

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 25 / БРОЙ 2
НОЕМВРИ, 2024

VOLUME 25 / NUMBER 2
NOVEMBER, 2024

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС <i>И. Миланов</i>	43
СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНМЕГАЛИЯ, ЕДРОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (РОEMS) – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР <i>М. Вълкова, В. Гергелчева</i>	51

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

УСТАНОВЯВАНЕ ВРЕМЕТО НА ВЪЗНИКВАНЕТО НА ЕПИЛЕП- СИЯТА СЛЕД НАСТЪПИЛИ НЕВРОЛОГИЧНИ КОМОРБИДНОСТИ <i>И. Ванева</i>	54
--	----

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА ПРИ ПЕРОНЕАЛНА ПАРЕЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ <i>И. Александрова, А. Шокова, И. Брадинова, А. Савов, В. Божина</i>	58
НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛИМФОМ НА БЪРКИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>В. Цветкова, Д. Цилков, М. Димитрова</i>	61
ЕЕГ НАХОДКА ПРИ ПАЦИЕНТ С ВАЗОВАГАЛЕН СИНКОП <i>И. Александрова, Д. Денева, В. Божина</i>	64
СИНДРОМЪТ НА ЧАРЛЗ БОНЕ КАТО ПРОЯВА НА ЛЕЗИИ С РАЗЛИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ <i>В. Кирилова, Кр. Димитрова, М. Димитрова</i>	67
РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ОСТЪР ЦЕРЕБЕЛИТ ПРИ 73-ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА <i>Б. Вучкова, Д. Илиев, Кр. Димитрова, М. Димитрова</i>	72
ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ, АСОЦИИРАН С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>М. Вълкова, Е. Цолова, В. Гергелчева</i>	74
СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНМЕГАЛИЯ, ЕДРОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (РОEMS) – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>М. Вълкова, Е. Цолова, В. Гергелчева</i>	77
ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА С КЛИНИЧНА НЕВРОЛОГИЧНА ИЗЯВА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>И. Кади, Я. Грънчарова, Ив. Тонев, В. Плачков, М. Димитрова</i>	79

IN MEMORIAM

проф. д-р Марин Даскалов, дм, дмн.....	83
--	----

ИНФОРМАЦИИ

НАЦИОНАЛНАТА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО <i>16 – 18 октомври 2025 г., парк-хотел „Москва“, София</i>	84
--	----

CONTENT

REVIEWS

CONTEMPORARY TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS <i>I. Milanov</i>	43
POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – LITERATURE REVIEW <i>M. Valkova, V. Guerguelcheva</i>	51

ORIGINAL PAPERS

ESTABLISHING THE TIME OF ONSET OF EPILEPSY AFTER NEUROLOGICAL COMORBIDITIES <i>I. Vaneva</i>	54
--	----

CASE REPORT

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERONEAL NERVE PALSY – CASE PRESENTATION <i>I. Aleksandrova, A. Shokova, I. Bradinova, A. Savov, V. Bojinova</i>	58
NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN BURKITT LYMPHOMA – CLINICAL CASE <i>V. Tsvetkova, D. Tsilkov, M. Dimitrova</i>	61
EEG FINDING IN A PATIENT WITH VASOVAGAL SYNCOPE <i>I. Aleksandrova, D. Deneva, V. Bojinova</i>	64
CHARLES BONNET SYNDROME, AS A MANIFESTATION OF LESIONS WITH DIFFERENT LOCALIZATION – CLINICAL CASES <i>V. Kirilova, K. Dimitrova, M. Dimitrova</i>	67
ACUTE CEREBELLITIS IN ADULT PATIENT: A CASE REPORT <i>B. Vuchkova, D. Iliev, Kri Dimitrova, M. Dimitrova</i>	72
ISCHEMIC STROKE, ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – A CASE REPORT <i>M. Valkova, E. Tzolova, V. Guerguelcheva</i>	74
POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M-PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – CASE REPORT <i>M. Valkova, E. Tzolova, V. Guerguelcheva</i>	77
THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA WITH CLINICAL NEUROLOGICAL PRESENTATION – CASE REPORT <i>I. Kadi, Ya. Grancharova, Iv. Tonev, V. Plachkov, M. Dimitrova</i>	79

