризира с ранно начало преди 25 години (ювенилна АЛС), начална локализация в крайниците с по-изразено засягане на дисталните мускулни групи при липса на булбарен синдром и на допълнителна неврологична симптоматика, бавна клинична прогресия, сравнително съхранена продължителност на живота (8).

6. Ген „неизвестен“ – причинител на ALS 7 форма:

ALS 7 формата е описана за първи път в началото на XX век (33). При провеждането на скрининг сред американски семейства с клинично доказана фАЛС и липса на мутации в познатите дотогава гени, те откриват при едно от тях свързаност с локус 20p13 с дължина 6.25-сМ (1-Mb). При последващите генетични изследвания не е открит конкретният ген, в който е настъпила мутацията.

7. Ген *VAPB* – причинител на ALS 8 форма:

VAPB (Vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C) кодира мембранен протеин от тип IV, участващ в изграждането на втретрелетъчните везикули. ALS 8 формата е описана за първи път в бразилско семейство, състоящо се от 3 поколения с 26 засегнати индивиди (30). Началото на заболяването било между 31 и 45 години, при полово съотношение мъже:жени 1:1, липса на антиципация между поколенията и бавна прогресия. 12 от засегнатите индивиди били детайлно изследвани, като при всички се наблюдавал синдром на увреда на ПДН, докато само при 5 от тях имало данни за придружаваща булбарна симптоматика.

8. Ген *ANG* – причинител на ALS 9 форма:

ANG (Angiogenin) кодира белтъка Ангиогенин, познат още като рибонуклеаза 5, действаща като модулатор на протеиновата синтеза в клетката. При проведено скринингово изследване на 1629 пациенти с АЛС от 5 популации, е установено, че Lys17Ile (K17I) и Lys40Ile (K40I) мутациите са характерни за пациенти с ирландски и шотландски произход, докато Lys17Glu (K17E) – за пациенти с шведски и северноирландски произход (14).

9. Ген *FIG4* – причинител на ALS 11 форма:

FIG4 (Factor-Induced Gene 4) кодира ензим, имащ фосфатна активност в динамичните процеси по повърхността на мембраните на ендозомалните везикули. Има описани 3 мутации във *FIG4* гена, водещи до развитието на ALS 11 форма (9). Първата мутация е транзицията 547C-T в екзон 6 при пациент с начало на заболяването на 62 години с булбарна симптоматика. Впоследствие се добавили силно изразен синдром на увреда на ЦДН и умерено изразен синдром на увреда на ПДН. Втората мутация е G→T трансверзия в интрон 11, описана при пациентка с начало на заболяването на 57 години със синдром на увреда на ЦДН и ПДН в горните крайници. Третата мутация е точкова (Asp53Tyr), описана при пациентка с начало на заболяването на 56 години с булбарна симптоматика. С развитието на заболяването се добавили умерено изразен синдром на увреда на ЦДН и ПДН.

10. Ген *OPTN* – причинител на ALS 12 форма:

OPTN (Optineurin) кодира протеина Оптиневрин, имащ роля в мембрания и везикуларния транспорт и клетъчната сигнализация. За първи ALS 12 формата е генетично доказана при трима японски пациенти, произхождащи от семейство с данни за кръвно родство (26). Двама от пациентите били сибси – брат и сестра. Началото на заболяването при тях било съответно на 36 и 34 години със слабост в проксималната мускулатура на лява ръка и развитие на дисфагия, дихателна недостатъчност и инвалидизация в рамките на година. Преживяемостта им била съответно 19 и 24 години. При третия пациент – жена на 52 години с дизартрия, в рамките на 2 години се добавила симптоматика от лявата ръка и към момента на описването (60-годишна възраст) все още нямала дихателна недостатъчност.

11. Ген *ATXN2* – причинител на ALS 13 форма:

ATXN2 (Ataxin-2) кодира протеина Атаксин-2, имащ роля в трансляцията на съдържащата се в иРНК генетична информация и във формирането на стрес-гранулите и Р-телцата (Processing bodies), които са важни регулатори на РНК-метаболизма. *ATXN2* генът е свързан основно със заболяването Спинаocereбеларна атаксия тип 2 (СЦА-2), като за развитието му от значение са броят на CAG повторите в гена – наличието на 13-31 повтори се отчита като норма, докато повишаването им в рамките на 32-79 води до развитие на заболяването (8). Според други автори за развитието на СЦА-2 са необходими поне 34 CAG повтори, докато междинният брой (27-33) води до развитието на АЛС (12). Според тях Атаксин-2 и TDP-43 са свързани в комплекс и в зависимост от броя повтори се наблюдава различен патогенетичен механизъм.

12. Ген *VCP* – причинител на ALS 14, FTD-ALS 6 и ALS-IBMPFD1 форма:

VCP (Valosin-containing protein) кодира едноименния протеин, чиято функция е отделянето на остарелите и дефектни компоненти на протеините в клетката, маркирането им с убиквитин и разграждането им в протеазомите. Мутациите във *VCP* гена са отговорни за развитието на три клинични форми, включващи АЛС – ALS 14, FTD-ALS 6 и ALS-IBMPFD1. В описано италианско семейство, съдържащо 4 засегнати инди-

види и начало на заболяването между 37 и 53 години, симптоматиката била в единия крайник и имало остро развитие с последващо засягане на четирите крайника и булбарната мускулатура (20). Трима от пациентите били с чист клиничен фенотип на АЛС, докато четвъртият имал умерено изразен деменстен синдром по типа на ФТД. Представител на предходното поколение, починал на 58 години, бил с ФТД, болест на Paget, слабост в горния крайник и паркинсонизъм, покривайки критериите на ALS-IBMPFD1 синдром.

13. Ген *CHMP2B* – причинител на ALS 17 и FTD-ALS 7 форма:

CHMP2B (Charged multivesicular body protein 2b) кодира едноименния протеин, който взема участие в процеса на отделяне на пъпкуващите везикули от клетката към екстрацелуларното пространство (клетъчна екзоцитоза). Има съобщен пациент на 74-годишна възраст с булбарен синдром (дизартрия и фасцикулации по езика) и остро развитие на заболяването – в рамките на няколко месеца се обхванали четирите крайника и се развила дихателна недостатъчност, като преживяемостта била 15 месеца (32). Пациентът имал братовчед, починал от АЛС.

14. Ген *PFN1* – причинител на ALS 18 форма:

PFN1 (Profilin-1) кодира Профилин-1 – протеин, регулиращ полимеризацията на актина и участващ активно в цитоскелетната динамика и аксоналният транспорт. Сред 22 описани пациенти с АЛС и мутация в *PFN1* гена, при всички началната локализация е била в крайниците (38). Заболяването при тях е започнало на 44.8 ± 7.4 години. Описаните пациенти били част от 7 фамилии, две от които – от кавказки произход и на сефарадски евреи, били сравнително големи спрямо останалите. При тези 22 случая с фАЛС са открити 4 миссенс мутации.

15. Ген *ERBB4* – причинител на ALS 19 форма:

ERBB4 (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4) кодира Рецепторната тирозин-протеин киназа erbB-4, имаща роля в митогенезата и клетъчната диференциация. Има докладвани трима японски пациенти – сибси, с начало на заболяването между 60 и 70 години (36). Въпреки бавната клинична прогресия, те развиват пълна инвалидизация, като двама от тях към момента на описването са с дихателна недостатъчност. Баща им, анамнестично, имал подобна клинична картина без да е генетично доказан.

16. Ген *HNRNPA1* – причинител на ALS 20 и ALS-IBMPFD3 форма:

HNRNPA1 (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) кодира Хетерогенен ядрен рибонуклеопротеин А1 – РНК-свързващ протеин с участие в метаболизма на РНК. Мутациите в *HNRNPA1* гена са причина за развитието на ALS 20 форма и ALS-IBMPFD3 (АЛС – миопатия с телца на включване – ранна Болест на Paget – фронто-темпорална деменция) тип 3 синдром. При извършването на скрининг на 212 пациенти с фАЛС и 305 пациенти със сАЛС, се открива по 1 индивид с мутация в *HNRNPA1* гена във всяка една от двете групи (23). Пациентът от групата със сАЛС бил с класически АЛС фенотип с късно начало на заболяването.

17. Ген *MATR3* – причинител на ALS 21 форма:

MATR3 (Matrin-3) кодира протеина Матрин-3, който взема участие в процесите на транскрипцията, взаимодейвайки с останалите протеини на ядрения матрикс. Има съобщено голямо семейство от европейски произход с ALS 21 форма, като анамнестично при него имало данни за засягане и на предходните поколения (21). Мнозинството от засегнатите индивиди били с придружаващ когнитивен синдром. Авторите описват петима членове на семейството, при които началната възраст на заболяването била между началото на шеста и осма декада, а началните прояви включвали слабост и крампи в дисталните мускулни групи на крайниците и булбарна симптоматика (дизартрия и дисфагия). Впоследствие се добавил синдром на увреда на ЦДН и ПДН в четирите крайника, като към момента на описването трима от тях били починали от дихателна недостатъчност. Авторите описват и семейство с двама засегнати индивиди от Сардиния с подобно клинично развитие и преживяемост при единия от тях 33 месеца.

18. Ген *TUBA4A* – причинител на ALS 22 форма:

TUBA4A (Tubulin alpha-4A chain) кодира протеина Тубулин алфа-4А, вземащ участие в изграждането на цитоскелета, заедно с групата на бета тубулините. Пациентите с ALS 22 форма са с класически АЛС фенотип с начална симптоматика от крайниците със синдром на увреда на ЦДН и ПДН (34). Двама от засегнатите индивиди в проучването имали когнитивни нарушения по типа на ФТД, докато друг от пациентите имал родственик от първа линия с ФТД.

19. Ген *ANXA11* – причинител на ALS 23 форма:

ANXA11 (Annexin A11) кодира протеина Аннексин А11 – калций-зависим фосфолипид-свързващ протеин с роля във везикулния транспорт, Ca^{2+} -зависимата сигнализация и апоптозата. Има съобщени 10 индивиди от 7 несвързани помежду си семейства с фАЛС и за 3 индивиди със сАЛС с мутация в *ANXA11* гена (35). Началото на заболяването при тях било сравнително късно – средно 67 (50-83) години, като пациентите били с чист клиничен фенотип на АЛС и начална локализация в крайниците или булбарната мускулатура без наличието на деменстен синдром.

20. Ген *KIF5A* – причинител на ALS 25 форма:

KIF5A (Kinesin heavy chain isoform 5A) кодира протеина Изоформа 5А на Тежката верига на кинезина, имаща роля в микротубулния транспорт на клетката. При описани 3 несвързани помежду си пациенти с ALS 25 форма с типичен за АЛС клиничен фенотип, началото било в късна възраст с асиметрично засягане на ЦДН и ПДН и бързо генерализиране на заболяването със симптоматика в четирите крайника, булбарен и псевдобулбарен синдром и ниска преживяемост (5).

21. Ген *TIA1* – причинител на ALS 26 форма:

TIA1 (Tia1 cytotoxic granule-associated rna binding protein) кодира едноименния иРНК-свързващ протеин, имащ роля в алтернативния сплайсинг, формирането на стрес-гранулите в цитоплазмата и апоптозата. Има съобщени 9 засегнати индивиди с ALS 26 форма, чиято начална възраст била средно 60 (28-74) години при средна преживяемост от 3 (1-6) години

(19). Като начална проява при половината от тях се наблюдавали слабост в крайниците и булбарен синдром, докато при другата половина – симптоми на ФТД. На по-късен етап всичките засегнати индивиди развили АЛС.

22. Ген *CHCHD10* – причинител на FTD-ALS 2 форма:

CHCHD10 (Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10) кодира едноименния митохондриален протеин. Има описано голямо френско семейство, състоящо се от 5 поколения, в което повечето членове били с късно настъпило невродегенеративно заболяване – церебеларна атаксия, АЛС, ФТД или миопатия (3). Мускулна биопсия и ДНК проби били налични за едва 8 от членовете. Пробандът на това семейство била пациентка с начало на заболяването на 50 години и клинично представена с церебеларна атаксия, прогресивна булбарна парализа, сензоневрална глухота и ФТД. Преживяемостта при нея била 17 години. Останалите 7 родственици развили също изразена в различна степен комбинация от описаните невродегенеративни заболявания.

23. Ген *SQSTM1* – причинител на FTD-ALS 3 форма:

SQSTM1 (Sequestosome-1) кодира протеина Секвестозом 1 с роля в автофагията. Има докладвани 4 френски семейства с FTD-ALS 3 форма (25). В първите три, засегнатите индивиди били клинично представени с когнитивно-поведенчески оплаквания, като само един от представителите бил с дистална мускулна слабост, фасцикулации и хиперрефлексия. В четвъртото семейство пациентите били с ФТД и Болест на Paget, без двигателен дефицит.

24. Ген *TBK1* – причинител на FTD-ALS 4 форма:

TBK1 (TANK-binding kinase 1) кодира едноименния ензим, имащ роля в автофагията, клетъчната пролиферация, апоптозата и имунитета. Има съобщени 13 кавказки семейства с европейски произход с FTD-ALS 4 форма (13). Началната възраст на заболяването при тях била средно 60 години със следната клинична симптоматика – слабост и хипотрофии в крайниците при 35%, булбарен синдром – при 15% (обхващащ 87% от пациентите в хода на заболяването) и когнитивно-поведенчески оплаквания – при 50% от тях (предимно с остро развитие).

25. Ген *CCNF* – причинител на FTD-ALS 5 форма:

CCNF (G2/mitotic-specific cyclin-F) кодира едноименния протеин, имащ роля на регулатор в клетъчния цикъл. При съобщено голямо семейство, състоящо се от няколко поколения, от английски и австралийски произход, 10 индивиди били с невродегенеративно заболяване – 8 с АЛС, 1 с ФТД и 1 с ФТД-АЛС синдром (37). Началната възраст на заболяването при тях била средно 54 (42-61) години, а средната преживяемост – 39 (12-60) месеца. Клинично, пациентите имали характерния за АЛС фенотип – мускулна слабост и атрофия в крайниците, фасцикулации и данни за денервация при ЕМГ изследването, като само при двама болни заболяването започнало с булбарен синдром.

26. Ген *CYLD* – причинител на FTD-ALS 8 форма:

CYLD (CYLD lysine 63 deubiquitinase) кодира едноименния ензим, имащ роля в деубиквитирането на субстрати. Има описано голямо семейство от европейско-австралийски произход, състоящо се от 4 поколения с 10 засегнати индивиди – 3 с АЛС, 1 с ФТД-АЛС синдром и 6 с ФТД (11). Пробандът била пациентка с начало на заболяването на 56 години с изява на когнитивен и поведенчески синдром и преживяемост 12 години. При пациентите с чист АЛС фенотип началото било в късна възраст с доминиращ синдром на увреда на ПДН – мускулна слабост и фасцикулации, и данни за денервация при ЕМГ изследването. В хода на заболяването се добавил булбарен синдром. Пациентът с ФТД-АЛС синдром клинично бил представен и с Болест на Paget и паркинсонизъм.

27. Ген *HNRNPA2B1* – причинител на ALS-IBMPFD2 форма:

HNRNPA2B1 (Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1) кодира Хетерогенен ядрен рибонуклеопротеин A2/B1 – РНК-свързващ протеин с участие в метаболизма на РНК. Има докладвано семейство, състоящо се от баща и 4 от 8 засегнати деца с ALS-IBMPFD2 синдром (23). Клинично, бащата бил с поведенчески прояви, мускулна слабост и атрофия с хистологична картина на миопатия с rimmed вакуоли и прогресивни скелетни деформации. Всичките засегнати деца имали начални оплаквания в трета декада от бавно прогресираща скапуло-перонеална мускулна слабост и скелетни деформации, като с течение на времето се развил клиничния фенотип на миопатия с телца на включване и Болест на Paget. Две от тях имали когнитивен синдром и две – засягане на ЦДН и ПДН.

28. Ген *TRPM7* – причинител на ALS-PDC1 форма:

TRPM7 (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7) кодира едноименния протеин, имащ роля на потенциал-зависим Ca^{2+} -канал и трансмембранна клетъчна киназа. Съществува докладвана хетерозиготна Thr1428Ile (T1482I) мутация в *TRPM7* гена при 5 от 22 изследвани индивиди с ALS-PDC1 форма на остров Гуам (18).

• С автозомно-рецесивен тип на унаследяване:

1. Ген *DCTN1* – причинител на ALS 1 форма.

2. Ген *PRPH* – причинител на ALS 1 форма.

3. Ген *NEFH* – причинител на ALS 1 форма.

4. Ген *ALS2* – причинител на ювенилна ALS 2 форма:

ALS2 (Alsin) кодира Алзин – протеин с роля в ендозомалния транспорт и протекцията на митохондриите срещу оксидативния стрес. С тази форма, има докладван пациент от турски произход, произхождащ от кръвно-родствен брак, с начало на заболяването на 2 години и клинично проявен със затруднена спастична походка, хиперрефлексия и патологични рефлексии от групата на Бабински (24). На 12-годишна възраст той е със спастична квадрипареза и умерена атрофия в дисталните мускулни групи на четирите крайника, на 15 – с псевдобулбарна парализа, на 16 е напълно инвалидизиран, а на 18 развива анартрия.

5. Ген *SPG11* – причинител на ювенилна ALS 5

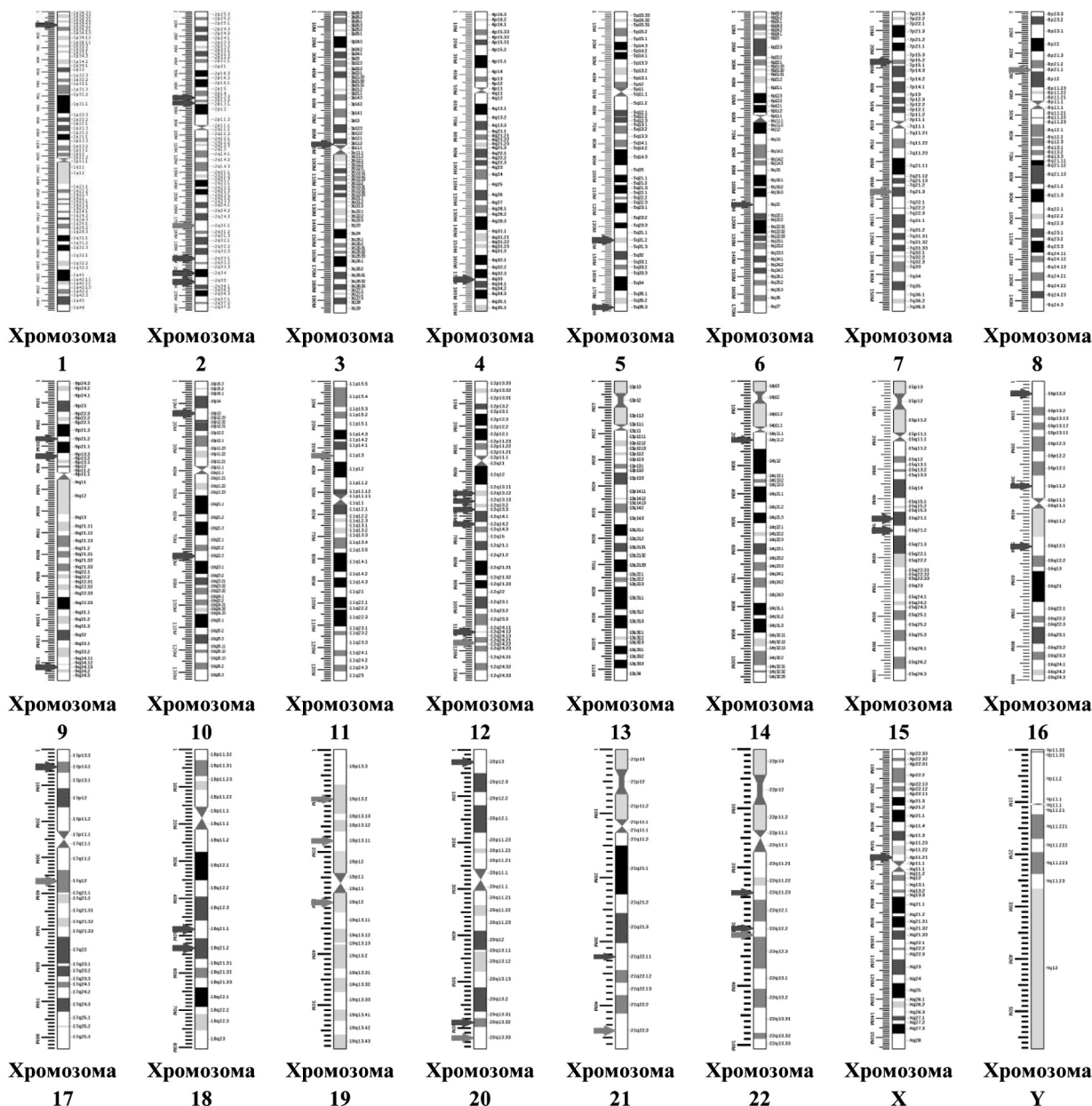
форма:

SPG11 (Spatacsin) кодира Спатаксин – протеин с роля в цитоскелетната организация, везикуларния и аксоналният транспорт и липидния клирънс в лизозомите. Има описани 10 семейства с кръвно-родствени бракове от италиански, турски, бразилски, японски и канадски произход, включващи 23 засегнати индивида (31). Началната възраст на заболяването при тях била средно 16,3 (7-23) години при средна преживяемост 34,3 години. Клинично, при пациентите се наблюдавали умерено изразени слабост и атрофия в дисталните мускулни групи, хиперрефлексия, патологични екстензорни рефлексии от групата на Бабински и спастична походка. При повечето от тях се наблюдавали булбарни белези. Инвалидизирането настъпвало най-често в пета до шеста декада.