IN MEMORIAM

Prof. Marin Daskalov, MD, PhD, DSc.....	83
---	----

INFORMATION

NATIONAL CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY <i>October 16 – 18, 2025, Park Hotel Moskva, Sofia</i>	84
--	----

VYVGART:

лекувай причината
виж ефекта

Доказано подобрене
в способността на пациентите
да извършват
ежедневни дейности^{1*}



Първият и единствен IgG Fc фрагмент,
одобрен за лечение на възрастни пациенти
с **генерализирана Миастения гравис (gMG)**,
които са положителни за антитела срещу
рецептори за ацетилхолин (AChR).^{2,3}

*Vyvgart е показан като допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана миастения гравис (gMG), които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).

Първична крайна точка на проучването ADAPT: Дял на AChR антитяло-положителни пациенти (AChR-Ab+), отговарящи на MG-ADL в цикъл 1: VYVGART 67,7 % (44/65), placebo 29,7 % (19/64); $p < 0,0001$.¹

Съкращения:

Ab, антитяло; AChR, ацетилхолинов рецептор; Fc, домейн на IgG; gMG, генерализирана Миастения гравис; IgG, имуноглобулин G; MG-ADL, Миастения гравис ежедневни дейности.

Референции:

1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536.
2. VYVGART. Кратка характеристика на продукта.
3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Докладване на нежелани реакции

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпришете лекарствения продукт, моля запознайте се с пълния текст на неговата КХП. Само за медицински специалисти.

Медисън Фарма България ЕООД:

Бул. Цариградско шосе 115М

Европейски Търговски Център, сграда Д. ет.1

1784 гр. София

email: safety.bulgaria@medisonpharma.com

Тел.: +359 29 928 032

EU-VYV-22-00003 BG-ARGX-001-01/2025

Дата на изготвяне: 01.2025 ИАЛ-1900-16.1.2025 г.

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Аксел Сива	Истанбул, Турция	Aksel Siva	Istanbul, Turkey
Владимир Костич	Белград, Сърбия	Vladimir Kostic	Belgrade, Serbia
Дафин Мурешану	Клуж-Напока, Румъния	Dafin Muresanu	Cluj-Napoca, Romania
Дирк Дреслер	Хановер, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Джорджо Сандрини	Павия, Италия	Giorgio Sandrini	Pavia, Italy
Клаудио Басети	Берн, Швейцария	Claudio Bassetti	Bern, Switzerland
Рей Чадури	Лондон, Великобритания	Ray Chaudhuri	London, Great Britain
Фабио Антоначи	Павия, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Фабрицио Стоки	Рим, Италия	Fabrizio Stocchi	Rome, Italy
Ара Капрелян	Варна	Ara Kaprelyan	Varna
Венета Божинова	София	Veneta Bozhinova	Sofia
Димитър Масларов	София	Dimitar Maslarov	Sofia
Евгения Василева	София	Evgenia Vasileva	Sofia
Ивайло Търнев	София	Ivailo Tournev	Sofia
Иван Петров	София	Ivan Petrov	Sofia
Иван Стайков	София	Ivan Staykov	Sofia
Лъчезар Трайков	София	Lachezar Traikov	Sofia
Любомир Хараланов	София	Lubomir Haralanov	Sofia
Мая Дановска	Плевен	Maya Danovska	Pleven
Милена Миланова	София	Milena Milanova	Sofia
Николай Топалов	София	Nikolay Topalov	Sofia
Огнян Колев	София	Ognyan Kolev	Sofia
Параскева Стаменова	София	Paraskeva Stamenova	Sofia
Пенка Атанасова	Пловдив	Penka Atanasova	Plovdiv
Пенчо Колев	София	Pencho Kolev	Sofia
Пламен Божинов	Плевен	Plamen Bozhinov	Pleven
Румяна Кузманова	София	Rumyana Kuzmanova	Sofia
Силвия Чернинкова	София	Sylvia Cherninkova	Sofia
Соня Иванова	София	Sonia Ivanova	Sofia
Юлия Петрова	София	Julia Petrova	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
Иван Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
Ivan Milanov

СЕКРЕТАР:
Десислава Богданова

SECRETARY:
Desislava 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. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
 - 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 подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Латиницата 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). Местопубликуване, година на издаване, страница (от-до). Пример: 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.
 - Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местопубликуване, 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 neurologia, 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. 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.

- The journal also publishes articles written entirely in English.
 - 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 neurologia, 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 помества 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

СЪВРЕМЕНО ЛЕЧЕНИЕ НА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

И. Миланов.....43

СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНОМЕГАЛИЯ, ЕДРОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (POEMS) – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

М. Вълкова, В. Гергелчева.....51

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

УСТАНОВЯВАНЕ ВРЕМЕТО НА ВЪЗНИКВАНЕТО НА ЕПИЛЕПСИЯТА СЛЕД НАСТЪПИЛИ НЕВРОЛОГИЧНИ КОМОРБИДНОСТИ

И. Ванева.....54

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА ПРИ ПЕРОНЕАЛНА ПАРЕЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

И. Александрова, А. Шокова, И. Брадинова, А. Савов, В. Божинова.....58

НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛИМФОМ НА БЪРКИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Цветкова, Д. Цилков, М. Димитрова.....61

ЕЕГ НАХОДКА ПРИ ПАЦИЕНТ С ВАЗОВАГАЛЕН СИНКОП

И. Александрова, Д. Денева, В. Божинова.....64

СИНДРОМЪТ НА ЧАРЛЗ БОНЕ КАТО ПРОЯВА НА ЛЕЗИИ С РАЗЛИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

В. Кирилова, Кр. Димитрова, М. Димитрова.....67

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ОСТЪР ЦЕРЕБЕЛИТ ПРИ 73-ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА

Б. Вучкова, Д. Илиев, Кр. Димитрова, М. Димитрова.....72

ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ, АСОЦИИРАН С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Вълкова, Е. Цолова, В. Гергелчева.....74

СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНОМЕГАЛИЯ, ЕДРОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (POEMS) – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Вълкова, Е. Цолова, В. Гергелчева.....77

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА С КЛИНИЧНА НЕВРОЛОГИЧНА ИЗЯВА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

И. Кади, Я. Грънчарова, Ив. Тонев, В. Плачков, М. Димитрова.....79

IN MEMORIAM

проф. д-р Марин Даскалов, дм, дмн.....83

ИНФОРМАЦИИ

НАЦИОНАЛНАТА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО

16 – 18 октомври 2025 г., парк-хотел „Москва”, София.....84

REVIEWS

CONTEMPORARY TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS

I. Milanov.....43

POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – LITERATURE REVIEW

M. Valkova, V. Guerguelcheva.....51

ORIGINAL PAPERS

ESTABLISHING THE TIME OF ONSET OF EPILEPSY AFTER NEUROLOGICAL COMORBIDITIES

I. Vaneva.....54

CASE REPORT

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERONEAL NERVE PALSYP – CASE PRESENTATION

I. Aleksandrova, A. Shokova, I. Bradinova, A. Savov, V. Bojinova.....58

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN BURKITT LYMPHOMA – CLINICAL CASE

V. Tsvetkova, D. Tsilkov, M. Dimitrova.....61

EEG FINDING IN A PATIENT WITH VASOVAGAL SYNCOPE

I. Aleksandrova, D. Deneva, V. Bojinova.....64

CHARLES BONNET SYNDROME, AS A MANIFESTATION OF LESIONS WITH DIFFERENT LOCALIZATION – CLINICAL CASES

V. Kirilova, K. Dimitrova, M. Dimitrova.....67

ACUTE CEREBELLITIS IN ADULT PATIENT: A CASE REPORT

B. Vuchkova, D. Iliev, Kri Dimitrova, M. Dimitrova.....72

ISCHEMIC STROKE, ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – A CASE REPORT