6. Ген *OPTN* – причинител на ALS 12 форма.

7. Ген *SIGMAR1* – причинител на ювенилна ALS 16 форма:

SIGMAR1 (Sigma-1 receptor ($\sigma 1R$)) кодира Сигма-1 рецептор – шаперонен протеин в ендоплазмения ретикулум с роля в клетъчната сигнализация. Има докладвано семейство от Саудитска Арабия с данни за кръвно родство и с 6 засегнати индивида с ранно начало на заболяването (2). Клинично, при всички пациенти се наблюдавали спастичност, мускулна слабост и хиперрефлексия в долните крайници между 1- и 2-годишна възраст. Между 9- и 10-годишна възраст се добавила слабост и атрофия в проксималните и дисталните мускулни групи на горните крайници. На 20-годишна възраст 2 от пациентите били инвалидизирани. Клинично, не се наблюдавали булбарна симптоматика и дихателна недостатъчност, както и когнитивен синдром.



Фиг. 1: Човешкият кариотип и АЛС. Със стрелки са отбелязани локусите, съдържащи гените с доказана роля в развитието на АЛС и локусите на кандидат-гените.

Таблица 1: Кандидат-гени в етиопатогенезата на АЛС.

Ген:	Локус:	Роля:
<i>C19orf12</i> (Chromosome 19 open reading frame 12)	19q12	Роля в митохондриалната биоенергетика
<i>C21orf2</i> (Chromosome 21 open reading frame 2)	21q22.3	Роля в ДНК-репарацията и в цилиогенезата
<i>CHRNA3,4,B4</i> (Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-3, alpha-4, beta-4)	2q31.1	Роля в холинергичната невротрансмисия
<i>DAO</i> (D-amino-acid oxidase)	12q24	Роля в регулацията на NMDA-глутаматните рецептори
<i>ELP3</i> (Elongator complex protein 3)	8p21.1	Роля в протеиновата синтеза и в матурацията на проекционните неврони
<i>EWSR1</i> (EWS RNA Binding Protein 1)	22q12.2	Роля в ДНК-репарацията и в метаболизма на иРНК – сплайсинг, процесинг и транспорт
<i>PNPLA6</i> (Neuropathy target esterase)	19p13.2	Роля в регулацията на структурата на клетъчната мембрана на невроните
<i>PONI-3</i> (Paraoxonase 1-3)	7q21.3	Роля в ензимното разграждане на нервни токсини
<i>SLC1A2</i> (Solute carrier family 1 member 2); Excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2); Glutamate transporter 1 (GLT-1)	11p13	Роля в клирънс на синаптичния глутамат
<i>SSI8L1</i> (Calcium-responsive transactivator)	20q13.33	Роля в модулацията на хроматина в нервните клетки
<i>TAF15</i> (TATA-binding protein-associated factor 2N)	17q12	Роля в ДНК-репарация и инциацията на транскрипцията
<i>UNC13A</i> (UNC-13 homolog A)	19p13.11	Роля в пресинаптичния везикуларен транспорт

• С Х-свързано унаследяване:

1. Ген *UBQLN2* – причинител на ALS 15 форма:

UBQLN2 (Ubiquilin-2) кодира Убиквлин 2 – протеин, имащ роля в клетъчния клирънс. Има описано голямо семейство, състоящо се от 5 поколения и 19 засегнати индивиди (10). Унаследяването при тях било по доминантен начин с намалена пенетрантност в представителите от женски пол. Началната възраст на заболяването била между 16 и 71 години, значително по-ниска за мъжете – 33.9 ± 14.0 години спрямо 47.3 ± 10.8 години за жените. При преживяемостта не се наблюдавала разлика между половете – 43.1 ± 42.1 месеца за мъжете спрямо 48.5 ± 19.9 месеца за жените. Осем от пациентите имали когнитивни оплаквания от ФТД тип.

• С неизяснен тип на унаследяване:

1. Ген *NEK1* – причинител на ALS 24 форма:

NEK1 (NIMA-related kinase 1) кодира едноименния протеин с роля в ДНК-репарацията. Има съобщени трима пациенти с ALS 24 форма, като и при тримата се наблюдавало засягане на ЦДН и ПДН в различна комбинация (4).

НОВИ КАНДИДАТ-ГЕНИ

От докладването на *SOD1* гена през 1993 година, в етиологията на АЛС са описани мутации в 35 гена и 2 локуса, засягането в 6 от които може да бъде причина за развитието на повече от една клинична форма според вида на мутацията

(Фигура 1). Въпреки, че е доказан генния дефект в едва около 60% от случаите на фАЛС и 5-10% от тези на сАЛС, интензивните молекулярно-генетични изследвания на пациенти с АЛС водят до много нови открития, израз на което е фактът, че 22 от гените са описани в научната литература от 2010 година насам, а към момента има научни данни за 12 кандидат-гени с висока степен на достоверност, за които се провеждат задълбочени проучвания (Таблица 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

АЛС е рядко заболяване, върху което са фокусирани множество молекулярно-генетични изследвания, както за диагностициране на клиничните случаи с налична фамилна анамнеза, така и за идентифициране на нови генетични форми. Голяма част от потвърдените гени, мутациите в които се считат като етиологична причина за развитието на формите с ниска епидемиологична честота, са докладвани през последното десетилетие. Интензивното проучване на наличните случаи води до откриването на нови и разнообразни клинично-генетични форми, като през последните години има докладвани 12 кандидат-гени.

КНИГОПИС

1. Al-Chalabi, A., Andersen, P., Nilsson, P., Chioza, B., Andersson, J., Russ, C., Shaw, C., Powell, J., Leigh, P. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Molec Genet*, 1999, 8, 157-164.
2. Al-Saif, A., Al-Mohanna, F., Bohlega, S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2011, 70, 913-919.
3. Bannwarth, S., Ait-El-Mkadem, S., Chaussonot, A., Genin, E., Lacas-Gervais, S., Fragaki, K., Berg-Alonso, L., Kageyama, Y., Serre, V., Moore, D., Verschuere, A., Rouzier, C. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*, 2014, 137, 2329-2345.
4. Brenner, D., Muller, K., Wieland, T., Weydt, P., Bohm, S., Lule, D., Hubers, A., Neuwirth, C., Weber, M., Borck, G., Wahlqvist, M., Danzer, K., Volk, A., Meitinger, T., Strom, T., Otto, M., Kasubek, J., Ludolph, A., Andersen, P., Weishaupt, J. NEK1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2016, 139, e28.
5. Brenner, D., Yilmaz, R., Muller, K., Grehl, T., Petri, S., Meyer, T., Grosskreutz, J., Weydt, P., Ruf, W., Neuwirth, C., Weber, M. and 30 others. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. *Brain*, 2018, 141, 688-697.
6. Brown, R.H., Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: recent insights from genetics and transgenic mice. *Cell*, 1995, 80, 687-692.
7. Chen, P., Ma, M., Shang, H., Su, D., Zhang, S., Yang, Y. Copy number variation of trinucleotide repeat in dynamic mutation sites of autosomal dominant cerebellar ataxias related genes. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2009, 26, 6, 626-633.
8. Chen, Y.-Z., Bennett, C., Huynh, H., Blair, I., Puls, I., Irobi, J., Dierick, I., Abel, A., Kennerson, M., Rabin, B., Nicholson, G., Auer-Grumbach, M., Wagner, K., De Jonghe, P., Griffin, J., Fischbeck, K., Timmerman, V., Cornblath, D., Chance, P. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet*, 2004, 74, 1128-1135.
9. Chow, C., Landers, J., Berggren, S., Sapp, P., Grant, A., Jones, J., Everett, L., Lenk, G., McKenna-Yasek, D., Weisman, L., Figlewicz, D., Brown, R., Meisler, M. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J*

- Hum Genet, 2009, 84, 85-88.
10. Deng, H.-X., Chen, W., Hong, S.-T., Boycott, K., Gorrie, G., Sidique, N., Yang, Y., Fecto, F., Shi, Y., Zhai, H., Jiang, H. and 12 others. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*, 2011, 477, 211-215.
 11. Dobson-Stone, C., Hallupp, M., Shahheydari, H., Ragagnin, A., Chatterton, Z., Carew-Jones, F., Shepherd, C., Stefen, H., Paric, E., Fath, T. and 30 others. CYLD is a causative gene for frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2020, 143, 783-799.
 12. Elden, A., Kim, H.-J., Hart, M., Chen-Plotkin, A., Johnson, B., Fang, X., Armakola, M., Geser, F., Greene, R., Lu, M., Padmanabhan, A., Clay-Falcone, D., McCluskey, L., Elman, L., Juhr, D., Gruber, P., Rüb, U., Auburger, G., Trojanowski, J., Lee, V., van Deerlin, V., Bonini, N., Gitler, A. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*, 2010, 466, 7310, 1069-1075.
 13. Freischmidt, A., Wieland, T., Richter, B., Ruf, W., Schaeffer, V., Müller, K., Marroquin, N., Nordin, F., Hubers, A., Weydt, P. and 30 others. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature Neurosci*, 2015, 18, 631-636.
 14. Greenway, M., Andersen, P., Russ, C., Ennis, S., Cashman, S., Donaghy, C., Patterson, V., Swingle, R., Kieran, D., Prehn, J., Morrison, K., Green, A., Acharya, K., Brown, R., Hardiman, O. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genet*, 2006, 38, 411-413.
 15. Gros-Louis, F., Larivière, R., Gowing, G., Laurent, S., Camu, W., Bouchard, J.-P., Meininger, V., Rouleau, G., Julien, J.-P. A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*, 2014, 279, 45951-45956.
 16. Hadano, S., Hand, C., Osuga, H., Yanagisawa, Y., Otomo, A., Devon, R., Miyamoto, N., Showguchi-Miyata, J., Okada, Y., Singaraja, R., Figlewicz, D. and 10 others. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nature Genet*, 2001, 29, 166-173.
 17. Hand, C., Khoris, J., Salachas, F., Gros-Louis, F., Lopes, A., Mayeux-Portas, V., Brewer, C., Brown, R., Meininger, V., Camu, W., Rouleau, G. A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, on chromosome 18q. *Am J Hum Genet*, 2002, 70, 251-256.
 18. Hermosura, M., Nayakanti, H., Dorovkov, M., Calderon, F., Ryazanov, A., Haymer, D., Garruto, R. A TRPM7 variant shows altered sensitivity to magnesium that may contribute to the pathogenesis of two Guamanian neurodegenerative disorders. *Proc Nat Acad Sci*, 2005, 102, 11510-11515.
 19. Hirsch-Reinshagen, V., Pottier, C., Nicholson, A., Baker, M., Hsiung, G.-Y., Krieger, C., Sengdy, P., Boylan, K., Dickson, D., Mesulam, M., Weintraub, S., Bigio, E., Zinman, L., Keith, J., Rogaeva, E., Zivkovic, S., Lacomis, D., Taylor, J., Rademakers, R., Mackenzie, I. Clinical and neuropathological features of ALS/FTD with TIA1 mutations. *Acta Neuropath Commun*, 2017, 5, 96.
 20. Johnson, J., Mandrioli, J., Benatar, M., Abramzon, Y., Van Deerlin, V., Trojanowski, J., Gibbs, J., Brunetti, M., Gronka, S., Wu, J., Ding, J. and 26 others. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron*, 2010, 68, 857-864.
 21. Johnson, J., Pioro, E., Boehringer, A., Chia, R., Feit, H., Renton, A., Pliner, H., Abramzon, Y., Marangi, G., Winborn, B. and 32 others. Mutations in the matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Neurosci*, 2014, 17: 664-666.
 22. Kiernan, M., Vucic, D., Cheah, B., Turner, M., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J., Zoing, M. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 2011, 377, 9769, 942-955.
 23. Kim, H., Kim, N., Wang, Y.-D., Scarborough, E., Moore, J., Diaz, Z., MacLea, K., Freibaum, B., Li, S., Molliex, A. and 25 others. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*, 2013, 495, 467-473.
 24. Kress, J., Kuhnlein, P., Winter, P., Ludolph, A., Kassubek, J., Müller, U., Sperfeld, A.-D. Novel mutation in the ALS2 gene in juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2005, 58, 800-803.
 25. Le Ber, I., Camuzat, A., Guerreiro, R., Bouya-Ahmed, K., Bras, J., Nicolas, G., Gabelle, A., Didic, M., De Septenville, A., Millecamps, S., Lenglet, T., Latouche, M., Kabashi, E., Campion, D., Hannequin, D., Hardy, J., Brice, A. SQSTM1 mutations in French patients with frontotemporal dementia or frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*, 2013, 70, 1403-1410.
 26. Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., Kinoshita, Y., Kamada, M., Nodera, H., Suzuk, H., Komure, O., Matsuura, S. and 15 others. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 2010, 465, 223-226.
 27. Millecamps, S., Salachas, F., Cazeneuve, C., Gordon, P., Bricka, B., Camuzat, A., Guillot-Noel, L., Russaouen, O., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Le Forestier, N. and 15 others. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet*, 2010, 47, 554-560.
 28. Munch, C., Sedlmeier, R., Meyer, T., Homberg, V., Sperfeld, A., Kurt, A., Prudlo, J., Peraus, G., Hanemann, C., Stumm, G., Ludolph, A. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology*, 2004, 63, 724-726.
 29. Munch, C., Rosenbohm, A., Sperfeld, A.-D., Uttner, I., Reske, S., Krause, B., Sedlmeier, R., Meyer, T., Hanemann, C., Stumm, G., Ludolph, A. Heterozygous R1101K mutation of the DCTN1 gene in a family with ALS and FTD. *Ann Neurol*, 2005, 58, 777-780.
 30. Nishimura, A., Mitne-Neto, M., Silva, H., Oliveira, J., Vainzof, M., Zatz, M. A novel locus for late onset amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease variant at 20q13. *J Med Genet*, 2004, 41, 315-320.
 31. Orlicchio, A., Babalini, C., Borreca, A., Patrono, C., Massa, R., Basaran, S., Munhoz, R., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Bernardi, G., Kawarai, T. SPATACIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2010, 133, 591-598.
 32. Parkinson, N., Ince, P., Smith, M., Highley, R., Skibinski, G., Andersen, P., Morrison, K., Pall, H., Hardiman, O., Collinge, J., Shaw, P., Disher, E. MRC Proteomics in ALS Study and the FReJA Consortium. ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). *Neurology*, 2006, 67, 1074-1077.
 33. Sapp, P., Hosler, B., McKenna-Yasek, D., Chin, W., Gann, A., Genise, H., Gorenstein, J., Huang, M., Sailer, W., Scheffler, M., Valesky, M., Haines, J., Pericak-Vance, M., Siddique, T., Horvitz, H., Brown, R. Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet*, 2003, 73, 397-403.
 34. Smith, B., Ticozzi, N., Fallini, C., Gkazi, A., Topp, S., Kenna, K., Scotter, E., Kost, J., Keagle, P., Miller, J., Calini, D. and 55 others. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron*, 2014, 84, 324-331.
 35. Smith, B., Topp, S., Fallini, C., Shibata, H., Chen, H.-J., Troakes, C., King, A., Ticozzi, N., Kenna, K., Soragia-Gkazi, A., Miller, J. and 45 others. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin A11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Transl Med*, 2017, 9, eaad9157.
 36. Takahashi, Y., Fukuda, Y., Yoshimura, J., Toyoda, A., Kurppa, K., Moritoyo, H., Belzil, V., Dion, P., Higasa, K., Doi, K. and 30 oth-

ers. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am J Hum Genet*, 2013, 93, 900-905.

37. Williams, K., Topp, S., Yang, S., Smith, B., Fifita, J., Warraich, S., Zhang, K., Farrawell, N., Vance, C., Hu, X., Chesi, A., Leblond, C. and 56 others. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nature Commun*, 2016, 7, 11253.
38. Wu, C.-H., Fallini, C., Ticozzi, N., Keagle, P., Sapp, P., Piotrowska, K., Lowe, P., Koppers, M., McKenna-Yasek, D., Baron, D., Kost, J. and 27 others. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 2012, 488, 499-503.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“,

Медицински Университет – София,

град София, ул. „Георги Софийски“ №1

e-mail: teodor_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“,

Medical University of Sofia,

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor_a@abv.bg

ПРИЛОЖИМИ ТЕХНИКИ И ПОКАЗАТЕЛИ НА ДИАГНОСТИЧНАТА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ В КОГНИТИВНАТА НЕВРОНАУКА

К. Чомпалов^{1,2}, К. Бахчеванов^{1,2}, П. Атанасова^{1,2}

¹ Клиника по Неврология, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив

² Медицински Университет – Пловдив

APPLICABLE TECHNIQUES AND INDICATORS OF DIAGNOSTIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN COGNITIVE NEUROSCIENCE

K. Chompalov^{1,2}, K. Bahchevanov^{1,2}, P. Atanasova^{1,2}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „St. Georgi“ EAD – Plovdiv

² Medical University – Plovdiv

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is an established neurophysiological tool for studying the integrity of the cortico-muscular pathway in a wide range of diseases associated with motor dysfunction. This includes, but is not limited only to patients with multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease, stroke and cranial nerve damages. In the last 20 years, the scientific interest and the number of electrophysiological studies applicable in clinical diagnostics, related to proven abnormalities in cortical functions in individuals affected by dementia have increased. TMS showed high specificity in most dementias associated with Parkinsonian symptoms. Such specificity is also found in some studies with TMS in patients with mild cognitive impairment (MCI) – to differentiate its variants.

There is already evidence in the literature for distinguishing by TMS individuals with MCI, a condition preceding Alzheimer's disease (AD). Other indicators determining GABA-ergic and glutamatergic transmission find abnormalities in patients with underlying pathology such as frontotemporal dementia (FTD). The increased level of cortical excitability in AD and vascular dementia (VD) has been proven. Short-latent afferent inhibition (SAI), as a

functional indicator of the state of the central cholinergic pathways is normal in VD and FTD, but is suppressed in AD. No change in cortical excitability was observed in FTD, Parkinson's dementia and Lewy's body dementia. In most dementias associated with Parkinsonian symptoms, two indicators of TMS for GABAergic cortical inhibition are abnormal. These are the short-interval intracortical inhibition and the contralateral silence period. The ipsilateral silence period (an indicator of the integrity of the corpus callosum) is abnormal in AD.

The relatively nonexpensive, non-invasive and easily applicable techniques of TMS allow their use as an additional marker for the diagnosis of MCI. They can become particularly relevant to cognitive science with the opportunities they offer for screening at-risk groups for dementia.