M. Valkova, E. Tzolova, V. Guerguelcheva.....74

POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M-PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – CASE REPORT

M. Valkova, E. Tzolova, V. Guerguelcheva.....77

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA WITH CLINICAL NEUROLOGICAL PRESENTATION – CASE REPORT

I. Kadi, Ya. Grancharova, Iv. Tonev, V. Plachkov, M. Dimitrova.....79

IN MEMORIAM

Prof. Marin Daskalov, MD, PhD, DSc.....83

INFORMATION

NATIONAL CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY

October 16 – 18, 2025, Park Hotel Moskva, Sofia.....84

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

И. Миланов

Медицински университет София
Катедра по неврология
МБАЛНП „Св. Наум“ – София

CONTEMPORARY TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS

I. Milanov

Medical University Sofia
Department Neurology
University Hospital „St. Naum“

ABSTRACT

Idiopathic autoimmune myasthenia is the most common disease of neuromuscular synapses. The pathogenesis is autoimmune, associated with the occurrence of antigenic targets in nicotinic acetylcholine receptors (AChR) and related proteins, on postsynaptic membranes. It is caused by antibodies against neuromuscular synapse components and impaired neuromuscular transmission. Clinically, it presents with fluctuating muscle weakness. Treatment depends on age, thymus pathology, presence and type of antibodies, form and activity of disease. It is subdivided into symptomatic treatment, which facilitates neuromuscular transmission, and disease-modifying treatment, which targets the underlying pathological immune response. Symptomatic treatment is the first choice for most patients. It is conducted with acetylcholinesterase inhibitors, which reversibly block the acetylcholinesterase enzyme and slow the hydrolysis of acetylcholine. Immunomodulatory (disease course modifying) therapy is used to suppress immune-mediated destruction of acetylcholine receptors and postsynaptic membrane architecture. Corticosteroids and classical immunosuppressants (primarily azathioprine) are the drugs of first choice for immunosuppression in patients with active generalized or ocular myasthenia. They are used when the effect of anticholinesterase agents alone or in combination with thymectomy is unsatisfactory. Refractory to standard treatment are 10% of patients. Monoclonal antibodies targeting the immune system have advantages over conventional immunosuppressive treatment in terms of faster onset of action, favorable side-effect profile and the potential for durable and long-term remission. Some of the drugs currently being investigated include C5 terminal complement inhibitors, Fc receptor inhibitors, B cell depleting agents (anti-CD19 and anti-20 and B cell activating factor inhibitors), proteasome inhibitors, cytokine inactivating monoclonal antibodies, monoclonal antibodies inactivating T cell function and subcutaneous immunoglobulin administration. Thymectomy is mandatory in almost all patients with thymoma, but not during disease exacerbation.

In conclusion, advances in the elucidation of the pathophysiological mechanisms of myasthenia have led to new classes of drugs modifying the course of the disease.

РЕЗЮМЕ

Идиопатичната автоимунна миастения е най-честото заболяване на невромускулните синапси. Патогенезата е автоимунна, свързана с възникване на антигенни цели в никотиновите ацетилхолинови рецептори (AChR) и свързани с тях протеини, върху постсинаптичните мембрани. Причинява се от антитела срещу компоненти на невромускулния синапс и нарушено невромускулно предаване. Клинично протича с флукуираща мускулна слабост. Лечението зависи от възрастта, тимусната патология, наличието и вида на антителата, формата и активността на заболяването. Подразделя се на симптоматично, което улеснява