KEY WORDS: dementia, diagnosis, mild cognitive impairment, transcranial magnetic stimulation

РЕЗЮМЕ

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е утвърден неврофизиологичен инструмент за изследване целостта на кортикомускулния път при широк спектър от заболявания, свързани с двигателна дисфункция. Това включва, но не се ограничава само до пациенти с множествена склероза, болест на двигателния неврон, Болест на Паркинсон, инсулт и увреди на краниалните нерви. В последните 20 г. нараства научният интерес и броят на приложимите в клиничната диагностика електрофизиологични изследвания, свързани с доказани абнормности в кортикалните функции при индивиди, засегнати от деменция. ТМС показва висока специфичност при повечето деменции, свързани с паркинсонови симптоми. Такава специ-

фичност се намира и в някои проучвания с ТМС на пациенти с леко когнитивно нарушение (ЛКН) – за диференциране на неговите разновидности.

В литературата вече има данни за разграничаване с ТМС на лицата с ЛКН, предхождащо Болестта на Алцхаймер (БА). Други показатели, определящи ГАМК-ергичната и глутаматергична трансмисия намират абнормности при пациенти с подлежаща патология от типа на фронтотемпоралната деменция (ФТД). Доказано повишено е нивото на кортикалната възбудимост при БА и при съдовата деменция (СД). Късолатентната аферентна инхибиция (SAI), като функционален показател за състоянието на централните холинергични пътища е нормална при СД и при ФТД, но е потисната при БА. Не се наблюдава промяна в кортикалната възбудимост при ФТД, при Паркинсонова деменция и при Деменция с телца на Леви. При повечето деменции, свързани с паркинсонови симптоми два показателя на ТМС за ГАМК-ергично кортикално инхибиране са абнормни. Това са късоинтервалното интракортикално инхибиране и контралатералният период на мълчание. Ипсилатералният период на мълчание (показател за целостта на corpus callosum) е абнормен при БА.

Сравнително евтините, неинвазивни и лесно приложими техники на ТМС, позволяват използването им като допълнителен маркер за диагностиката ЛКН. Те могат да станат особено актуални за когнитивната наука с възможностите, които предлагат за скрининг на застрашени от деменция рискови групи.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: деменция, диагноза, леко когнитивно нарушение, транскраниална магнитна стимулация

ВЪВЕДЕНИЕ

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е въведена преди около 30 г. и оттогава се използва интензивно, за да привнесе нов поглед върху патофизиологията на невронните кръгове, стоящи в основата на редица неврологични и психиатрични заболявания. ТМС може да даде информация за възбудимостта на кората на човешкия мозък, проводимостта по кортикоспиналния тракт, както и за целостта на интракортикалните невронални структури и пътищата на мазолестото тяло (7).

Деменциите, засягащи паметта, както и други когнитивни функции и поведението, са съвременен приоритет на общественото здравеопазване. Известно е влиянието на деменцията върху здравето, качеството на живот, автономията и достойнството на засегнатите хора (16). Едно от най-големите предизвикателства е трудността при разграничаването на различните видове деменция, както и на най-ранните им стадии от нормалното мозъчно стареене. Диагнозата деменция в ранния или късния ѝ стадий, се поставя предимно от клиничното изследване на пациента. Нуждата от скриниране и поставяне на ранна диагноза фокусират изследванията върху намирането на подходящи биологични и инструментални маркери за всяко дементно състояние (16, 45).

Болестта на Алцхаймер (БА) се е превърнала в прототип на дементните състояния. Нейният ход представлява една последователна цялост, започваща от когнитивно нормални индивиди с натрупан амилоид в мозъка и стигаща до тези с изявена деменция. Лекото когнитивно нарушение (ЛКН) е междинен стадий, в който лицата имат по-голям когнитивен

спад в сравнение с очакваното за тяхната възраст и образование (9).

Интересен факт за ЛКН е, че само 2/3 от пациентите с ЛКН имат подлежаща амилоидна патология. В 15 до 25% се установява невродегенеративно заболяване като фронтотемпорална деменция (ФТД), а останалите са с нормални промени, свързани с възрастта (1). Това подчертава нуждата от надеждни биомаркери, които да отразяват подлежащата патофизиология дори в началните стадии на когнитивното нарушение. Съвременните консенсуси за диагноза ЛКН, дължащо се на БА са фокусирани върху амилоидното присъствие в мозъка, което се доказва с ликворно изследване или позитронно-емисионна томография (10).

В този контекст Benussi и съавт. (2017) установяват индекс, включващ показатели от ТМС за интракортикалните връзки, който постига точност от 90% при идентифициране на БА, както и на началната ѝ фаза. Установено е, че късолатентната аферентна инхибиция (SAI), оценяваща индиректно функцията на холинергичните пътища е нарушена при пациенти с БА. От друга страна късоинтервалната интракортикална инхибиция (SICI) и интракортикалната фацитация (ICF), които са маркери съответно за ГАМКА-ергична и глутаматергична невротрансмисия са нарушени при пациенти с ФТД (4). Този резултат подкрепя по-рано установеното (28) нарушение на холинергичните връзки при амнестично ЛКН, както и при пациенти с БА (41). В подкрепа на тези открития по-стари проучвания докладват за значима връзка между ликворните биомаркери и неврофизиологичните показатели на централната холинергична активност (15, 26). Това всъщност посочва способността на ТМС да засича протичащите механизми на невродегенерация *in vivo*. По този начин ТМС, като вече утвърден електрофизиологичен инструмент за изследване целостта на кортикомускулния път при широк спектър от заболявания, свързани с двигателна дисфункция не се ограничава само до пациенти с множествена склероза, болест на двигателния неврон, Болест на Паркинсон, инсулт и увреди на краниалните нерви (11). В последните 20 г. нараства броят на изследванията, които докладват наличието на абнормности и в кортикалните функции при засегнатите от деменция (6). Проучванията с ТМС при пациенти с ЛКН, доказват високата специфичност на метода при диференцирането на отделните разновидности на това предементно състояние (32).

Методиките на ТМС позволяват тя да се приложи върху една или повече мозъчни области, като едно-пулсова, дву-пулсова, сдвоена кортикална и периферна стимулация или като поредица от репетитивни стимули с различна честота (17).

Еднопулсовата магнитна стимулация, приложена върху първичната моторна кора предизвиква моторен евокиран потенциал (МЕП) в контралатерален таргетен мускул, давайки информация за проводимостта по кортикомускулния път. Периферната латенция на МЕП и централното моторно проводно време са показатели на целостта на кортикомускулния път. Амплитудата на МЕП е сумарен показател за състоянието на активирания неврон в моторната мозъчна кора, на нервните коренчета и на периферния нерв до съответния инервиран мускул (35).

Моторният праг на покой (resting motor threshold – rMT) се смята за сумарен показател на мозъчната възбудимост, тъй като включва в себе си мембранната възбудимост на корти-

калните моторни неврони, на спиналните моторни неврони, на невромускулните синапси и на активираните мускули – контралатерални на коровата активация (36).

Надпругов пулс приложен върху първичната моторна кора по време на волево съкращение на контралатерален мускул причинява супресия на електромиографски регистрираната мускулна активност за няколко стотици милисекунди. Този феномен се нарича контралатерален кортикален период на мълчание (cSP) и се използва за функционална оценка на интракортикалните инхибиторни кръгове, използващи ГАМК-Б трансмисия. Обратно, съестранният период на мълчание (iSP), получен при стимулация на хемисфера и отвеждане на МЕР от съестранен мускул, се смята че отразява интерхемисферни кортикокортикални инхибиторни механизми, които също използват ГАМК-ергична трансмисия (7).

Двупулсовата парадигма на ТМС позволява измерване на показатели на интракортикалната интерневронна функция, като късолатентната интракортикална инхибиция (SICI) и интракортикалната фасцилация (ICF) на моторния отговор. SICI използва ГАМК-А, а ICF – глутаматергична невротрансмисия (21).

Сензо-моторна модулация и пластичност. Чрез специални методики на ТМС е възможно да се изследва взаимодействието на сензо-моторната кора, както и късолатентната аферентна инхибиция (SAI) и дълголатентната аферентна инхибиция. Смята се, че SAI отразява целостта на централните холинергични кръгове. Дълголатентната аферентна инхибиция вероятно е свързана с кортикокортикалните връзки, включващи моторната кора и първичната и вторичната сензорна кора (44).

Диагностична стойност на ТМС при Болест на Алцхаймер

Повечето проучвания с пациенти с БА намират понижен моторен праг на покой (rMT) (27). От друга страна rMT е в норма, както в началния стадий на БА (34), така и при пациентите с ЛКН (37). Повечето проучвания не намират значима разлика в амплитудата на МЕР между пациентите с БА и здравите контроли (34). Следователно целостта на кортикоспиналния тракт не е нарушена (31).

Редица проучвания намират значима редукция на SAI при БА (24). Освен SAI и интерхемисферната инхибиция (IHI) е значимо снижена при пациенти с ЛКН. В по-нови изследвания се доказва обаче, че SAI е значимо снижен при пациенти с амнестично ЛКН – множествен тип, докато това не се среща при ЛКН – амнестичен или неамнестичен тип (46). Сред параметрите на моторната кортикална реактивност най-постоянната абнормна находка при БА представлява показателят SAI (31). Това означава, че SAI може да се ползва като надеждно средство за идентифициране на пациентите с ЛКН в риск от преминаване в БА, както и мониториране на лечението с ацетилхолинестеразни инхибитори (19).

Проучванията с ТМС дават разнопосочни резултати по отношение на инхибиторните кръгове (31). Повечето изследователи установяват нормален показател SICI (3, 24), като това се отнася и за контралатералния период на мълчание (cSP) (27).

Не са установени и значими промени на ICF при БА, като израз на нормална глутаматергична активност при заболява-

нето (24). Съществува доказателство за първичното и ранно засягане на корпус калозум при БА, чието функционално отразяване е абнормният показател ипсилатерален период на мълчание (iSP). Той е с удължена латентност и непроменена продължителност на коровия МЕР (12). В собствено проучване Padovani и съавт. (2018) (32) получават висока диагностична точност на съотношението на показателите SICI-ICF / SAI с чувствителност 94,4% и специфичност 87,9% при разграничаването на ЛКН, дължащо се на БА от друг вид невродегенеративно ЛКН. Тези стойности са сравними с диагностичната точност на валидираните методи – ликворно изследване и PET невронизобразяване за амилоид.

В заключение данните от ТМС за БА представят повишена кортикална възбудимост, оценена чрез показателите rMT и редуцирания SAI.

Диагностична стойност на ТМС при Съдова деменция

ТМС може да подпомогне диагнозата на съдовото когнитивно нарушение (СКН), да предскаже прогресията и вероятно да открие ранни маркери за риска от последваща деменция. Това превръща СКН в потенциално обратимо състояние. В допълнение ТМС може да се използва за селекция и оценка на респондерите на специфични лекарства, както и за рехабилитацията на нарушената невронна пластичност (17).

Почти всички проучвания посочват, че моторната кора е свръхвъзбудима (редукция на rMT), честа находка и при БА (2). Не се установяват отклонения в активния моторен праг (aMT), в продължителността на SP, SICI и ICF. Абнормност на SAI е намерена само в малка субгрупа от пациенти, която вероятно представлява смесена деменция (29).

ТМС приложена при съдовото ЛКН разкрива усилване на ICF с нормален rMT и ясна тенденция за редукция на rMT при проследяване във времето. Изказана е хипотезата, че критичната точка при която rMT става абнормен може да представлява „неврофизиологична граница“, която определя пациентите със СКН, които ще прогресират до СД. Ако тези пациенти показват „хиперфасцилация“ от самото начало, това може да се приеме като признак за дисфункция и преход от нормалното стареене на мозъка към съдово ЛКН и СД (33).

Диагностична стойност на ТМС при Фронтотемпорална деменция

Терминът представлява клинично и невропатоанатомично хетерогенна група от заболявания. ФТД засяга фронталния и/или темпоралния дял и се проявява основно с промени в поведението, личността, социалното функциониране и езиковото изразяване. В някои случаи клинично трудно се разграничава от БА. Често се засяга двигателната система, което намира израз в асоциация на ФТД с паркинсонизъм и Болест на двигателния неврон (8). Проучванията с ТМС при ФТД намират абнормности в централните моторни кръгове (понижена амплитуда или липсващ МЕР, удължени латентност на МЕР и централно моторно проводно време) дори при липса на клинични признаци за пирамидно засягане (5). За разлика от БА не са намерени значими промени в моторните прагове (MT) (3), в интракортикалната фасцилация/инхибиция, както и в SAI, показател за централната холинергична активност (20). Padovani и съавт. (2018) намират нарушение на показателите

SICI и ICF при пациенти с ЛКН, дължащо се на ФТД, както и при такива с развита ФТД (32). Този резултат се подкрепя и от други изследвания (5).

Диагностична стойност на ТМС при Деменция с телца на Леви

Представява синуклеинопатия, характеризираща се с флукутации в когнитивния статус и по-изразено засягане на вниманието, зрителнопространствените способности и сложни зрителни халюцинации. Често се комбинира с паркинсонов синдром без тремор (40). При деменцията с телца на Леви се установява дефицит на ацетилхолин и съответно редуция на SAI (18). В допълнение на това е намерена корелация между характерните зрителни халюцинации и значимо понижено на холинергичната активност, измерена чрез SAI (25).

Деменция при Болестта на Паркинсон – диагностична стойност на ТМС

Болестта на Паркинсон дълго е смятана само за двигателно нарушение. Понастоящем е прието, че нарушенията в когнитивната функция и поведението са ключова немоторна проява на заболяването, особено с напредването на неговия ход (14). cSP и iSP са снижени при ПБ, особено на засегнатата страна и има връзка с изразеността на ригидността (39). Показателят SICI също е редуциран (23). Когнитивните нарушения при ПБ се свързват с ацетилхолинов дефицит. SAI е значимо снижен на по-засегнатата страна, а също и при пациентите с деменция и ЛКН (47). Тези данни ясно предполагат, че абнормността на показателя SAI и зрителните халюцинации са два епифеномена на холинергичната дисфункция, при пациенти които вероятно ще развият деменция (6).

Деменция при Болестта на Хънтингтън – диагностична стойност на ТМС

Болестта на Хънтингтън се характеризира с двигателни, психиатрични и когнитивни симптоми, които обикновено започват неусетно във възрастта 35-50 г. (42). Когнитивната дисфункция започва със забавяне на мисълта и селективно нарушение на отдалеченото припомняне с постепенна прогресия до развитие на деменция. Въпреки че най-засегнати са базалните ядра, установяват се и промени в моторната кора на челния дял (43). В проучване на Schippling и съавт. (2009) се установява при пациенти в най-ранните стадии на болестта повисоки моторни прагове в сравнение с контролите (38). Нееднозначни резултати се представят относно cSP: описано е както удължаване, така и редуциране (22). Интракортикалните инхибиторни и възбудни кръгове са изследвани с двойно импулсни парадигми: SICI е значимо понижен, докато ICF е редуциран в началния стадий на заболяването (30). SAI е установен редуциран рано след появата на първите симптоми (38).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТМС се характеризира с редица предимства: 1/ неинвазивна, надеждна, лесна за приложение и евтина методика; 2/ не отнема много време; 3/ подходяща за скрининг при разграничаване на ЛКН, дължащо се на БА от ЛКН с друга причина, като се постига точност, сравнима с валидираните методи (32).

Заедно с клиничното изследване на пациента и МРТ, ТМС може да подпомогне диагностичния процес и да предскаже отговора на лечение при дементния пациент. Повечето проуч-

вания с ТМС потвърждават ползата от някои основни показатели, като rMT и SAI при когнитивните нарушения. Обикновено един показател не е достатъчен, но комбинирането им в определени констелации може да помогне при поставянето на диагнозата не само при различните деменции, но и при началния им стадий – ЛКН. Това дава нов оптимизъм за съвременното разпознаване и ранно лечение на когнитивните нарушения (6).

Комбинацията между ТМС и останалите доказани методи, като ликворно изследване и ПЕТ може да подобрят диагностиката на БА, както и на амнестичното ЛКН. Ролята на ТМС е особено полезна, когато данните от другите диагностични методи са противоречиви, недостатъчни или недостъпни. Освен това, поради високата си чувствителност ТМС може да се използва като скриниращ инструмент, който да селектира пациентите за последващо ликворно или ПЕТ изследване (32).

КНИГОПИС

1. Abner, E., Kryscio, R., Schmitt, F., et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series. *Ann Neurol.*, 2017, 81, 4, 549-559.
2. Alagona, G., Ferri, R., Pennisi, G., et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease and in subcortical ischemic vascular dementia. *Neurosci Lett.*, 2004, 362, 2, 95-98.
3. Alberici, A., Bonato, C., Calabria, M., et al. The contribution of TMS to frontotemporal dementia variants. *Acta Neurol Scand.*, 2008, 118, 4, 275-280.
4. Benussi, A., Di Lorenzo, F., Dell'Era, V., et al. Transcranial magnetic stimulation distinguishes Alzheimer disease from frontotemporal dementia. *Neurology.*, 2017, 89, 7, 665-672.
5. Burrell, J., Kiernan, M., Vucic, S., Hodges, J. Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain.*, 2011, 134, 9, 2582-2594.
6. Cantone, M., Di Pino, G., Capone, F., et al. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and in the management of dementia. *Clin Neurophysiol.*, 2014, 125, 8, 509-1532.
7. Chen, R., Cros, D., Curra, A., et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.*, 2008, 119, 3, 504-532.
8. Espay, A., Spina, S., Houghton, D., et al. Rapidly progressive atypical parkinsonism associated with frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2011, 82, 7, 751-753.
9. Frederiksen, K., Nielsen, T., Appollonio, I., et al. Biomarker counseling, disclosure of diagnosis and follow-up in patients with mild cognitive impairment: A European Alzheimer's disease consortium survey. *Int J Geriatr Psychiatry.*, 2021, 36, 2, 324-333.
10. Frisoni, G., Bocchetta, M., Chételat, G., et al. Imaging markers for Alzheimer disease: Which vs how. *Neurology.*, 2013, 81, 5, 487-500.
11. Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.*, 2012, 123, 5, 858-882.
12. Hoepfner, J., Wegrzyn, M., Thome, J., et al. Intra- and inter-cortical motor excitability in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.*, 2012, 119, 5, 605-612.
13. Issac, T., Chandra, S. Transcranial magnetic stimulation in patients with early cortical dementia: a pilot study. *Ann Ind Acad Neurol.*, 2013, 16, 619-22.
14. Jellinger, K. Neurobiology of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.*, 2012, 12, 12, 1451-1466.

15. Koch, G., Di Lorenzo, F., Del Olmo, M., et al. Reversal of LTP-Like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients with tau-related faster clinical progression. *J Alzheimer's Dis.*, 2016, 50, 2, 605-616.
16. Krolak-Salmon, P., Maillet, A., Vanacore, N., et al. Toward a Sequential Strategy for Diagnosing Neurocognitive Disorders: A Consensus from the „Act On Dementia” European Joint Action. *J Alzheimers Dis.*, 2019, 72, 2, 363-372.
17. Lanza, G., Bramanti, P., Cantone, M., et al. Vascular Cognitive Impairment through the Looking Glass of Transcranial Magnetic Stimulation. *Behav Neurol.*, 2017, 2017:1421326
18. Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., et al. Functional evaluation of cerebral cortex in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage.*, 2007, 37, 422-9.
19. Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., et al. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 2005, 76, 8, 1064-1069.
20. Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., et al. In vivo cholinergic circuit evaluation in frontotemporal and Alzheimer dementias. *Neurology.*, 2006, 66, 7, 1111-1113.
21. Di Lazzaro, V., Pilato, F., Oliviero, A., et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: Direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol.*, 2006, 96, 4, 1765-1771.
22. Lefaucheur, J., Menard-Lefaucheur, I., Maison, P., et al. Electrophysiological deterioration over time in patients with Huntington's disease. *Mov Disord.*, 2006, 21, 9, 1350-1354.
23. Leon-Sarmiento, F., Rizzo-Sierra, C., Bayona, E., Bayona-Prieto, J., Doty, R. Novel mechanisms underlying inhibitory and facilitatory transcranial magnetic stimulation abnormalities in Parkinson's disease. *Arch Med Res.*, 2013, 44, 3, 221-228.
24. Di Lorenzo, F., Martorana, A., Ponzo, V., et al. Cerebellar theta burst stimulation modulates short latency afferent inhibition in Alzheimer's disease patients. *Front Aging Neurosci.*, 2013, 5, 2, 1-8.
25. Marra, C., Quaranta, D., Profice, P., et al. Central cholinergic dysfunction measured „in vivo” correlates with different behavioral disorders in Alzheimer's disease and dementia with Lewy body. *Brain Stimul.*, 2012, 5, 4, 533-538.
26. Martorana, A., Esposito, Z., Di Lorenzo, F., et al. Cerebrospinal fluid levels of A β 42 relationship with cholinergic cortical activity in Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm.*, 2012, 119, 7, 771-778.
27. Martorana, A., Mori, F., Esposito, Z., et al. Dopamine modulates cholinergic cortical excitability in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychopharmacology.*, 2009, 34, 10, 2323-2328.
28. Nardone, R., Bergmann, J., Kronbichler, M., et al. Abnormal short latency afferent inhibition in early Alzheimer's disease: A transcranial magnetic demonstration. *J Neural Transm.*, 2008, 115, 11, 1557-1562.
29. Nardone, R., Bergmann, J., Tezzon, F., et al. Cholinergic dysfunction in subcortical ischaemic vascular dementia: A transcranial magnetic stimulation study. *J Neural Transm.*, 2008, 115, 5, 737-743.
30. Nardone, R., Lochner, P., Marth, R., et al. Abnormal intracortical facilitation in early-stage Huntington's disease. *Clin Neurophysiol.*, 2007, 118, 5, 1149-1154.
31. Nardone, R., Tezzon, F., Höller, Y., et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.*, 2014, 129, 6, 351-366.
32. Padovani, A., Benussi, A., Cantoni, V., et al. Diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with transcranial magnetic stimulation. *J Alzheimer's Dis.*, 2018, 65, 1, 221-230.
33. Pennisi, G., Bella, R., Lanza, G. Motor cortex plasticity in subcortical ischemic vascular dementia: What can TMS say? *Clin Neurophysiol.*, 2015, 126, 5, 851-852.
34. Pierantozzi, M., Panella, M., Palmieri, M., et al. Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. *Clin Neurophysiol.*, 2004, 115, 10, 2410-2418.
35. Rossini, P., Burke, D., Chen, R., et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application: An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.*, 2015, 126, 6, 1071-1107.
36. Rossini, P., Rossi, S. Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.*, 2007, 68, 7, 484-488.
37. Sakuma, K., Murakami, T., Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.*, 2007, 118, 7, 1460-1463.
38. Schippling, S., Schneider, S., Bhatia, K., et al. Abnormal Motor Cortex Excitability in Preclinical and Very Early Huntington's Disease. *Biol Psychiatry.*, 2009, 65, 11, 959-965.
39. Spagnolo, F., Coppi, E., Chieffo, R., et al. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. *Brain Stimul.*, 2013, 6, 6, 892-897.
40. Takahashi, R., Ishii, K., Shimada, K., et al. Hypoperfusion of the motor cortex associated with parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.*, 2010, 288, 1-2, 88-91.
41. Teipel, S., Meindl, T., Grinberg, L., et al. The cholinergic system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An in Vivo MRI and DTI study. *Hum Brain Mapp.*, 2011, 32, 9, 1349-1362.
42. Thompson, J., Harris, J., Sollom, A., et al. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 2012, 24, 1, 53-60.
43. Thu, D., Oorschot, D., Tippet, L., et al. Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain.*, 2010, 133, 4, 1094-1110.
44. Tokimura, H., Di Lazzaro, V., Tokimura, Y., et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol.*, 2000, 523, 2, 503-513.
45. Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., et al. Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cogn Behav Neurol.*, 2007, 20, 4, 219-224.
46. Tsutsumi, R., Hanajima, R., Hamada, M., et al. Reduced inter-hemispheric inhibition in mild cognitive impairment. *Exp Brain Res.*, 2012, 218, 1, 21-26.
47. Yarnall, A., Rochester, L., Baker, M., et al. Short latency afferent inhibition: A biomarker for mild cognitive impairment in Parkinson's disease? *Mov Disord.*, 2013, 28, 9, 1285-1288.

МОЗЪЧНА ВЕНОЗНА ТРОМБОЗА ПРИ ДЕЦА

Е. Родопска¹, В. Божинова¹, И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, В. Томов¹, Г. Кесиков⁴, Н. Топалов^{2,3}

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“

⁴ УМБАЛНП „Св. Наум“

CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN CHILDREN – CASE PRESENTATION

E. Rodopska¹, V. Bojinova¹, I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, V. Tomov¹,
G. Kesikov⁴, N. Topalov^{2,3}

¹ Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

³ Imaging Diagnosis Department, UMHATNP „St. Naum“

⁴ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis (CVT) in children is rare with a multifactorial etiology, a variable clinical presentation, but with serious neurological consequences and significant mortality. The clinical presentation depends on the location and the degree of thrombosis, the age of the patients and the presence of underlying diseases. The diagnosis of CVT is confirmed by neuroimaging: CT venography and MRI venography.

We present three cases of children with CVT, diagnosed in MHATNP „St. Naum“. The first case is of a 11 year old girl with childhood absence epilepsy and thrombophilia: mutation in the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) – homozygous 4G/4G and a mutation in methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR-C677T) – homozygous T/T. The girl was admitted in MHATNP with symptoms of increase intracranial pressure – headache, vomiting, diplopia and evidence from fundoscopy for congestive papillae with a prominence of about 1.5 D. MRI of the brain showed subacute thrombosis of the upper sagittal sinus and cortical veins along the cerebral convexity bilaterally. Antiedema and anticoagulant therapy was initiated that led to complete normalization of the neurological status and disappearance of the papilledema. In the MRI of the brain performed after 1.5 months, a restored blood flow in the dural sinuses and cerebral veins was visualized.

The second case is of a 6 year old boy, who, on the background of purulent otitis, presented with symptoms of an increase intracranial pressure (headache, single vomiting and bilateral abducens nerve palsy). The CT scan showed a normal image of the brain and mastoiditis. Initially, the case was discussed as idiopathic intracranial hypertension (IIH) until MRI was performed that showed thrombosis of the right transversal and sigmoid sinus and the right jugular bulb. Antiedema and anticoagulant therapy was initiated with gradual improvement and after 3 month there was a complete recovery of the volume of eye movements and a partial recanalization of the thrombotic sinuses.

The third case is of a 14 year old girl with thrombosis of the left transverse and sigmoid sinus, and internal jugular vein during treatment with progesterone and estrogen therapy due to severe menorrhagia and iron deficiency anemia. Due to the syndrome of

increasing intracranial pressure with severe headache, quantitative disturbances of consciousness, fluctuating sensory aphasia, CT and MRI of the brain with venography were performed that showed thrombosis of the left sinus transversus, sinus sigmoideus and vena jugularis interna, as well as hemorrhage stroke in the left temporal lobe with edema and compression of the lateral ventricle. Leiden factor V and prothrombin were with normal genotype, protein C and S were normal too. Anticoagulant, antiedema and anticonvulsant therapy were performed, with disappearance of the aphasia and intracranial hypertension. MRI performed 3 months later demonstrated partial recanalization of thrombotic sinuses and vessels, as well as postischemic gliosis and cysts of the left temporal lobe.

The differential diagnosis of CVT from other neurological diseases and the timely initiation of adequate therapy is crucial for the prognosis.

KEY WORDS: cerebral venous thrombosis, headache, idiopathic intracranial hypertension

РЕЗЮМЕ

Мозъчната венозна тромбоза (МВТ) е рядко заболяване в детска възраст с мултифакторна етиология и вариабилна клинична картина, но със сериозни неврологични последствия и значителна смъртност. Клиничната картина зависи от локализацията и степента на тромбозата, възрастта на пациентите и наличието на подлежащи заболявания. Диагнозата МВТ се потвърждава чрез невровизуализиращо изследване: КТ-венография и МРТ-венография.

В статията са представени три клинични случая на деца с мозъчна венозна тромбоза, диагностицирани в МБАЛНП „Св. Наум“. Първият случай е на момиче на 11-годишна възраст с идиопатична генерализирана епилепсия и данни за тромбоза – мутация в инхибитора на плазминогеновия активатор (PAI-1), хомозиготен носител 4G/4G и мутация на метилен тетраhydrofolat редуктаза (MTHFR-C677T) – хомозиготен носител T/T. Пациентката е хоспитализирана в МБАЛНП „Св. Наум“ със симптоми, характерни за интракраниална хипертензия – главоболие, повръщане, диплопия и данни от офталмоскопия за застойни папили с проминенция около 1,5 D. Магнитно-резонансната томография (МРТ) на главен мозък показва подостра тромбоза на горния сагитален синус и кортикалните вени по церебралния конвекситет двустранно. При детето се проведе противооточна и антикоагулантна терапия като се отчете нормализиране на неврологичния статус и на очните дъна. В проведения контролен МРТ на главен мозък след около 1,5 месеца се визуализира възстановен кръвоток в дуралните синуси и церебралните вени.

Вторият случай е на момче на 6 години, при което на фона на гноен отит се изявяват симптоми на повишен вътречерепен

натиск – главоболие, съпроводено с еднократно повръщане, и двустранна лезия на п. abducens. Проведената компютърна томография (КТ) показва нормален образ на мозъчния паренхим при данни за мастоидит. Първоначално случаят е обсъден като идиопатична интракраниална хипертензия (ИИХ) до провеждане на МРТ на главен мозък, в която се визуализира тромбоза на десния трансверзален и сигмоиден синус, и на десния югуларен булб. Започната е съответна противооточна и антикоагулантна терапия като 3 месеца след първоначалната изява е отчетено пълно възстановяване на обема на движение на очните булби при частично реканализиране на тромбозиралите участъци.

Третият случай е на момиче на 14-годишна възраст с тромбоза на левите напречен и сигмоиден синус и вътрешна яремна вена на фона на лечение с прогестеронна и естрогенна терапия поради тежка менорагия и изявила се желязодефицитна анемия. Поради синдром на интракраниална хипертензия със силно главоболие, количествени нарушения на съзнанието, флукутираща сензорна афазия, чрез КТ и МРТ на главен мозък с венография е диагностицирана тромбоза на левите sinus transversus, sinus sigmoideus и vena jugularis interna, както и хеморагичен инфаркт в ляв темпорален дял с едем и компресия на латералният вентрикул. Фактор V на Leiden и протромбин са с нормален генотип, протеин С и S са в норма. Проведена е антикоагулантна, противооточна и антиконвулсивна терапия с отзвучаване на афазията и интракраниалната хипертензия. МРТ след 3 месеца е с частична реканализация на тромбозиралите венозни съдове, с постисхемична глиоза и кисти в левия темпорален дял.

Своевременното диагностициране и отдиференциране на МВТ от други неврологични заболявания, както и започването на адекватна терапия е решаващо за прогнозата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: главоболие, мозъчна венозна тромбоза, идиопатична интракраниална хипертензия

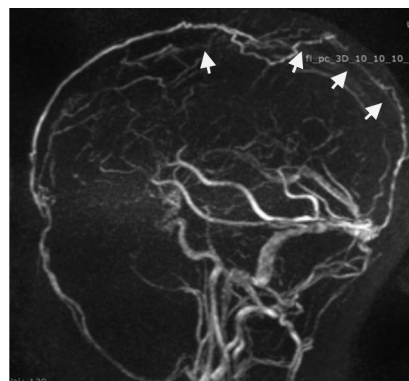
ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчната венозна тромбоза (МВТ) в детска възраст е рядко мултифакторно заболяване, с вариабилна клинична картина, неврологични последствия и значителна смъртност. В етиологичен аспект, най-значими рискови фактори, предразполагащи към възникване на МВТ при деца, са съпътстващи инфекциозни заболявания, дехидратация, анемия, вродени сърдечни пороци, нефротичен синдром, системен лупус еритематозус и онкологични заболявания (4, 7, 10, 16, 17). Клиниката на МВТ е разнообразна и зависи от локализацията и степента на тромбозата, възрастта на пациентите и наличието на подлежащи заболявания. При по-малките деца най-чести са епилептичните пристъпи и фокалният неврологичен дефицит (основно хемипареза), докато при по-големите деца водещи са главоболието и количествените нарушения в съзнанието, а епилептичните пристъпи са по-редки (7, 17). Определяща диагностична стойност при МВТ имат магнитно-резонансната томография (МРТ) и компютърно-томографската (КТ)-венография, дифузионната и перфузионната МРТ, в по-малка степен конвенционалната КТ и МРТ на главен мозък.

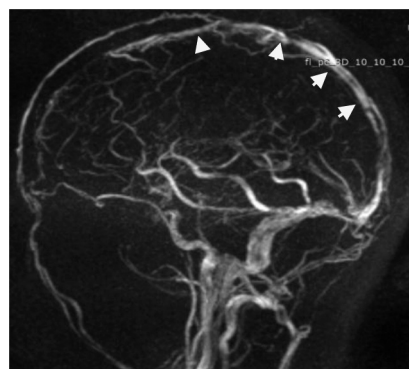
Представени са три случая на деца с МВТ и клиника на повишено интракраниално налягане.

Клиничен случай 1

Пациентът е момиче на 11-годишна възраст със затлъстяване и с идиопатична генерализирана епилепсия (детска абсансна епилепсия), за която провежда антиконвулсивна терапия. Пациентката е хоспитализирана в МБАЛНП „Св. Наум“ по повод на главоболие, придружено от повръщане и диплопия. Неврологичното изследване установява двустранна пареза на п. abducens. Офталмоскопското изследване на очните дъна показва застойни папили с проминенция около 1,5 D. В МРТ на главен мозък се визуализира подостра тромбоза на горния сагитален синус и кортикалните вени по церебралният конвекситет двустранно (фиг. 1). Проведеното генетично изследване за тромбофилия доказва мутация в инхибитора на плазминогеновия активатор (PAI-1) – (хомозиготен носител 4G/4G) и мутация на метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR-C677T) (хомозиготен носител T/T). След провеждане на противооточна и антикоагулантна терапия се отчете нормализиране на неврологичния статус. В контролната МРТ след 1,5 месеца е налице възстановен кръвоток в дуралните синуси и церебралните вени (фиг. 2). Контролната офталмоскопия е без патологични отклонения в очните дъна, а детето е без оплаквания и с напълно възстановен обем на движение на очните булби.



Фиг. 1. МРТ-венография – намален кръвоток в горния сагитален синус и в кортикалните вени по церебралния конвекситет.

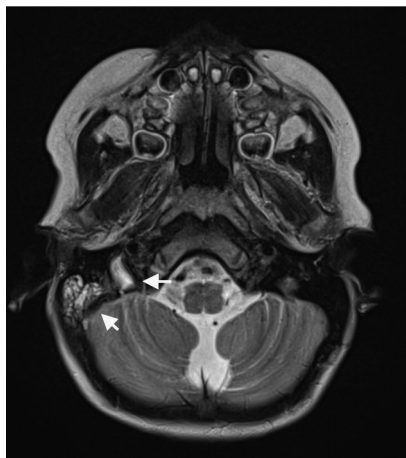


Фиг. 2. МРТ-венография след 1,5 мес. – възстановен кръвоток в дуралните синуси и церебралните вени.

Клиничен случай 2

Пациентът е момче на 6 години, родено от нормално протекала бременност и раждане и с нормална преморбидна анамнеза. На фона на инфекциозно заболяване, усложнено с развитие на гноен отит се изявява челно главоболие с продъл-

жителност 2-3 дни, съпроводено с еднократно повръщане. Около една седмица по-късно се появява двойно виждане, съпроводено впоследствие с трайно отклонение назално на двете очи. Проведена е КТ на главен мозък, в която се визуализира десностранен мастоидит, без да са налице патологични промени в мозъчния паренхим. Поради персистиране на двойното виждане и на ограничената подвижност на очните булби, детето е хоспитализирано в Клиниката по нервни болести за деца, МБАЛНП „Св. Наум“. Офталмоскопското изследване на очните дъна показва хиперемирани папили с воалирани граници, със сиво-белезникав оток, микрохеморагии и проминенция 1,5 D. Отоскопията е с данни за десностранен серозен отит. Неврологичното изследване показва двустранна пареза на n. abducens, по-изразена вдясно. Проведената МРТ на главен мозък визуализира десностранен мастоидит и петрозит с частично пахименингеално ангажиране, както и тромбоза на десния трансверзален и сигмоиден синус, и на десния югуларен булб (фиг. 3). При момчето са проведени противооточна терапия с манитол и ацетазоламид, антибиотична терапия и след получаване на резултатите от МРТ е започнато антикоагулантно лечение с нискомолекулен хепарин за 7 дни. В Клиниката по детска кардиология на МБАЛ НКБ са установени нормални стойности на хемостаза, вкл. нормални стойности на антитромбин III, протеин С, S. Доплеровото изследване показва тромбоза в краниалната част на дясната v. jugularis interna. В домашни условия лечението е продължено със



Фиг. 3. МРТ – десностранен мастоидит и петрозит, тромбоза на десния югуларен булб.

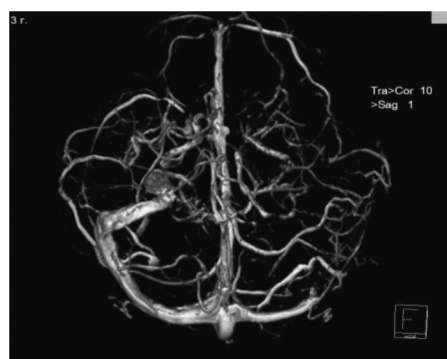


Фиг. 4. МРТ-венография – тромбоза на десния трансверзален синус. Възстановен кръвоток в десния сигмоиден синус.

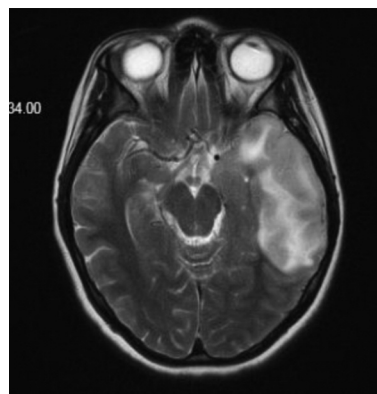
синтром и ацетазоламид. В проведената контролна МРТ на главен мозък три месеца по-късно е налице възстановяване в значителна степен на проходимостта на дясната югуларна вена и на десния сигмоидален синус (фиг. 4). Контролната офталмоскопия е без патологични отклонения в очните дъна, а детето е без оплаквания и с напълно възстановен обем на движение на очните булби. Проведено е генетично изследване, в което не се установяват мутации във фактор V Leiden, фактор II, в MTHFR и в инхибитора на плазминогеновия активатор.

Клиничен случай 3

Пациентът е момиче на 14 години с тромбоза на левите трансверзален и сигмоиден синус и вътрешна яремна вена при лечение с прогестерон, последван от комбиниран орален контрацептив с прогестерон подобна и естрогенна съставка поради менорагия (обилна менструация с тежка желязодефицитна анемия и кръвопреливане). Поради синдром



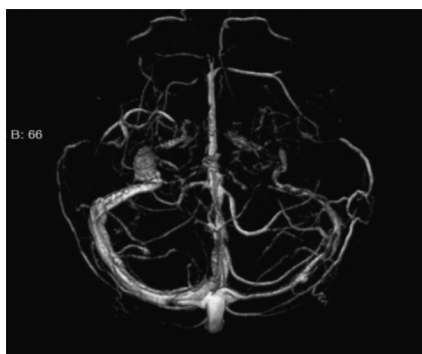
Фиг. 5. МР-венография с данни за тромбоза на левите sinus transversus и sinus sigmoideus.



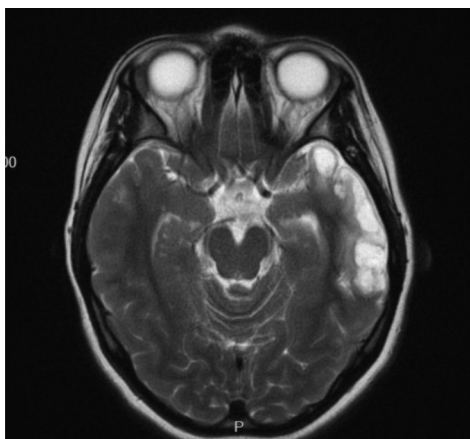
Фиг. 6. МРТ данни за обширна инфарктна зона в ляво темпорално.