туираща мускулна слабост. Лечението зависи от възрастта, тимусната патология, наличието и вида на антителата, формата и активността на заболяването. Подразделя се на симптоматично, което улеснява нервно-мускулното предаване и модифициращо хода на заболяването лечение, насочено към подлежащия патологичен имунен отговор. Симптоматичното лечение е първи избор при повечето пациенти. Провежда се с инхибитори на ацетилхолинестеразата, които блокират обратимо ензима ацетилхолинестераза и забавят хидролизата на ацетилхолина. Имуномодулираща (модифицираща хода на заболяването) терапия се използва за да се потиснат имуномедираната деструкция на ацетилхолиновите рецептори и архитектурата на постсинаптичната мембрана. Кортикостероидите и класическите имunosупресори (предимно azathioprine) са лекарства на първи избор за имunosупресия при пациенти с активна генерализирана или очна миастения. Прилагат се когато ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен. Рефрактерни към стандартното лечение са 10% от пациентите. Моноклоналните антитела таргетиращи имунната система имат предимства пред конвенционалното имunosупресивно лечение по отношение на по-бързото начало на действие, благоприятен профил на страничните ефекти и потенциала за трайна и дългосрочна ремисия. Някои от изследваните в момента медикаменти включват инхибитори на терминалния комплемент C5, Fc рецепторни инхибитори, агенти за изчерпване на В клетките (CD19 и анти-20 и инхибитори на фактора за активиране на В-клетките), протеозомни инхибитори, моноклонални антитела инактивиращи цитокините, моноклонални антитела инактивиращи функциите на Т-клетките и приложение на подкожен имуноглобулин. Тимектомия се прилага задължително при почти всички пациенти с тимом, но не по време на изостряне на заболяването.

В заключение, напредъка в изясняването на патофизиологичните механизми на миастенията доведе до създаване на нови класове медикаменти, модифициращи хода на заболяването.

Идиопатичната автоимунна миастения е най-честото заболяване на невромускулните синапси.

Патогенезата е автоимунна, свързана с възникване на антигенни цели в никотиновите ацетилхолинови рецептори (AChR) и свързани с тях протеини, върху постсинаптичните мембрани (9). Миастенията се класифицира като В клетъчно медирано, Т клетъчно зависимо автоимунно заболяване (21). Причинява се от антитела срещу компоненти на невромускулния синапс и нарушено невромускулно предаване. Антителата директно (анти-AChR антителата) или индиректно (анти-MuSK антителата и анти-ниско-плътностен липопротеин рецептор-свързан протеин 4 (LPR4) антителата) засягат функцията на AChR в нервно-мускулния синапс. Намаления броя на AChR и на волтажнo-зависимите натриеви канали в резултат на увреждането на постсинаптичната мембрана (7). Клинично протича с флукуираща мускулна слабост.

Лечението зависи от възрастта, тимусната патология, наличието и вида на антителата, формата и активността на заболяването (36). Подразделя се на симптоматично, което улеснява

нервно-мускулното предаване и модифициращо хода на заболяването лечение, насочено към подлежащия патологичен имунен отговор.

Симптоматичното лечение е първи избор при повечето пациенти. Провежда се с инхибитори на ацетилхолинестеразата, които блокират обратимо ензима ацетилхолинестераза и забавят хидролизата на ацетихолина (2). Това дава възможност на ацетилхолина да действа по-дълго време върху постсинаптичната мембрана. При пациенти с анти-MuSK миастения, антихолинестеразното лечение не се препоръчва, поради неефективност и повишен риск от поява на странични реакции (23). Пациентите са с повишена чувствителност към ацетилхолин. Тези пациенти се повлияват от 3,4-diaminopyridine (8).

Pyridostigmin (Mestinon, Kalymin), който повлиява мускулната слабост се прилага най-често. В началото на лечението и при по-леките форми може да се започне с 30 mg (1/2 табл.) 3-4 пъти дневно, след което може да се повиши до 60 mg (1 табл.) 4 пъти дневно и когато е необходимо до 90 mg 4-5 пъти дневно (2). Титрира се до най-ниската ефективна доза. При недостатъчен ефект може да се увеличи еднократната доза или да се съкрати интервалът между приеманите дози. Максималната еднократна доза при по-големи интервали на прилагане е 180 mg, а максималната дневна – 720 mg (36). Неговите предимства са свързани с бързо начало на действие (15 минути), продължително действие (4-6 часа), по-малко холинергични странични ефекти, лесно титриране и наличието на краткотрайно и продължително действащи форми (2). За вечерния прием е допустимо приложение на таблетни форми с контролирано освобождаване (не са налични в нашата страна).

При повишаване на дозата съществува опасност от развитие на нежелани лекарствени реакции, от страна както на никотиновите и така и на мускариновите рецептори. Нежелани реакции рядко се появяват при дози под 300 mg/дневно. Мускариновите странични ефекти (абдоминални крампи, диария, увеличено слюноотделяне, повишена дихателна и гастроинтестинална секреция и брадикардия) са най-слабо изразени, защото не преминава кръвно-мозъчната бариера. Основните никотинови странични явления са мускулни фасцикулации и крампи. При необходимо се блокират с медикаменти съдържащи atropine 0,4 mg. При високи дози pyridostigmine може да настъпи деполаризационен блок и влошаване на миастенията (11). Холинергичните кризи с тежко клинично увреждане в днешно време са редки, поради ранното включване на имunosупресивна терапия, която намалява нуждата от високи дози на симптоматичното лечение.

Neostigmine (Prostigmine) може да се използва в дози 7,5 до 45 mg на всеки 2 до 6 часа. За да се отчете ефективността на терапията е необходимо да се наблюдава повлияването на симптомите. Продължителността на ефекта е 4-5 часа (20). Форми с удължено освобождаване се прилагат само преди лягане при пациенти, които имат мускулна слабост през нощта или сутрин рано.

Galantamine hydrobromide 10-20 mg перорално на всеки 6 часа през деня има същата продължителност на ефекта, както и другите два медикамента. За разлика от другите медикаменти, има и директен агонистичен ефект към никотиновите рецептори. Използва се в Източна Европа, но не е средство от първа линия, защото има изразени централни и периферни странични ефекти (1).

С нито един от медикаментите няма проведени клинични нито сравнителни проучвания (20). В повечето случаи тези медикаменти не са достатъчни за да повлияят напълно симптомите. Птозата се повлиява по-добре от диплопията (20). Те имат симптоматичен ефект, но не лекуват заболяването и не предотвратяват неговото генерализиране (20). Това лечение, приложено самостоятелно не е достатъчно при повечето пациенти (3). Пер-

систирането и флукуирането на симптомите, въпреки оптимизирането на лечението е индикатор за включване на модифицираща хода на заболяването терапия (11). Прилагането на модифицираща терапия намалява нуждите от симптоматично лечение.

Имуномодулираща (модифицираща хода на заболяването) терапия се използва за да се потиснат имуномедираната деструкция на ацетилхолиновите рецептори и архитектурата на постсинаптичната мембрана. Те потискат имунната система, без да таргетират селективно IgG автоантителата свързани с патогенезата на заболяването (15). Използват се при пациенти с умерена или тежка генерализирана мускулна слабост и недостатъчно повлияване от антихолинестеразни средства (1). Тежко протичане на заболяването се наблюдава при пациенти с тимом и пациенти с анти-titin и анти-ryanodine (RyR) антитела (30).

Кортикостероидите и класическите имunosупресори (предимно azathioprine) са лекарства на първи избор за имunosупресия при пациенти с активна генерализирана или очна миастения (36). Прилагането на кортикостероиди (prednisone), самостоятелно или в комбинация с azathioprine в продължение на дълъг период може да контролира симптомите, включително и на очната форма на миастения (2). При контраиндикации, нетолериране или недостатъчен контрол на заболяването при адекватни дози от тези медикаменти, могат да се приложат други имunosупресивни лекарства. Медикаменти на втора линия са cyclosporine A, methotrexate, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide.

Кортикостероидно лечение с prednisone, prednisolone или methylprednisolone се започва, когато ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен (20).

При пациенти с AChR и LRP4 антитела, при серонегативни пациенти с генерализирана форма както и при пациенти с очна форма на миастения могат да се добавят кортикостероиди и azathioprine (или други имunosупресори) към симптоматичната терапия (36).

Проучвания са показали подобрене при кортикостероидно лечение на пациенти с очна форма на миастения и намаляване на честотата на генерализирането на заболяването (2). Ранното приложение на кортикостероиди в хода на заболяването води до ранни и по-дълготрайни ремисии (при 70-80% от пациентите), докато спонтанни ремисии възникват само при 10-20% от пациентите (2). Ефектът от кортикостероидното лечение настъпва за около месец (4-16 седмици) и подобрене се установява при около 70-80% от пациентите (2).