на интракраниална хипертензия със силно главоболие, количествени нарушения на съзнанието, флукуираща сензорна афазия, чрез КТ и МРТ на главен мозък с венография е диагностицирана тромбоза на левите sinus transversus, sinus sigmoideus и vena jugularis interna (фиг. 5), както и хеморагичен инфаркт в ляв темпорален дял с едем и компресия на латералния вентрикул (фиг. 6). По време на острия стадий е налице тежка желязодефицитна анемия. Фактор V на Leiden и протромбин са с нормален генотип, протеин С и S са в норма. Проведена е антиконвулсатна и противооточна терапия и ле-

чение с хепарин, клексан, впоследствие със синтром, с отзвучаване на афазията и интракраниалната хипертензия. В МРТ след 3 месеца се визуализира частична реканализация на тромбозиралите венозни съдове, постисхемична глиоза и кисти в левия темпорален дял (фиг. 7, фиг. 8)



Фиг. 7. МР-венография с частична реканализация на тромбозиралите синус transversus и sinus sigmoideus в ляво след 3 месеца.



Фиг. 8. МРТ данни за постисхемични кистозни и глиозни промени в ляво темпорално след 3 месеца.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените случаи илюстрират клинична картина, наподобяваща синдрома на идиопатична интракраниална хипертензия (ИИХ). Независимо от относително рядкото наличие на МВТ в детска възраст, поради припокриването и клиничната картина с тази на ИИХ, при клиника с повишено вътречерепно налягане без данни за тумори, кръвоизливи и вътрешна хидроцефалия от образните изследвания, КТ-венографията и МРТ-венографията са златен стандарт за диагностицирането на МВТ. Диференцирането на двете заболявания е от особена важност, тъй като своевременното започване на адекватно лечение е определящо за прогнозата. Според Lin и съавт. не може да се посочат особени различия в клиничната картина на ИИХ и МВТ, поради което авторите препоръчват провеждането на МРТ при пациенти с клиника на интракраниална хипертензия (13). Диагнозата ИИХ се поставя съобразно модифицираните критерии на Dandy – наличие на симптоми и признаци на повишен вътречерепен натиск (главоболие, гадене, повръщане, транзитorno нарушение на зрението и/или папиледем) при липса на огнищен неврологичен дефицит, с изключение на едностранна или двустранна пареза

на n. abducens, нормални цитологични и биохимични показатели при ликворно изследване и образни изследвания, които изключват други причини за повишен вътречерепен натиск (12). В детска възраст ИИХ засяга основно момичета над 10-годишна възраст, а затлъстяването е важен рисков фактор, както е налице при първия описан от нас случай (5, 15). При първия случай обаче са установени генетични мутации при два от факторите за тромбофилия, а проведената МРТ-венография на главен мозък доказва наличие на мозъчна венозна тромбоза. Често ИИХ в детска възраст се изяснява на фона на инфекции, от които водещи са отитите (12), поради което при втория описан от нас случай първоначално е обсъждана ИИХ, а впоследствие, след МРТ на главен мозък, е доказана МВТ. С проведената КТ на главен мозък във втория случай се отхвърлят други причини за интракраниална хипертензия – тумори, кръвоизливи, хидроцефалия, но изследването не може да изключи МВТ, което налага провеждане на МРТ с венография. Използването на медикаменти като стероиди, някои антибиотици, прекономерни количества вит. А и противозачатъчни също могат да допринесат за ИИХ, от друга страна хормонални естроген и прогестерон съдържащи препарати са рисков фактор и за МВТ, както при нашия трети случай (12). При него се отчита комбинация от 3 рискови фактора: тежка желязодефицитна анемия поради обилни менорагии, употреба на естроген/прогестерон съдържащи препарати и възможна инфекция в малкият таз, не е установена тромбофилия.

Честотата на МВТ в детска възраст варира между 0,4 и 0,7 на 100 000 деца годишно. Патогенезата на МВТ може да се обясни с два основни механизма – тромбоза на вените с последващ локален ефект от запушването и тромбоза на големите синуси с развитие на интракраниална хипертензия поради нарушена ликворна резорбция. Компрометираният венозен дренаж и нарушената абсорбция на гръбначномозъчната течност водят до образуване на вторични исхемични зони в мозъчния паренхим с развитие на вазогенен, а по-късно и на цитотоксичен оток в засегнатата зона. Най-често тромбозите се локализируют в транзверзалните синуси, следвани от сагиталните синуси (18, 20). При тромбоза на sinus transversus и sinus sigmoideus се наблюдават симптоми свързани с повишено интракраниално налягане (главоболие, диплопия) и папиледем, възможна е и афазия при засягане на левия sinus transversus. При запушване на sinus sagittalis superior симптомите зависят от топиката на засегнатите зони, като включват синдром на интракраниална хипертензия, а при разпространение на тромбозата към повърхностните вени често се развива двустранен моторен и сетивен дефицит, гърчове и афазия. При тромбоза на sinus cavernosus са налице екзофталам, оток на клепачите, симптоматика от страна на очевдигателните нерви. Изолираната тромбоза на повърхностните вени води до фокален моторен и сетивен дефицит и до епилептични пристъпи.

МВТ трябва да се обсъжда при пациенти с повишено интракраниално налягане или в случаите на КТ данни за хеморагични инфаркти, особено ако са множествени и несвързани с определен съдов басейн (2, 3). При повечето пациенти с МВТ без фокален неврологичен дефицит, КТ обикновено е нормална. При МРТ в острия стадий обикновено тромбът е изоинтензен на мозъчните структури на T1 и едва в подостратата фаза е с висок сигнал на T1 (4, 7).

Лечението на МВТ включва стандартен или нискомолеку-

лен хапарин за 7-10 дни, последван от орален антикоагулант за 3-6 месеца, в редки случаи тромбоза, а при индикации е възможно и неврохирургично лечение (4, 6, 8, 11). Прилагат се и симптоматични средства – рехидратация, антибиотици, антиконвулсанти, противооточни медикаменти. Трябва да се има предвид, че използването на антикоагуланти се препоръчва в случаите на МВТ без значителни хеморагии (10, 14).

Прогнозата при МВТ зависи от клиничното протичане, възрастта на пациента, съпътстващата патология и навременното започване на адекватна антикоагулантна терапия. Полоша е прогнозата при по-малките деца, при наличие на епилептични пристъпи и количествени нарушения на съзнанието в острия период, при фокален неврологичен дефицит, тромбоза на sinus rectus, тромбоза на дълбоката венозна система и при обширните тромбози (4, 9, 11, 19). В проучвания за МВТ се установява липса на реканализация при 11-16% от случаите и частична реканализация при 41-42% (19). В нашия първи случай е налице изцяло възстановен кръвоток в мозъчната венозна система, докато при втория и третия случай се наблюдава частична реканализация. Липсата на реканализация увеличава риска за рецидив, но не винаги е свързана с по-лоша прогноза по отношение на степента на възстановяване (19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За ранната диагноза на мозъчната венозна тромбоза определяща роля играят образните изследвания: КТ-венографията и МРТ-венографията, които са златен стандарт и чрез които се визуализира липсата на кръвоток във венозния съд. Необходимо е бързо отидиференциране на ИИХ от МВТ предвид различията в лечението на двете заболявания, което е определящо за прогнозата при тези пациенти.

КНИГОПИС

1. Александрова, И., Топалов, Н., Василева, З., Кънева, А., Божинова, В. Мозъчна венозна тромбоза в детска възраст-литературен обзор и представяне на клиничен случай. Педиатрия, 2020, 3, 19-21. [Aleksandrova I., Topalov, N., Vasileva, Z., Kaneva, A., Bojinova, V. Mozachna venozna tromboza v detska vazrast - literaturni obzor i predstaviane na klinichen sluchay. Padiatria, 2020, 3, 19-21.]
2. Томов, В., Божинова, В. Мозъчна венозна тромбоза в детска възраст-диагностичен и терапевтичен подход с представяне на клиничен случай. Педиатрия, 2014, 4, 27-29. [Tomov, V., Bojinova, V. Mozachna venozna tromboza v detska vazrast-diagnostichen i terepevtichen podhod s predstaviane na klinichen sluchay. Padiatria, 2014, 4, 27-29.]
3. Alvis-Miranda, H., Castellar-Leones, S., Alcalá-Cerra, G. et al. Cerebral sinus venous thrombosis. Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2013, 4, 427-438.
4. Bousser, M., Ferro, J. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol, 2007, 6, 162-170.
5. Brara, S., Koebnick, C., Porter, A., Langer-Gould, A., Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension and Extreme Childhood Obesity. J Pediatr, 2012, 161, 4, 602-607.

6. Chalmers, E., Ganesen, V., Liesner, R. et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. Br J Haematol, 2011, 154, 2, 196-207.
7. Dlamini, N., Billingham, L., Kirkham, F. et al. Cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis in children. Neurosurg Clin N Am, 2010, 21, 3, 511-527.
8. Einhaupl, K., Bousser, G., de Bruijn, M. et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol, 2010, 17, 10, 1229-1235.
9. Grunt, S., Wingeier, K., Wehrli, E. Cerebral sinus venous thrombosis in Swiss children. Developmental Medicine & Child Neurology, 2010, 52, 1145-1150.
10. Jackson, B., Porcher, F., Zaptan, D., Losek, J. Cerebral sinovenous thrombosis in children: diagnosis and treatment. Pediatr Emerg Care, 2011, 27, 9, 874-880.
11. Kenet, G., Kirkham, F., Niederstadt, T et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. Lancet Neurol, 2007, 6, 595-603.
12. Ko, M., Liu, G. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri). Horm Res Paediatr, 2010, 74, 381-389.
13. Lin, A., Foroozan, R., Danesh-Meyer, H. et al. Occurrence of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Presumed Idiopathic Intracranial Hypertension. Ophthalmology, 2006, 113, 12, 2281-2284.
14. Moharir, M., Shroff, M., Stephens, D. et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. Ann Neurol, 2010, 67, 5, 590-599.
15. Pearson, V., Rusas, C., Krebs, NF. et al. Overweight and Obesity Are Increased in Childhood-Onset Cerebrovascular Disease. J Child Neurol 2013, 28, 517-519.
16. Saadatnia, M., Fatehi, F., Basir, K. et al. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. Int J Stroke, 2009, 4, 2, 111-123.
17. Sebire, G., Tabarki, B., Saunders, E. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain, 2005, 128, 477-489.
18. Teksam, M., Moharir, M., de Veber, G., Shroff, M. Frequency and Topographic Distribution of Brain Lesions in Pediatric Cerebral Venous Thrombosis. AJNR, 2008, 29, 1961-1965.
19. Vieira, J., Luis, C., Monteiro, J. et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: Clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14, 1, 80-85.
20. Wasay, M., Dai, A., Ansari, M., et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: a multicenter cohort from the United States, 2008, 23, 1, 26-31.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Елена Родопска,

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

София 1113, ул. „Д-р Л. Русев“ 1

e-mail:erodopska3007@yahoo.com

Address for correspondence:

Dr. Elena Rodopska,

Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

1113, Sofia, 1 „Luben Russev“ str.

e-mail:erodopska3007@yahoo.com

АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА МОТОРНА И СЕТИВНА НЕВРОПАТИЯ ПРИ МУТАЦИЯ В *SH3TC2* ГЕНА

К. Кастрева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, А. Йорданова^{3,4}, И. Търнев^{1,2,5}

¹ УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Нервни болести

² Катедра Неврология, МФ, МУ – София

³ Катедра Медицинска химия и биохимия, МФ, МУ – София

⁴ Катедра по Молекулна генетика, Университет на Антверпен, Антверпен, Белгия

⁵ Нов Български Университет, Департамент по когнитивна наука и психология

AUTOSOMAL RECESSIVE HEREDITARY MOTOR AND SENSORY NEUROPATHY ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN THE *SH3TC2* GENE

K. Kastreva^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, A. Jordanova^{3,4}, I. Tournev^{1,2,5}

¹ University Hospital „Alexandrovskia“, Department of Neurology

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

³ Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia

⁴ VIB Center for Molecular Neurology, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

⁵ New Bulgarian University, Department of Cognitive Science and Psychology

ABSTRACT

Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN) also known as Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) are the most common genetic disorders of the peripheral nervous system. They are caused by mutations in more than 80 different genes. Mutations in *SH3TC2* gene were initially identified as a cause of CMT4C in Arabs from North Africa for the first time in 1997. Later an increasing number of mutations and patients were described worldwide. In the recent years CMT4C is thought to be one of the most common autosomal recessive peripheral neuropathy. It is characterized by genetic and phenotypic heterogeneity. The hallmarks of the disease are early and progressive scoliosis and skeletal deformities. Seven patients with 6 different genotypes were identified in Bulgaria. Here we present clinical, epidemiological and genetic data for CMT4C in our country.

РЕЗЮМЕ

Наследствените моторни и сетивни невропатии (НМСН) или още познати като болест на Charcot-Marie-Tooth (CMT) са най-честите наследствени заболявания на периферната нервна система, дължащи се на мутации в над 80 гена. НМСН при дефект в *SH3TC2* гена (CMT4C) е описана за първи път при араби от Северна Африка през 1997 г. В последствие се откриват и други пациенти от целия свят с различни мутации в същия ген, като в последните години CMT4C се определя като една от най-честите автозомно рецесивни демиелинизиращи невропатии. Заболяването се характеризира с генотипна и фенотипна хетерогенност. Смята се, че ранни и прогресиращи костно-ставни изменения са характерен белег на заболяването. В България са установени 7 пациенти с 6 различни генотипа, водещи до клинично изявена CMT4C. Представяме клинични, епидемиологични и генетични данни за CMT4C в България.

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените моторни и сетивни невропатии (НМСН) или още познати като болест на Charcot-Marie-Tooth (CMT) са хетерогенна група от заболявания, причинени от мутации в различни гени [15]. Мутации в над 80 гена са идентифицирани при заболяването, като техният брой вероятно е по-висок, защото не всички болни са генетично верифицирани [8]. Класифицират се в зависимост от начина на унаследяване и скоростите на провеждане по моторните влакна на *p.medianus*: автозомно-доминантни (АД) демиелинизиращи невропатии – CMT1, автозомно-доминантни аксонни – CMT2, X-свързани – CMTX и автозомно-рецесивни (АР) – CMT4. Мутации в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние в *SH3TC2* гена обуславят АР демиелинизираща невропатия, която според приетата класификация е CMT тип 4C. Описана е за първи път при семейства от Алжир, но впоследствие е открита и при пациенти от Мароко и Европа [9,22]. *SH3TC2* (SH3 Domain And Tetratricopeptide Repeats 2) генът кодира белтък, чиято функция е свързана с вътреклетъчния транспорт и свързването на ендозомите с плазмената мембрана [20]. CMT4C се характеризира с генетична и клинична хетерогенност. Началото на заболяването обикновено е в първата и втората декада на живота, като често се среща и забавено ранно моторно развитие. Тежестта на протичане обикновено е лека до умерена. Прогресията на полиневропатията и обусловената от нея мускулна слабост е бавна. Наблюдава се отчетлива разлика между сравнително тежките костно-ставни деформации и относително съхранената мускулна сила. Ранна сколиоза и деформитети на ходилата тип *pes cavus* и *pes planus* са сред най-често срещаните изменения на опорно-двигателния апарат.

Клиничен случай: Представяме пациент на 42 г., постъпил в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“ за диагностично уточняване. Роден е от нормално протекли бременност и раждане. Пациентът е бил с нормално ранно моторно и невропсихично развитие. Проходил на 1 г., като в началото ходел на пръсти, впоследствие родителите забелязали, че не може да стъпва на пети и бързо се изморява при ходене. На 15 г. походката станала несигурна, особено на тъмно, с чести падания. Постепенно оплакванията прогресирали, като към момента на хоспитализацията пациентът не може да движи пръстите на краката, както и да се изправя от клекнало положение. Проведена е тендоелонгация на Ахилесовите сухожилия в детска възраст. Няма данни за фамилност. От неврологичния статус е налице полиневропатен сензо-моторен синдром за четирите крайника, с по-тежко засягане на долните крайници. Налице са перонеална и тиббална плегия дву-

странно; проксимална мускулна слабост в долни крайници с невъзможно изправяне от клекнало положение; дистална мускулна слабост в горни крайници; вяло-паретична, степенна походка; арефлексия за стилорадиалните, коленните и Ахилите рефлекси двустранно и хипорефлексия за бицепсовите и трицепсовите рефлекси двустранно; кожна коремна арефлексия. Сетивните нарушения се изразяват в хипестезия за повърхностна сетивност от дистален тип за горни и долни крайници, нарушени дълбока и сложна сетивност със смутени вибрационен усет, ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет в четирите крайника, положителен Ромберг. Установиха се мускулни хипотрофии за дистална трета на предмишницата, тенара и mm. interossei dorsales manus двустранно, бедрената мускулатура, подбедриците и mm. interossei dorsales pedis двустранно, както и контрактури на Ахилесовите сухожилия, pes cavus двустранно и лекостепенно изразена тораколумбална сколиоза. Проведената електронеурография установи тежка периферностолова увреда на сетивни и двигателни влакна на горни и долни крайници – демиелинизиращ тип със силно удължени дистални латенции изразена вторична аксонна дегенерация, липса на проводимост по сетивни влакна и по nn. fibulares bill. и nn. tibiales bill. Серумните нива на креатинкиназа бяха леко завишени – 460 U/L. Проведеният молекулярно-генетичен анализ доказва наличието на мутация R954X в хомозиготно състояние в *SH3TC2* гена.

Епидемиологични и генетични данни: Епидемиологичните данни за пациентите в България с доказана мутация в *SH3TC2* гена са получени от архива на Национална генетична лаборатория, където са изследвани проби на пациенти от цялата страна с индикация наследствени периферни невропатии. До момента в страната са установени 7 пациенти от различни фамилии – 6 мъже и 1 жена, с генетично верифицирана СМТ4С. При 4 се установяват мутации в хомозиготно състояние (R1109X, R954X при двама, R861P) и в двойно хетерозиготно състояние при 3 (E428X+S490SfsX33, R954X+R1109X, S764F+R954X).

Обсъждане: До момента са описани 21 различни мутации в *SH3TC2*, като повече от 50% засягат екзон 11 [13]. При някои от мутациите е установен ефект на родоначалника при испански роми – R1190X в хомозиготно състояние [11] и при канадци с френски произход – R954X в хомозиготно състояние [12]. Това са и най-често срещаните мутации [21]. При доказаните случаи на СМТ4С в българската популация, тези мутации също се оказват по-разпространени, като се установяват, както в хомозиготно, така и в хетерозиготно състояние. Въпреки, че R1190X се среща често сред ромската популация, тази мутация у нас не е доказана при роми, а се среща при двама българи.

Мутации в *SH3TC2* са описани и при пациенти от Чехия [20], Гърция, Турция, Италия, Англия, Иран, Германия [7], Япония [14], Алжир, Мароко [22]. Според редица автори СМТ4С е сред най-честите АР-НМСН [10, 13, 20, 21]. В Испания след проведено проучване на най-честите наследствени невропатии сред 29 испански фамилии от ромски произход се установява, като най-честа СМТ4С (57.14%), следвана от СМТ4G (25%) и СМТ4D (17.86%) [23]. Мутации в *SH3TC2* гена са отговорни за 26% от пациентите с установена СМТ4 в Гърция [19] и 15.7% във Франция [25]. Сред трите основни етноса в България – българи, роми и турци СМТ4С се среща

само при българите, въпреки че мутации в *SH3TC2* са описани в световен мащаб, както при роми, така и при турци. Установените в страната пациенти със СМТ4С представляват 20% от всички доказани АР демиелинизиращи невропатии при българите и 1.2% от всички форми на СМТ [1]. За разлика от ромите в Испания, в България СМТ4С не се среща изобщо, а най-честите форми са СМТ4D (НМСН тип Лом), Синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм и невропатия и СМТ4G (НМСН тип Русе), които за първи път са описани от екип от български учени [2-6, 16, 17].

СМТ4С се характеризира с голяма вариабилност на фенотипната изява, както за носителите на различни мутации, така и в рамките на една и съща мутация [7, 18, 21, 22, 24]. Според данни от проучване на Yuan и съавт. 2017 съществува неравномерно полово разпределение – мъже:жени 1:6 [26]. В нашата кохорта от пациенти, която наброява 7 души, както и в описаното проучване на Yuan и съавт. 2017, половото разпределение е обратно мъже:жени 6:1.

СМТ4С често се съпровожда с деформитети на ходилата и тежка прогресираща сколиоза, но фенотипът е вариабелен. Възможно е и по-леко клинично протичане с леко изразени костно-ставни деформитети [13]. Степента на сколиозата е от умерена до тежка, нарушаваща дишането [12] и изискваща оперативна корекция при 7% до 39% от случаите [21]. Увреждането на периферните нерви може да доведе до сензорна атаксия и нарушена походка, заради дисталната мускулна слабост. Пареза на проксималните мускули е описана само при част от пациентите. Често се засягат черепномозъчни нерви с поява на диплопия, слабост на мимическата мускулатура, намален слух до пълна глухота, дисфагия, атрофия на езика и пареза на гласни връзки [7]. Електрофизиологичните изследвания показват намалена скорост на провеждане по периферните нерви и вторична аксонна увреда [12, 13, 25], както се установява и при електронеурографията на описания от нас клиничен случай. Сетивните влакна на периферните нерви са по-тежко засегнати [21, 25]. Въз основа на проведената литературна справка за тази форма на наследствена невропатия, определяме като умерена тежестта на фенотипа на нашия пациент, поради липса на инвалидизираща сколиоза, липса на засягане на черепномозъчни нерви и съхранена самостоятелна походка, въпреки необходимостта от провеждане на тендо-елонгация на Ахилесовите сухожилия в детска възраст. В случая дисталното засягане на периферните нерви е по-изразено, отколкото проксималното, което обуславя скелетните деформации. Тези данни се различават от множеството публикувани данни за лека степен на периферна невропатия и инвалидизиращи костно-ставни изменения.

Заклучение: СМТ4С се оказва една от най-често срещаните форми на СМТ4 в редица страни. В България тя също е сред най-разпространените АР демиелинизиращи форми на НМСН, но само при българите, без да е открита сред ромския и турския етноси. СМТ4С се характеризира с генетична и клинична хетерогенност, въпреки че костно-ставните деформитети на ходилата и сколиозата се смятат за универсален белег.

КНИГОПИС

1. Кастрева, К. Изготвяне на база данни за фенотипизация на наследствени неврологични заболявания. Докторска дисертация, София, 2018. [Kastreva, K. Izgotvyane na baza dannii za

- fenotipizatsiya na nasledstveni nevrologichni zabolyavaniya. Doktorska disertatsiya, Sofiya, 2018.]
2. Търнев, И., Варон, Р., Ангеличева, Д., Гергелчева, В., Гудинг, Р., Йол, Б., Ишпекова, Б., Кинг, Р., Райчева, М., Каменов, З., Черникова, С., Томов, А., Петков, Р., Божинова, В., Кацарова, А., Шмаров, А., Литвиненко, И., Тинчева, Р., Цеков, Х., Борисова, П., Бужов, Б., Петрова, Ю., Томас, ПК., Калайджиева, Л. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия /KKLDN/ синдром при цигани – чист дефект на РНК полимераза II – медирана транскрипция. Българска неврология, 2005, 5, 142-148. [Tarnev, I., Varon, R., Angelicheva, D., Gergelcheva, V., Guding, R., Yol, B., Ishpekova, B., King, R., Raycheva, M., Kamenov, Z., Cherninkova, S., Tomov, A., Petkov, R., Bozhinova, V., Katsarova, A., Shmarov, A., Litvinenko, I., Tincheva, R., Tsekov, H., Borisova, P., Buzhov, B., Petrova, Yu., Tomas, PK., Kalaydzhieva, L. Kongenitalna katarakta, litsev dizmorfizam, nevropatiia /KKLDN/ sindrom pri tsigani – chist defekt na RNK polimeraza II – mediirana transkriptsia. Balgarska nevrologiya, 2005, 5, 142-148.]
 3. Търнев, И., Гергелчева, В. Наследствени моторно-сетивни невропатии. София, 2005. [Tarnev, I., Gergelcheva, V. Nasledstveni motorno-setivni nevropatii. Sofiya 2005.]
 4. Търнев, И., Ишпекова, Б., Кинг, Р., Гергелчева, В., Петрова, Ю., Шмаров, А., Николова, М., Савов, А., Кацарска, М., Божинова, В., Литвиненко, И., Цеков, Х., Петкова, И., Христова, А., Попова, Н., Анева, Л., Ангеличева, Д., Йорданов, А., Кременски, И., Томас, ПК., Калайджиева, Л. Клинико-генетично проучване на херeditарната моторна и сензорна невропатия тип Лом в България. Българска неврология, 2005, 5, 148-151. [Tarnev, I., Ishpekova, B., King, R., Gergelcheva, V., Petrova, Yu., Shmarov, A., Nikolova, M., Savov, A., Katsarska, M., Bozhinova, V., Litvinenko, I., Tsekov, H., Petkova, I., Hristova, A., Popova, N., Aneva, L., Angelicheva, D., Yordanova, A., Kremenski, I., Tomas, PK., Kalaydzhieva, L. Kliniko-genetichno prouchvane na hereditarnata motorna i senzorna nevropatiia tip Lom v Balgariya. Balgarska nevrologiya, 2005, 5, 148-151.]
 5. Търнев, И., Роджърс, Т., Гергелчева, В., Йол, Б., Кинг, Р., Ишпекова, Б., Божинова, В., Шмаров, А., Кацарова, М., Цеков, Х., Томас, ПК., Калайджиева, Л. Херeditарната моторна и сензорна невропатия тип Русе /ХМСНР/ – клинични и генетични аспекти. Българска неврология, 2005, 5, 151-154. [Tarnev, I., Rodzhars, T., Gergelcheva, V., Yol, B., King, R., Ishpekova, B., Bozhinova, V., Shmarov, A., Katsarova, M., Tsekov, H., Tomas, PK., Kalaydzhieva, L. Hereditarna motorna i senzorna nevropatiia tip Ruse /HMSNR/ – klinichni i genetichni aspekti. Balgarska nevrologiya, 2005, 5, 151-154.]
 6. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невро-мускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация, София, 2000. [Tarnev, I. Kliniko-genetichno i epidemiologichno prouchvane na shest novootkriti nasledstveni nevro-muskulni zabolyavaniya sred romite v Balgariya. Doktorska disertatsiya, Sofiya, 2000.]
 7. Azzedine, H., Ravisé, N., Verny, C., Gabrëels-Festen, A., Lamens, M., Grid, D., Vallat, JM., Durosier, G., Senderek, J., Nouioua, S., Hamadouche, T., Bouhouche, A., Guilbot, A., Stendel, C., Ruberg, M., Brice, A., Birouk, N., Dubourg, O., Tazir, M., LeGuern, E. Spine deformities in Charcot-Marie-Tooth 4C caused by SH3TC2 gene mutations. *Neurology*, 2006, 67, 4, 602-606.
 8. Fridman, V., Bundy, B., Reily, M., Pareyson, D., Bacon, C. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86, 873-878.
 9. Gabrëels-Festen, A., van Beersum, S., Eshuis, L., LeGuern, E., Gabrëels, F. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23-q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66, 569-574.
 10. Gogou, M., Pavlou, E., Kimiskidis, V., Kouskouras, K., Pavlidou, E., Papadopoulos, T., Haidopoulou, K., Fidani, L. Novel Mutations Involved in Charcot-Marie-Tooth 4C and Intrafamilial Variability: Let's Not Miss the Forest for the Trees. *J Pediatr Genet*, 2021, 10, 2, 147-151.
 11. Gooding, R., Colomer, J., King, R., Angelicheva, D., Marns, L., Parman, Y., Chandler, D., Bertranpetit, J., Kalaydjieva, L. A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *J Med Genet*, 2005, 42, 12, e69.
 12. Gosselin, I., Thiffault, I., Tetreault, M., Chau, V., Dicaire, MJ., Loisel, L., Emond, M., Senderek, J., Mathieu, J., Dupré, N., Vanasse, M., Puymirat, J., Brais, B. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18, 6, 483-492.
 13. Houlden, H., Laura, M., Ginsberg, L., Jungbluth, H., Robb, SA., Blake, J., Robinson, S., King, R., Reilly, M. The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19, 4, 264-269.
 14. Ichikawa, K., Numasawa, K., Takeshita, S., Hashiguchi, A., Takashima, H. Novel mutations in SH3TC2 in a young Japanese girl with Charcot-Marie-Tooth disease type 4C. *Pediatr Int*, 2016, 58, 11, 1252-1254.
 15. Jani-Acsadi, A., Ounpuu, S., Pierz, K., Acsadi, G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62, 767-786.
 16. Kalaydjieva, L., Nikolova, A., Turnev, I., Petrova, J., Hristova, A. Hereditary motor and sensory neuropathy--Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain*, 1998, 121, 399-408.
 17. Kalaydjieva, L. Congenital cataracts-facial dysmorphism-neuropathy. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 29, 1-32.
 18. Kessali, M., Zemmouri, R., Guilbot, A., Maisonnobe, T., Brice, A., LeGuern, E., Grid, D. A clinical, electrophysiologic, neuropathologic, and genetic study of two large Algerian families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 1997, 48, 4, 867-873.
 19. Kontogeorgiou, Z., Nikolaou, K., Kartanou, C., Breza, M., Panas, M., Karadima, G., Koutsis, G. Mutational screening of the SH3TC2 gene in Greek patients with suspected demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease reveals a varied and unusual phenotypic spectrum. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24, 1, 125-130.
 20. Lašuthová, P., Mazanec, R., Vondráček, P., Šišková, D., Haberlová, J., Sabová, J., Seeman, P. High frequency of SH3TC2 mutations in Czech HMSN I patients. *Clin Genet*, 2011, 80, 4, 334-345.
 21. Piscosquito, G., Saveri, P., Magri, S., Ciano, C., Gandioli, C., Morbin, M., Bella, D., Moroni, I., Taroni, F., Pareyson, D. Screening for SH3TC2 gene mutations in a series of demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4). *J Peripher Nerv Syst*, 2016, 21, 3, 142-149.
 22. Senderek, J., Bergmann, C., Stendel, C., Kirfel, J., Verpoorten, N., De Jonghe, P., Timmerman, V., Chrast, R., Verheijen, MH., Lemke, G., Battaloglu, E., Parman, Y., Erdem, S., Tan, E., Topaloglu, H., Hahn, A., Müller-Felber, W., Rizzuto, N., Fabrizi, GM., Stuhmann, M., Rudnik-Schöneborn, S., Züchner, S., Michael-Schröder, J., Buchheim, E., Straub, V., Klepper, J., Huehne, K., Rautenstrauss, B., Büttner, R., Nelis, E., Zerres, K. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet*, 2003, 73, 5, 1106-1119.

23. Sevilla, T., Martínez-Rubio, D., Márquez, C., Paradas, C., Colomer, J. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet*, 2013, 83, 565-570.
24. Varley T., Bourquien P., Bakerm S. Phenotypic variability of CMT4C in a French-Canadian kindred. *Muscle Nerve*, 2015, 52, 3, 444-449.
25. Yger, M., Stojkovic, T., Tardieu, S., Maisonneuve, T., Brice, A., Echaniz-Laguna, A., Alembik, Y., Girard, S., Cazeneuve, C., Leguern, E., Dubourg, O. Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C. *J Peripher Nerv Syst*, 2012, 17, 1, 112-122.
26. Yuan, J., Hashiguchi, A., Okamoto, Y., Yoshimura, A., Ando, M., Shiomi, K., Saito, K., Takahashi, M., Ichinose, K., Ohmichi, T., Ichikawa, K., Tadashi, A., Takigawa, H., Shibayama, H., Takashima, H. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with recessive variants in SH3TC2. *J Hum Genet*, 2018, 63, 3, 281-287.

Адрес за кореспонденция:

д-р Кристина Кастрева

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ "Александровска"

бул. Георги Софийски I, София 1431

e-mail: dr.kastreva@gmail.com

СИНДРОМ НА ГИЛЕН-БАРЕ В УСЛОВИЯТА НА КОВИД-19. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Н. Семерджиева^{1,2}, Д. Атанасова^{1,2}, Д. Тасков¹, И. Антова¹, М. Миланова^{1,2}

¹ Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“

² Катедра Нервни болести, Медицински университет – София

GUILLAIN-BARRE SYNDROME DURING COVID-19 PANDEMIC. CASE REPORTS

N. Semerdjieva^{1,2}, D. Atanasova^{1,2}, D. Taskov¹, I. Antova¹, M. Milanova^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“

² Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Guillain-Barré syndrome often develops as an immune reaction after exposure to certain viral or bacterial antigens, or vaccines. Increasing number of cases have been reported developing during COVID-19 infection, with neurological symptoms beginning on average about 9 days after the onset of the respiratory disease. Isolated cases of Guillain-Barré syndrome have been reported after recovering from COVID-19, and it is hypothesized that the syndrome differs in pathogenesis depending on the time of developing neurological manifestation in the course of the main infectious process. The incidence of Guillain-Barré syndrome has also increased following SARS-CoV-2 vaccination, mainly following the ChAdOx1nCoV-19 vaccine. Despite increasing the risk after vaccination, the risk of developing neurological complications, including Guillain-Barré syndrome, after a positive SARS-CoV-2 test remains significantly higher. We present two cases of Guillain-Barré syndrome – the first one – after recovering from COVID-19 and the second one – after vaccination.

KEY WORDS: Guillain-Barre Syndrome, COVID-19, vaccines

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Гилен-Баре често се развива като имунна реакция след излагане на определени вирусни или бактериал-

ни антигени, както и след някои ваксини. Все повече случаи се съобщават в хода на КОВИД-19 инфекцията, като неврологичната симптоматика започва средно след 9 дни от началото на респираторното заболяване. Съобщени са и единични случаи на синдром на Гилен-Баре след преболевудане от КОВИД-19, като се смята, че в зависимост от времето на неврологичната изява спрямо основният инфекциозен процес синдромът има различна патогенеза. Нарастват и случаите на синдром на Гилен-Баре след ваксиниране срещу SARS-CoV-2, предимно след ChAdOx1nCoV-19 ваксината. Въпреки установения повишен риск след ваксиниране, рискът от възникване на неврологични усложнения, включително синдром на Гилен-Баре, след положителен тест срещу SARS-CoV-2 остава значително по-голям. В тази връзка представяме два клинични случая на синдром на Гилен-Баре – след преболевудане от КОВИД-19 и след ваксинация.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Гилен-Баре, КОВИД-19, ваксини

Синдром на Гилен-Баре.

Синдромът на Гилен-Баре (СГБ) – остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия, най-често протича с релативно симетрична прогресираща мускулна слабост в крайниците и арефлексия, която може да обхване дихателната и булбарната мускулатура (с необходимост от апаратна вентилация), едностранно или двустранно въвлечение на лицеви нерв, сравнително по-леко изразена сетивна симптоматика, болка и евентуална автономна дисфункция. Разграничават се няколко форми, най-честата от които е демиелинизиращата (1). В около 80% болните имат добро обратно развитие, а в около 20% остават инвалидизирани с различна тежест на неврологичния дефицит. Заболяването често отразява имунна реакция след излагане на определени вирусни (Cytomegalovirus,

Ebstein-Barr virus, HIV, хепатит В и С, вирус Zika, грип и др.) или бактериални (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*) антигени, ваксини и др., като в 2/3 от случаите има анамнеза за инфекция преди появата на неврологичните симптоми. (1, 2) СГБ е съобщаван и при други коронавирусни инфекции, вкл. MERS-CoV (3).

Синдром на Гиле-Баре в хода на КОВИД-19.

Периферната нервна система (ПНС) в хода на КОВИД-19 инфекцията се засяга по-рядко от централната нервна система (ЦНС). По данни на обширно ретроспективно проучване при 214 пациента с КОВИД-19 ЦНС е засегната в 24.8%, а ПНС – в 8.9% (4). Усложненията от страна на ПНС включват най-често вкусови, обонятелни, зрителни и слухови нарушения, като с нарастваща честота се съобщава СГБ (5). В литературата са описани над 70 случая на СГБ – най-често демиелинизиращ тип, но са съобщени и форми с аксонална дегенерация и дизавтономия (1). СГБ се развива за различен период от време – средно 9 дни от началото на респираторното заболяване, като са съобщени и случаи на СГБ, предшествали с няколко дни инфекцията. Мъжете доминират при СГБ, асоцииран с КОВИД-19 (68.5%) (4, 5). Такава полова разлика не се установява при СГБ с друга етиология и хипотетично може да се обсъжда евентуален полова-специфичен имуен отговор. В около 1/3 от описаните случаи състоянието е наложило апаратна вентилация поради развитието на СГБ, като е отчетено добро повлияване от интравенозен имуноглобулин (3, 5). Описани са и единични случаи на синдром на Милер-Фишер (офталмоплегия, атаксия, арефлексия) в хода на КОВИД-19 с добро обратно развитие (1).

Синдром на Гиле-Баре след преболеждане от КОВИД-19.

Според National Institute for Health and Care Excellence (NICE) КОВИД-19 се разделя на остър – включващ симптоми възникващи и развиващи се в първите четири седмици от началото на SARS-CoV-2 инфекцията и дългосрочни КОВИД-19-симптоми, които започват или продължават след 4 седмици или повече от началото на КОВИД-19 и не могат да бъдат обяснени с друго, алтернативно заболяване (6). Taquet и съавт. установяват значително неврологично засягане 6 месеца след преболеждане от КОВИД-19 като рискът е по-голям, но не се ограничава само до тежестта на инфекцията. Честотата на неврологичните усложнения е увеличена дори при пациенти, които не са се нуждаели от хоспитализация (7).

За разлика от СГБ, който все по-често се докладва в хода на инфекцията, в литературата са съобщени единични случаи на СГБ след преминаване на острия КОВИД-19 (3). Една от възможните хипотези е, че лечението на пневмонията, асоциирана с КОВИД-19 с дексаметазон и други имуномодулатори би могло да повлияе болестността и времето на изява на СГБ. Според друга хипотеза СГБ развиващ се в хода на КОВИД-19-инфекцията отразява по-скоро паранефекциозен отговор, свързан с остро възпаление, докато вероятно постинфекциозен имуно-медиран отговор към SARS-CoV-2, а не самият вирус или острите съдови промени са в основата на патофизиологията на СГБ след преболеждане от КОВИД-19 (3, 5).

Синдром на Гиле-Баре като усложнение след ваксини срещу КОВИД-19.

Към м. март 2021 г. Food and Drug Administration (FDA) съобщава за 51,755,447 поставени дози ваксини в САЩ и ра-

портувани 9,442 странични ефекти, като в 32 случая е съобщено развитие на СГБ. Основното ограничение при събирането на данни е свързано с пасивно наблюдение и при интерпретация на резултатите следва да се имат предвид възможностите за грешки на измерването, замъгляващи фактори, грешки в подбора (8). Във фаза III клинични изпитвания на ваксината на Jansen са докалдвани 1 СГБ и 1 случай в плацебо-групата (9). По отношение на ChAdOx1nCoV-19 (AstraZeneca) са съобщени редки случаи на СГБ (3, 9). Скорошно обширно британско проучване съобщава за повишен риск от СГБ (IRR – 2.90; 95% CI: 2.15–3.92) в рамките на 15–21 ден след ваксинация с ChAdOx1nCoV-19. Независима шотландска кохорта потвърждава връзката между ChAdOx1nCoV-19 ваксината и развитието на СГБ (IRR – 2.32; 95% CI: 1.08–5.02) между 1–28 ден като се установява и значително по-висок риск от развитие на всякакви неврологични усложнения, включително синдром на СГБ 28 дни след положителен тест срещу SARS-CoV-2 (IRR – 5.25; 95% CI: 3.00–9.18). Регистрираните случаи на СГБ след ваксиниране с ChAdOx1nCoV-19 са 38/10 000 000, а след положителен тест срещу SARS-CoV-2 – 145/10 000 000. Въпреки установения повишен риск от СГБ след ваксиниране, рискът от неврологични усложнения след положителен тест срещу SARS-CoV-2 е значително по-голям (10).

Клиничен случай 1:

Анамнеза и минали заболявания: Касае се за мъж на 65 г. с придружаващи артериална хипертония II ст., добре контролирана, исхемична болест на сърцето, състояние след имплантирани интракоронарни стентове, дислипидемия, нефролитиаза, състояние след нефректомия десен бъбрек и литотрипсия вляво. Пациентът е диагностициран с КОВИД-19 на 18.12.2020 г. – 28 дни преди началото на неврологичните оплаквания и е преболеждал инфекцията в амбулаторни условия. На 05.01.2021 г. сутринта изпитал невъзможност да се изправи от леглото без чужда помощ поради слабост в долните крайници, изтръпване на двете ходила и болки в подбедриците. Към обяд се появило изтръпване и на пръстите на ръцете. Болният е хоспитализиран в клиниката същия ден.

Соматичен и неврологичен статус: От соматичния статус не се установиха патологични отклонения. Пациентът беше афебрилен и хемодинамично стабилен с артериално налягане – 110/80 mmHg, пулс – 65 у/мин. От неврологичния статус се установиха лезия на лицеви нерв по периферен тип вляво, остслабена мускулна сила за долни крайници – проксимално и дистално – 3/5 според мануалното мускулно тестване, арефлексия за горни и долни крайници и дистални парестезии за четирите крайника.

Изследвания: При приемането в клиниката се проведеха бърз антигенен тест срещу SARS-Cov-2 (–) отрицателен, бърз тест – антитела срещу SARS-Cov-2 – IgM 0.5 (–) отрицателен, IgG 35.6 (+) положителен резултат, електрокардиограма – синусов ритъм. Резултатите от проведените пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимични показатели, електролити, хемостазен профил, С-реактивен протеин не показваха отклонения от нормата. От проведената лумбална пункция изтече бистър, прозрачен ликвор. Установи се повишен белтък – 0.62 g/l, без клетки и електрофореза от олигоклонал тип. От електроневрографското изследване се установиха данни за полирадикулоневритна увреда в ръцете и краката –

демиелинизиращ тип, сетивно-моторен (синдром на Гилен-Баре), по-изразена в краката.

Клиничен ход: В клиниката се проведе лечение с кортикостероиди, профилактика срещу дълбоки венозни тромбози с нискомолекулярен хепарин, прегабалин за сетивните нарушения, витамини, гастропротекция и симптоматично лечение на придружаващите заболявания. Започна се рехабилитационен комплекс. Отчете се много добро обратно развитие на неврологичния дефицит, болният се вертикализира и се раздвижи до степен ходене с едностранно подпомагане, без дихателна и булбарна слабост. Пациентът остана трайно афебрилен и се изписа на 20.01.2021 г. – след 15 дни болничен престой, след което беше насочен за продължаване на физиотерапията и рехабилитацията.

Клиничен случай 2:

Анамнеза и минали заболявания: Касае се за мъж на 46 г., без придружаващи заболявания. Пациентът е ваксиниран срещу SARS-Cov-2 с ChAdOx1nCoV-19 като втората доза е поставена на 23.04.2021 г. На 05.06.2021 г. усетил лека слабост в ръцете и подбедриците, болки в мускулите. На следващия ден слабостта прогресивно се засилила, а от 07.06.2021 г. ставането от леглото и походката станали невъзможни. Хоспитализиран е в клиниката на 07.06.2021 г.

Соматичен и неврологичен статус: От соматичния статус не се установиха патологични отклонения. Пациентът беше афебрилен и хемодинамично стабилен с артериално налягане – 120/80 mmHg, пулс – 83 у/мин. От неврологичния статус се установиха ослабена мускулна сила за горни крайници – дистално – 4/5 вдясно, за долни крайници – проксимално вдясно – 3/5, проксимално вляво – 4/5, дистално вдясно – 2/5 и дистално вляво – 3/4 според мануалното мускулно тестване; отслабени рефлекс в горните и липсващи сухожилни рефлекс в долните крайници.

Изследвания: При приемането в клиниката се проведеха бърз антигенен тест срещу SARS-Cov-2 (–) отрицателен, електрокардиограма – синусов ритъм. Резултатите от проведените пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимични показатели, електролити, хемостазен профил, С-реактивен протеин не показаха отклонения от нормата. От проведената лумбална пункция изтече бистър, прозрачен ликвор. Установи се повишен белтък – 0.93 g/l, без клетки и серумен тип електрофореза. От електроневрографското изследване се установиха данни за полирадикулярна увреда в ръцете и краката; данни за частичен проксимален блок на провеждане по двигателните влакна на перонеалния и улнарни нерв вдясно; от изследваните периферни нерви на горни и долни крайници – двигателни и сетивни влакна – в норма.

Клиничен ход: В рамките на два дни след хоспитализацията симптоматиката се утежни с развитието на вяла квадриплегия с частично обхващане на дихателната мускулатура, което наложи кислородотерапия и подпомагане на дишането с неинвазивна белодробна вентилация. Приложиха се високи дози имуновенин (0,4 g/kg) за 5 поредни дни и се продължи с комплексния терапевтичен подход, включващ кортикостероиден курс, профилактика срещу дълбоки венозни тромбози с нискомолекулярен хепарин, приложение на прегабалин, витамини, гастропротекция, антибиотичен курс, симптоматично лечение, рехабилитационен комплекс. Отчете се добро об-

ратно развитие – болният се вертикализира и се раздвижи до степен възможна самостоятелна походка, без дихателна и булбарна слабост. Пациентът остана трайно афебрилен и се изписа на 14.07.2021 г. – след 37 дни болничен престой, след което беше насочен за продължаване на физиотерапията и рехабилитацията.

ОБСЪЖДАНЕ:

Първият клиничен случай представя рядко неврологично усложнение, развиващо се на границата от четири седмици след началото на SARS-Cov-2 инфекцията като в литературата са описани единични подобни случаи, за разлика от СГБ рано в хода на острата SARS-Cov-2 инфекция, съобщаван значително по-често (1, 5). СГБ в условията на КОВИД-19 се различава по честота, а вероятно и като патогенеза в зависимост от развитието му спрямо основният инфекциозен процес (5). На този етап не би могло да се установи корелация между тежестта на протичане на КОВИД-19 и тежестта на специфичните дългосрочни неврологични усложнения, включително СГБ.

Вторият случай отразява пост-ваксинален СГБ, въпреки че прозореца между ваксината и развитието на неврологичната симптоматика е малко по-дълъг от средния, за поява на неврологични усложнения след ваксиниране срещу SARS-Cov-2. Въпреки липсата на друго алтернативно заболяване, обясняващо възникването на синдрома, причинно-следствената връзка остава предполагаема. Както се съобщава в литературата, някои неврологични синдроми могат да възникнат в пост-ваксиналния прозорец случайно, а честотата на нежелани събития след ваксинация би могла да се дължи на по-висок риск в популацията, насочена към ваксинация (8). Въпреки повишеният риск от възникване на редки неврологични усложнения, в частност СГБ, честотата им след ваксиниране остава значително по-ниска в сравнение с тази, след положителен тест срещу SARS-Cov-2 (10).

КНИГОПИС

1. Sansone, P., Giaccari, L., Aurilio, C., Coppolino, F., Esposito, V., Fiore, M., Paladini, A., Passavanti, M., Pota, V., Pace, M., Rampias, T. Post-Infectious Guillain-Barré Syndrome Related to SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Life*, 2021, 11, 167.
2. Introna, A., Caputo, F., Santoro, C., Guerra, T., Ucci, M., Mezzapesa, D., Trojano, M. Guillain-Barré syndrome after AstraZeneca COVID-19-vaccination: A causal or casual association? *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 208, 106887.
3. Raahimi, M., Kane, A., Moore, C., Alareed, A. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of 'long COVID-19 syndrome'? *BMJ Case Rep*, 2021, Jan 18, 14, 1, 240178.
4. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020, 77, 6, 683-690.
5. Shoraka, S., Ferreira, M., Mohebbi, S., Ghaemi, A. SARS-CoV-2 Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Review on Potential Pathogenic Mechanisms. *Front Immunol*, 2021, May, 10, 12,

674922.

6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published, 18 December, 2020, 1-106, Last updated, 11 November 2021.
7. Taquet, M., Geddes, J., Husain, M., Luciano, S., Harrison P. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, April, 2021, 8, 5.
8. Goss, A., Samudralwar, R., Das, R., Nath, A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. *Ann Neurol*, 2021 May, 89, 5, 856-857.
9. Misra, S., Kolappa, K., Prasad, M., Radhakrishnan, D., Thakur, K., Solomon, T., Michael, B., Winkler, A., Beghi, E., Guekht, A., Pardo, C., Wood, G., Chou, S., Fink, E., Schmutzhard, E., Kheradmand, A., Hoo, F., Kumar, A., Das, A., Srivastava, A., Agarwal, A., Dua, T., Prasad, K. Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 350 studies. *Neurology*, 2021 Oct, 11.
10. Flemming, A. Comparing neurological complications after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nat Rev Immunol*, 2021 Nov 5, 1.

Адрес за кореспонденция:

д-р Николина Семерджиева

МБАЛНП „Св. Наум“ – ул. „Любен Русев“ 1, София, 1113

e-mail: nikolina.semerdjieva@gmail.com

Correspondence address:

Nikolina Semerdjieva, MD

MHATNP „St. Naum“, 1 Luben Russev Str., Sofia 1113

e-mail: nikolina.semerdjieva@gmail.com

МИЕЛИНОЛИЗА И РАБДОМИОЛИЗА У ДЕТЕ С ТЕЖКА ХИПЕРНАТРИЕМИЯ

М. Колева^{1,2,3}, В. Божинова^{1,3}, Н. Топалов^{2,3}, Е. Славкова^{1,3}, А. Асенова^{1,2,3}¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София² Медицински Университет – София³ УМБАЛНП „Св. Наум“ – гр. София

MYELINOLYSIS AND RHABDOMYOLYSIS IN A CHILD WITH SEVERE HYPERNATREMIA

M. Koleva^{1,2,3}, V. Bojinova^{1,3}, N. Topalov^{2,3}, E. Slavkova^{1,3}, A. Asenova^{1,2,3}¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia² Medical University – Sofia³ UMHATNP „St. Naum“ – Sofia

ABSTRACT

Osmotic demyelination syndrome, also known as central pontine myelinolysis, was first described in 1959, being associated with rapid and / or incorrect correction of hyponatremia in the body. Demyelination can also be observed in severe hypernatremia, as a result of exogenous sodium intake of various natures, and the areas of damage may be extrapontine. Isolated cases of cerebral myelinolysis due to exogenous abnormal sodium intake have been reported in the literature, mainly due to nutritional errors. We present a case of a 15-year-old girl who, due to a dietary error, reached an extreme intake of sodium, with a significant restriction of fluid and food intake, probably in the field of undiagnosed eating disorder. The girl presents with significant cognitive impairment, severe confusion, significant deviations in a number of laboratory parameters – hypernatremia over 180 mmol/l, elevated urea, creatinine, ASAT, ALAT, extreme increase in CPK to over 79,000 U/l, with severe ataxia and MRI data for extrapontine

myelinolysis.

KEY WORDS: extrapontine myelinolysis, hypernatremia, rhabdomyolysis, osmotic demyelination

РЕЗЮМЕ

Синдромът на осмотична демиелинизация известен още като централна понтинна миелолиза е описан за пръв път през 1959 г., като се асоциира с бързо и неправилно коригиране на хипонатриемия в организма. Демиелинизация може се наблюдава и при тежка хипернатриемия, вследствие на екзогенен внос на натрий от различно естество, а зоните на увреда могат да са и с екстрапонтинна локализация. В литературата са описани единични случаи на церебрална миелолиза в следствие на екзогенен абнормен внос на натрий, основно поради алиментарни грешки.

Представяме случай на 15-годишно момиче, при което поради диетична грешка се е достигнало до екстремно внос на натрий, при значимо ограничаване приема на течности и храна, вероятно в сферата на недиагностицирано хранително разстройство. При момичето са налице значимо нарушение на когнитивните функции, тежка обърканост, значими отклонения в редица лабораторни показатели – хипернатриемия над 180 mmol/l, завишени урея, креатинин, АСАТ, АЛАТ, екстремно увеличение на креатинфосфокиназа (КФК) до над 79 000 U/l, с тежка атаксия и МРТ данни за екстрапонтинна миелолиза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: екстрапонтинна миелинолиза, хипернатриемия, рабдомиолиза, осмотична демиелинизация

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на осмотична демиелинизация (osmotic demyelination syndrome, ODS), описан от Adams и Victor (2), се характеризира с частично разрушаване на миелиновата обвивка или в основата на моста (централна понтинна миелинолиза, CPM) или извън моста (екстрапонтинна миелинолиза, EPM). ODS обикновено се появява след бърза корекция на хипонатриемия, но може да се появи и при състояния с остро или подостро развиваща се хипернатриемия, в това число и при екзогенен абнормен внос. Известните рискови фактори за ODS включват алкохолизъм, недохранване, системни заболявания, чернодробна трансплантация и рядко хемодиализа. В литературата се описват предимно случаи на възрастни пациенти и то с централна понтинна миелинолиза и само единични съобщения за деца с екстрапонтинна миелинолиза при хипернатриемия (3, 5, 7, 9, 10).

Тежка хипернатриемия, дефинирана като повишаване на серумната концентрация на натрий до стойност над 160 mmol/l, води до неуспех на защитния механизъм на мозъка да се адаптира към промените и следователно се свързва с висока смъртност поради енцефалопатия (1). Синдромът на осмотична демиелинизация (ODS), който включва както централна понтинна миелинолиза (CPM), така и екстрапонтинна миелинолиза (EPM), е най-често в резултат от екстремни флуктуации в серумната концентрация на натрий и промени в плазмения осмоларитет. Типичната клинична изява на EPM е различна по тежест енцефалопатия. Възможни са и различни други неврологични прояви – атаксия, тремор, квадрипареза, паркинсонов синдром. Възможно е съчетание от двете състояния – CPM и EPM.(7)

Освен с ODS, хипернатриемия може, макар и рядко да доведе до рабдомиолиза. Тежката хипернатриемия допринася за хиперосмоларност и причинява клетъчна дехидратация. Освен до мозъчна демиелинизация, хипернатриемията може да доведе и до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира с мускулна некроза и поява на вътресекреторни компоненти на мускулна тъкан в кръвообращението. Най-честите причини са нараняване при притискане, някои лекарства, злоупотреба с различни субстанции, понякога и с медикаменти (6), а също и в резултат на стомашно-чревни нарушения, свързани с упорито повръщане и дехидратация (4). Клиничните прояви могат да варират в широк спектър – от безсимптомно повишаване стойностите на КФК, до остра бъбречна недостатъчност и хиповолемичен шок. Хипернатриемия, която води до рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност, е докладвана при възрастни, но е рядка при деца (8) и описваните случаи са обикновено единични.

В литературата има ограничен брой описания на случаи с документирани ODS, като обикновено случаите са свързани с бърза корекция на хипонатриемия. Нап и съавт. (7) докладват метаанализ за ODS поради хипернатриемия при 30 възрастни пациенти, които са развили остра хипернатриемия поради различни етиологии. Описанията за ODS с екстрапонтинна миелинолиза при деца са единични. Единствен метаанализ на по-голям брой деца – 76, е публикуван през 2012 г. в Journal

of child neurology (10), като само 13 от тях са с данни за екстрапонтинна локализация на зоните на демиелинизация. (10) Липсва специфично лечение, а благоприятната прогноза е свързана с правилно и внимателно коригиране стойностите на Na чрез водно-солеви инфузии, както и инфузии на глюкоза/декстроза и ниски дози кортикостероид.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на момиче на 15-годишна възраст с нормално ранно развитие. От малка винаги била с по-високо телесно тегло и в училище често и се подигравали. Близките съобщават, че вероятно от края на юли 2021 г. забелязали промяна в поведението – започнала волево да ограничава прием на храна и течности. При хранене задържала храната в бузите и после я изплювала, а към ограниченото количество течности, които приемала били с прибавена готварска сол, поради разпространявана в интернет диета за отслабване, включваща сол. Отслабнала значително (около 8-10 kg) на тегло. След около един месец била с намалена мускулна сила – при опит за хващане на предмет ѝ треперела ръката, в последващите 20 дни настъпила и постепенна промяна в поведението, характеризирана от съучениците като „странно“ поведение. Имала безпричинно падане, вероятно поради слабост и/или нестабилност. През последните 7 дни преди хоспитализацията не приемала почти никаква храна и вода. Започнала да пише объркани съобщения до близките си, говорела несвързано. Походката се затруднила, залитала при ходене, извършвала безмислени стереотипни движения, обикаляла от едната в другата стая. Отричат се предшествващи инфекции. Консултирана с детски психиатър който я насочва към Клиника по детска неврология.

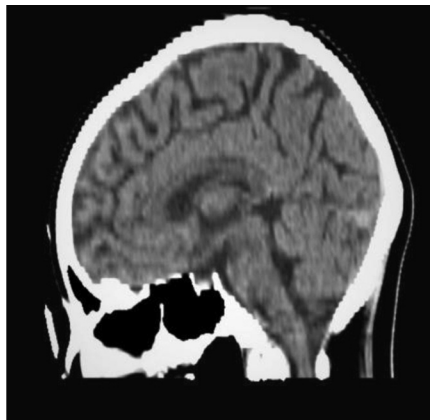
Соматичен статус: в умерено увредено общо състояние – бледа, с подкържени очи, афебрилна, телесна температура 36,4°C, назофаринкс – спокоен, бял дроб – везикуларно дишане, без хрипове, CCC – ритмична сърдечна дейност с честота 113/мин., ясни сърдечни тонове, RR 129/80 mmHg, корем – с нормална чревна перисталтика, мек, позволява дълбока палпация, неболезнен, без органомегалия, крайници – б.о., телесно тегло 50 kg.

Неврологичен статус: Без белези на менингоградикулерно дразнене; Краниални нерви – на моменти бавни нистагмични движения на очните булби при поглед настрани, като съобщава за двойно виждане при поглед настрани двустранно и нагоре. Леко ограничен обем на пасивни движения в глезенните стави и увеличен обем в останалите големи стави с намален мускулен тонус. Запазена мускулна сила, извършва активни движения с четирите крайника в пълен обем и без изразени асиметрии. Отслабени сухожилни и надкостни рефлексни еднакви двустранно без патологичен рефлекс на Бабински. Координация – носопозаказалечна и колянна – стъпална проба извършва с двустранна дисметрия. Скандиран, дизартричен говор. Походка – невъзможна самостоятелно поради тежка атаксия. Сетивност – несигурно изследване поради обърканост. Тазови резервоари – контролира. Дезориентирана за време, място и собствена личност.

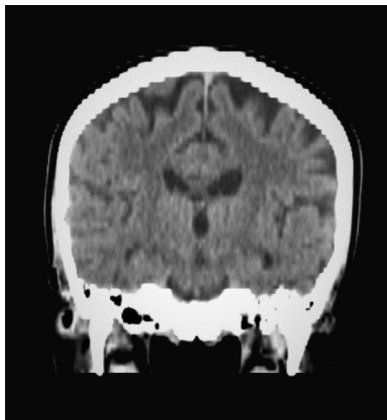
ИЗСЛЕДВАНИЯ:

По време на болничния престой се проведеха:

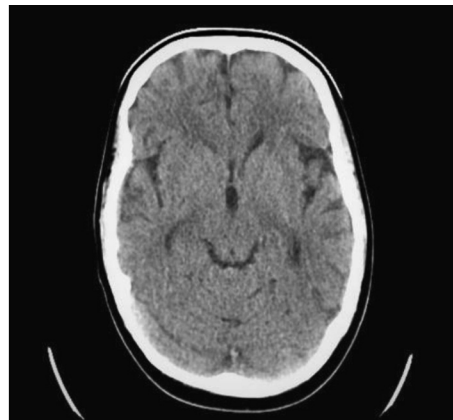
- КТ на главен мозък с данни за корова атрофия – (Фиг. 1,



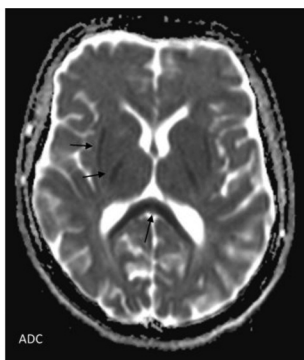
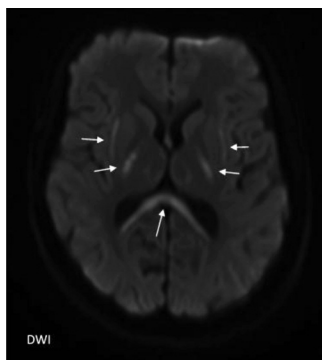
Фиг. 1.



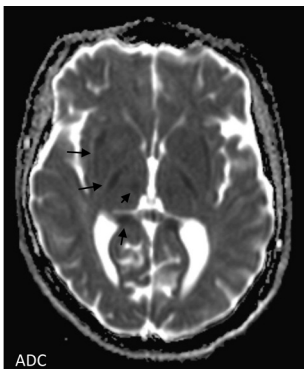
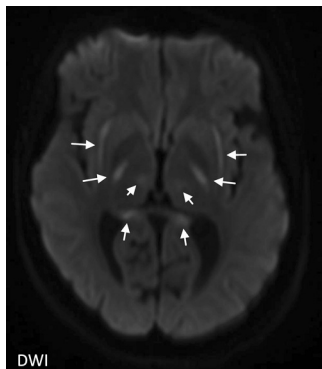
Фиг. 2 .



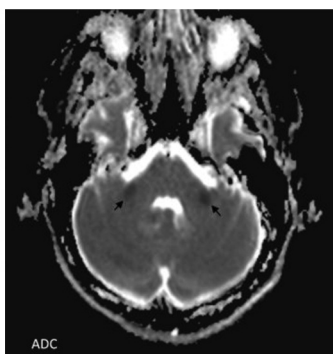
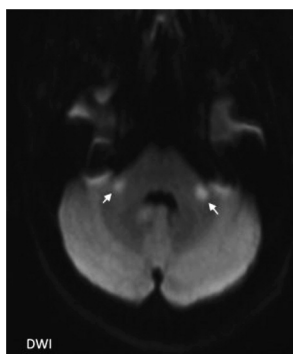
Фиг. 3.



Фиг. 4. МРТ – (DWI/ADC), показващи зони на рестрикция на дифузията (capsula externa, задно бедро на capsula interna и splenium на corpus callosum двустранно) при екстрапонтинна миелинолиза при дете с хипернатриемия.



Фиг. 5. МРТ – (DWI/ADC), показващи зони на рестрикция на дифузията (capsula externa, задно бедро на capsula interna, опашка на hippocampus и медиален аспект на thalamus двустранно) при екстрапонтинна миелинолиза при дете с хипернатриемия.



Фиг. 6. МРТ – (DWI/ADC), показващи зони на рестрикция на дифузията в средните малкомозъчни крачета при екстрапонтинна миелинолиза при дете с хипернатриемия.

2 и 3).

• МРТ на главен мозък с данни за хиперинтензни в T2 симетрично разположени ивици двустранни лезии в capsula externa, задното бедро на capsula interna, медиалните части на таламусите, splenium на corpus callosum, хипокампусите, семиовалните центрове и средните малкомозъчни крачета. Описаните лезии демонстрират рестрикция на дифузията в DWI/ADC, като в DWI се виждат и допълнителни лезии в церебралните крачета и понса. Описаните находки не поемат контрастна материя след контрастно усилване на образа. Не се установяват допълнителни патологични находки от нативните и контрастни серии. Заключение: МРТ находката съответства в най-голяма степен на синдром на осмотичната демиелинизация – т.нар. екстрапонтинна миелинолиза. (Фиг. 4 и Фиг. 5) и със засягане и на малкомозъчни структури (Фиг. 6).

- ЕЕГ – Нискоамплитудна и неедобре организирана активност с бавновълнови прояви в предните отвеждания
- Ехография на коремни органи без отклонения норма
- ЕКГ – синусов ритъм
- Подробни лабораторни изследвания (Табл. 1), проследяващи в динамика значимите отклонения първоначално основно в стойностите на Na^+ до над 180 mmol/L, креатинин до 190 $\mu\text{mol/L}$ и урея до 29.84 mmol/L / нарушена бъбречна функция с риск от остра бъбречна недостатъчност / при значима хемоконцентрация (Hb до 174 г/л, Ht 57,6%), последвани от **екстремно повишаване в рамките на около 72 часа на креатинфосфокиназата (КФК) до над 79 000 U/L, паралелно с КФК-МВ**, което наложи и кардиологична консултация поради рискове от ритъмни нарушения на сърдечната дейност на фона на развиваща се рабдомиолиза, но ЕКГ е със синусов ритъм. **Отчете се и повишаване на АСАТ ≥ 1700 U/L и АЛАТ ≥ 700 U/L**, които се задържаха в по-високи стойности почти през целия престой, но при нормални стойности на гама глутамил транспептидазата (ГГТ).

ОБСЪЖДАНЕ:

Представената пациентка представлява рядък случай на изява на синдром на осмотична демиелинизация с МРТ данни за изолирана екстрапонтинна миелинолиза при тежка хипернатриемия, успоредно със значимо отклонение в стойностите на КФК, асоциирано с рабдомиолиза. Осмотичната демиелинизация се наблюдава най-често при грешна корекция на хи-

Табл. 1. Проследяване във времето на динамиката в лабораторните показатели.

Изследване	Долна граница	Горна граница	02.10.2021	02.10.2021	03.10.2021	04.10.2021	05.10.2021	06.10.2021	07.10.2021	07.10.2021	08.10.2021	09.10.2021	11.10.2021	12.10.2021
Левкоцити (WBC)	3.5	10.5		16.17	13.96	16.98								
Хемоглобин (HGB)	120	160	174.0				151.0	145.0	145.0	137.0	126.0	129.0	127.0	127.0
Еритроцити (RBC)	3.7	5.3		6.29	5.47	5.64								
Еритроцити (RBC)	3.7	5.3	6.31				5.28	5.04	5.01	4.95	4.41	4.49	4.43	4.59
Левкоцити (WBC)	3.5	10.5	14.91				13.9	13.45	14.37	12.06	11.69	11.28	7.89	8.16
Хемоглобин (HGB)	120	160		170.0	160.0	154.0								
Хематокрит (HCT)	36	48		57.6	49.8	50.2								
Хематокрит (HCT)	36	48	57.2				45.5	42.7	41.8	40.7	36.6	37.3	36.9	38.6
Тромбоцити (PLT)	130	360		139.0	129.0	103.0								
Тромбоцити (PLT)	130	360	144.0				102.0	90.0	115.0	111.0	130.0	173.0	252.0	248.0
СУЕ	0	20	10	10	7	3								
Глюкоза - серум	2.8	6.1	8.48	13.9	11.32	9.24	12.49	4.89	4.22	13.78		4.53	4.6	5.1
Калий	3.5	5.6	3.7	3.39	3.67	3.68	3.93	3.84	3.89	4.38	3.53	3.56	3.53	3.76
Креатинин	58	96		190.42	140.16	97.5	84.64	64.0	58.41	64.3	57.91		54.17	60.75
Натрий	136	151	182.6	177.4	181.0	156.9	144.6	141.6	139.6	137.7	136.8	137.6	145.1	146.7
Хлорид	96	110				119.7								
Калций	2.12	2.62				2.31								
Урея	2.6	7.2		29.84	19.8	11.27	8.05	6.60	6.0	5.79	5.54		3.75	3.96
Аспартат аминотрансфераза (ASAT) - серум	5	40	54.36	55.19	155.35	684.7	1600.1	1762.45	1453.97	1222.6	753.15	377.35	143.4	105.46
Аланин аминотрансфераза (ALAT) - серум	5	40	44.96	44.21	67.83	178.7	441.79	566.83	685.43	776.5	706.38	685.75	516.06	447.74
Гама глутамил трансфераза (GGT) - серум	0	35		9.28	8.82	9.8			26.0		59.3	98.9	141.23	142.53
Лактат дехидрогеназа (LDH) -	230	460		362.72	642.57	2269	3528.99	2590.1	1474.15	1299			457.16	
Креатинфосфокиназа MB - серум	0	25		49.91	136.79	559.6	1042.45	725.35	393.24	290.6	133.99	57.58	34.95	47.27
Креатинфосфокиназа - серум	20	180		620.92	8202.04	>22000	79641.6	66366.0	>22000.0	>22000.0	10019.2	1606.3	193.8	113.12

понатриемични състояния, алкохолизъм, упорито повръщане, продължителна употреба на диуретик, изгаряния, хронични чернодробни увреждания, хипофизарна дисфункция. В литературата са описани малко на брой случаи, причинени от хипернатриемия, особено у деца (3, 5, 7), като обичайно хипернатриемията е причинена упорито повръщане или обменно заболяване. В представения от нас случай не е налице ятрогенна или обусловена от заболяване хипернатриемия, а за волево приемане на необичайно големи количества готварска сол с цел диета за редукция на тегло, при силно редуциран прием на течности и храна. В следствие на ексцесивния внос на натрий при момичето постепенно се е развила картина на хипернатриемия с последващо засягане на ЦНС – в проведената МРТ на главен мозък с данни за екстрапонтинна миелинолиза при клиника на хипернатриемична енцефалопатия с тежка атаксия и значими когнитивни нарушения – тежка обър-

каност за време, пространство, събития и личност. Установиха се и значими отклонения в стойностите на урея и креатинин, съпътствани и от екстремна рабдомиолиза при стойности на КФК до 79 000 U/l, която у нашата пациентка протече сравнително безсимптомно, независимо от високия риск за сърдечно или тежко бъбречно засягане, каквито случаи са описвани, макар и рядко у деца. Проведените допълнителни изследвания изключиха наличие на сърдечно или бъбречно засягане, в хода на лечението при ежедневни инфузии с глюкоза, серум глюкоза, физиологичен разтвор и метилпреднизолон се постигна бърза и пълна корекция на състоянието по отношение на електролитните промени и бъбречните показатели, персистираха значимо завишените стойности на КФК, но с обратно развитие от 6-ти ден на хоспитализацията, като на 11-ти ден. КФК бе вече в норма, при плавно понижаване и на АСАТ и АЛАТ. Момичето се изписа на 14-тия ден от болничния престой с въз-

становена самостоятелна походка и в нормализирано състояние по отношение на тежката обърканост и неадекватност при приемането.

В литературните спрваки подобен на представения от нас случай е само един (9) – 44 годишна жена, преустановила лечението на подлежащото си заболяване улцерозен колит с желание за т.нар. „алтернативни методи“, включващи прием на големи количества натриев хлорид, мултивитаминови и селен. Независимо от голямата рядкост, особено у деца, синдром на осмотична демиелинизация с екстрапонтинно засягане следва да се има в предвид при наличие на данни за сигурни/суспектни електролитни нарушения от различно естество. При установяване на експресивно завишаване стойностите на КФК проследяването и прогнозата са винаги сериозни, предвид високия риск от сърдечно или бъбречно засягане (4, 8). В зависимост от клиничната изява, която може да бъде от дискретни двигателни отклонения до тежка отпадна неврологична симптоматика, придружена и с енцефалопатия в диференциално диагностичен план могат да се обсъждат аутоимунен енцефалит, множествена склероза и др. Освен лабораторната констелация от решаващо значение е и МРТ находката, потвърждаваща характерните за състоянието зони на осмотична демиелинизация с екстрапонтинна локализация.

КНИГОПИС

1. Миланов, Ив. Електролитни нарушения. В: Неврологични усложнения на соматичните заболявания. Стено, 2018, 37-42 [Milanov, I. Elektrolitni narusheniya. V: Nevrologichni narusheniyana somatichnite zabolyavaniya. Steno. 2018, 37-42]
2. Adams, R.D., Victor, M. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959, 81, 2, 154-172.

3. Aoki, R., Morimoto, T., Takahashi, Y., Saito, H., Fuchigami, T., Takahashi, S. Extrapontine myelinolysis associated with severe hyponatremia in infancy. *Pediatrics International*. 2016, 0, 1-4
4. Basiratnia, M., Pouralborz, Y., Saki, F. Rhabdomyolysis due to Severe Hyponatremia Caused by Dehydration, in a Child with Gastroenteritis: a Case Report. *Int J Pediatr* 2016, 4, 6, 1833-1836.
5. Brown, W.D., Caruso, J.M. Extrapontine Myelinolysis With Involvement of the Hippocampus in Three Children With Severe Hyponatremia. *Journal of Child Neurology*. 1999, 14, 7, 428-433.
6. García-Habeych, J.M., Agudelo, M.R., Báez-Duarte, J.P., et al. Severe hyponatremia and rhabdomyolysis due to malignant neuroleptic syndrome. *Med Int Mex*. 2020,36, 1, 107-112.
7. Han, M.J., Kim, D.H., Kim, Y.H., Yang, I.M., Park, J.H., Hong M.K. A Case of Osmotic Demyelination Presenting with Severe Hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2015, 13, 1, 30-36.
8. Opas, L. M., Adler, R., Robinson, R., Lieberman, E. Rhabdomyolysis with severe hyponatremia. *J Pediatr*. 1997, 90, 713-716.
9. Page, C., Mushuru, E., Bazatsinda, A. A case of osmotic demyelination syndrome (ODS) associated with undiagnosed Cushing's disease. *Endocrinol Metab Int J*. 2018, 6, 6, 445-447.
10. Ranger, A.M., Chaudhary, N., Avery, M., Fraser, D. Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis in Children: A Review of 76 Patients. *Journal of Child Neurology*. 2012, 27, 8, 1027-1037.

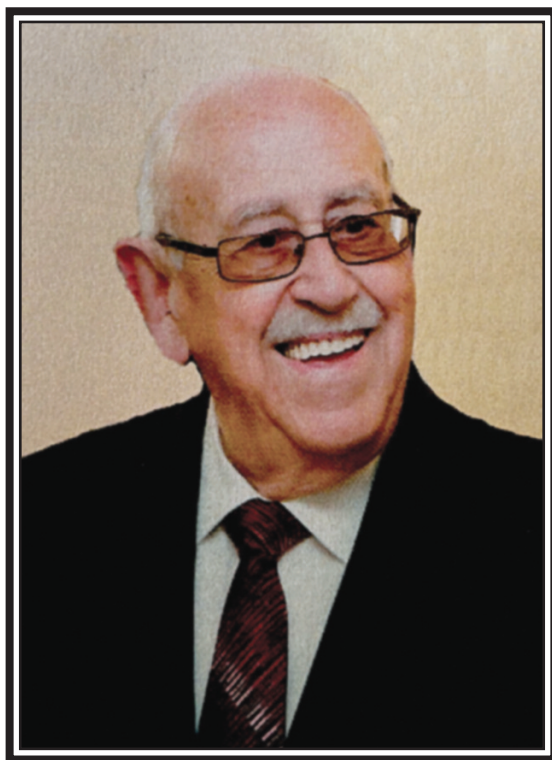
Адрес за кореспонденция:

д-р Мая Колева, Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, София 1113, ул. „Д-р Л.Русев“ 1, e-mail: maya8410@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Maya Koleva, Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“, 1113 Sofia, 1 „Luben Roussev“ str., e-mail: maya8410@abv.bg

IN MEMORIAM



Проф. Радослав Райчев е роден на 2.06.1927 г. в Стара Загора, завършил медицина в Медицинска академия – София през 1952 г. Интересите му към неврологията са от студентските му години – той е основател и председател на студентския кръжок по неврология от 1949 г. Започва работа като невролог в Окръжна болница в Стара Загора, а от 1962 г. работи в Катедрата по неврология на МУ-София като основният му трудов път на невролог и преподавател е в Института за следдипломно усъвършенстване на лекарите (ИСУЛ), днес УМБАЛ „Царица Йоанна“. Защищава кандидатска дисертация през 1973 г. и докторска дисертация през 1984 г. От 1986 г. е професор и ръководи Неврологичната клиника на Института за лечение на чужди граждани към Медицинска академия – София. Бил е хоноруван професор към СУ „Кл. Охридски“, Нов Български Университет, Русенски университет. Дълги години след пенсионирането си е преподавател в Шуменския университет „Епископ Константин Преславски“, където е избран за Доктор хонорис кауза през 2002 г.

Проф. Райчев е един от пионерите на невропсихологията в България, основоположник на детската невропсихология у нас. Машабна е дейността му като организатор, преподавател и клиницист в Неврологичната клиника на ИСУЛ, където от 1964 г. ръководи Лабораторията по невропсихология – първоначално по проблеми на афазиологията при възрастни пациенти, а от 1969 г. и за деца с нарушения в развитието на езика и речта. Българските невролози, логопеди, психолози, специални педагози години наред се обучаваха и специализираха при него и екипа му в тази съвременна междудисциплинарна област – клиничната и детската невропсихология. Проф. Райчев беше отдаден на идеята да търси обяснения и да прилага в практиката знанията от различни области – пресечна точка на неврология, психофизиология, невролингвистика, езикознание, възстановително обучение при афазии. Специалисти и студенти от цялата страна се подготвяха и консултираха при него за диагностиката и лечението на деца със специфични нарушения в развитието на езика и речта.

Разнообразната си изследователска и клинична дейност, огромният си клиничен опит и многостранен кръгзор проф. Райчев обобщава през последното десетилетие в поредица от монографии и учебници по Неврология и Невропсихология; автор е на повече от 250 научни публикации. Разработеният под негово ръководство Протокол за невропсихологично изследване на деца е актуален, използва се в ежедневната практика на логопеди и психолози и днес. За колегите си от няколко генерации и различни специалности проф. Райчев е пример за отдаденият на знанието и практиката ерудит, който се стремеше да обединява различни подходи от класическата до съвременната неврология; учител, който неспирно раздаваше натрупаното в годините богатство.

Проф. Райчев е незабравим като увлекателен събеседник, с разностранни интереси далеч извън професионалната му област, поклонник на оперното и музикалното изкуство, четящ литература до последните си дни. Той остава пример за професионално и интелектуално дълголетие; ще го помним като човек влюбен в живота, общуването, с неувяхващо чувство за хумор и желание за интересни срещи, обсъждания и преживявания.

Заспа завинаги на 17 октомври 2021 г. с планове за бъдещите дни.

Дълбок поклон пред светлата му памет!



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ



Educational Academy of Oncology
Образователна академия по онкология

София 1756, ул. Пловдивско поле 6



УНИВЕРСИТЕТСКА
МБАЛ "Св. Иван Рилски"



2-5 ДЕКЕМВРИ 2021
ГРАНД ХОТЕЛ ПЛОВДИВ

Скъпи приятели,

За нас е голямо удоволствие и чест, че имаме възможността да Ви поканим да станете част от MedicRON Rheumatology & Oncology & Neurology 2021. Конференцията ще се проведе в периода 2–5 декември 2021 г., в Гранд Хотел Пловдив, гр. Пловдив, който за поредна година ще бъде домакин на събитието.

Предвид динамично променящата се обстановка, бихме искали да Ви уверим, че здравето на всеки един участник винаги е било наш приоритет и конференцията ще бъде проведена съобразно всички мерки за безопасност. В случай на невъзможност да се състои на живо, имаме готовност да я проведем виртуално, без да се налага да бъде отложена.

Мисията на конференцията е да обедини усилията на специалисти в областите Ревматология, Онкология и Неврология от цялата страна, да посрещне интереса и нуждите от нови знания на своите участници и да подпомогне подобряването на практиката в бъдеще.

По традиция и тази година научната програма ще бъде разнообразна и интригуваща и ще даде възможност за споделяне на нови идеи, обмяна на опит и дискусии по актуални въпроси, а водещите медицински компании ще предложат последните достижения в областите.

Вярваме, че Вашето участие ще допринесе за реализацията на една успешна и ползотворна конференция!

Очакваме Ви!

КОНТАКТИ ОФИЦИАЛЕН АГЕНТ НА СЪБИТИЕТО:



Компания за международни конгреси – CIC Ltd.
Адрес: София, кв. Витоша, ул. Леа Иванова 2

Тел: 02/892 08 08
e-mail: cic@cic.bg, website: www.cic.bg

Промяната изисква смелост.

Повече от цял век Рош е иноватор в поставянето на нови стандарти в здравеопазването чрез диагностика на заболяванията и разработка на иновативни лекарства. Днес, новите източници на данни и аналитичните инструменти дават едно силно обещание: да се осигури точното лечение за точния пациент в точното време. Ние ще продължим да работим заедно с всички, които споделят нашата мисия за напредък на науката.

www.roche.bg