Кортикостероидите имат действие върху имунната система посредством индуциране на Т-лимфоцитната апоптоза, потискане на моноцитно-макрофагната активация и на транскрипцията на възпалителни цитокини (20).

Необходимо е да се вземат под внимание и страничните ефекти на продължителното кортикостероидно лечение – акне, остеопороза, наддаване на тегло, повишаване на артериалното налягане, стомашно-чревни усложнения, развитие на диабет, миопатия, катаракта, глаукома, тревожност, депресия, безсъние, психози и др. (2). Това налага системно ограничаване на въглехидратите и солта, както и приложение на антиацидни средства, използването на витамин D и бифосфонати при пациенти, получаващи продължително кортикостероиди. При пациенти със захарен диабет не се препоръчва алтерниращо лечение с кортикостероиди, а всекидневно поради по-добрия контрол на кръвната захар. Приложението на кортикостероиди може да става във възходящи или низходящи дозировки или алтерниращо.

При *възходящия подход* при генерализирана форма се започва с 10-20 mg prednisolone и дозата постепенно се покачва (10 mg седмично или по-бавно) до 60-80 mg еднократно дневно или до получаване на задоволителен клиничен ефект (2). При-

лагането на по-ниски дози е подходящо при пациенти само с очни или с леки симптоми (2). При използване на по-високи дози или бързо повишаване на дозите, както и при по-възрастни пациенти, при формата с ранно начало и при формата свързана с тимом, мускулната слабост се влошава преходно през първите седмици (2). Необходимо е пациентите да бъдат под наблюдение в болница, защото могат да възникнат булбарни и дихателни нарушения. След няколко седмици настъпва подобрение при до 50% от пациентите, може да се постигне и ремисия (9). При използване на по-ниски дози (25-40 mg) страничните ефекти са по-малко, но подобрението настъпва след 2-3 месеца. След постигане на максималния ефект от кортикостероидите траещ най-малко 2-3 месеца, започва бавно намаляване на дозата в продължение на месеци до минимално ефективната доза (2). Намаляването на кортикостероидите става по-бавно от покачването им (2). С подобряването на клиничните симптоми може да се наложи да се намалят дозите на антихолинергичните медикаменти. При очната форма дозата може да се покачва по-бързо (на 5 дни) и симптомите често се контролират от по-ниски максимални дози (50-60 mg). При липса на ефект в продължение на 6 месеца лечението се прекратява.

При *алтерниращата схема* се прилага прием през ден, което намалява страничните ефекти (2). Могат да се редуват ден с пълна доза и ден с ниска доза (може да бъде по-ниска от основната или нулева). Намаляването може да става алтерниращо с нулева или по-добре с редуване на по-висока и по-ниска доза.

При *низходящия подход* високите начални парентерални дози methylprednisolone (100-120 mg urbasol i.v.) могат да доведат до първоначално влошаване на симптоматиката и изискват мониториране в болнично заведение с възможност за дихателна реанимация (2). Обикновено се използват за критично болни пациенти (с респираторни и булбарни симптоми) в комбинация с други терапевтични методи (плазмафереза и/или имуноглобулини). В този случай след постигане на терапевтичен ефект, дозата също се намалява постепенно.

Имуносупресивните медикаменти се прилагат като кортикостероидното щадящо лечение с оглед избягване на страничните ефекти от дълготрайното лечение с кортикостероиди (3). Прилагат се самостоятелно или едновременно с кортикостероидите, при кортикостероидни значими нежелани реакции, при неадекватен отговор към кортикостероидното лечение или когато е невъзможно намаляване на кортикостероидното лечение, поради рецидив на симптомите (9). Поддържащо кортикостероидно лечение над 15-20 mg дневно се смята за индикация за започване на имуносупресивно лечение (1, 32). Рандомизирани и контролирани клинични проучвания са проведени само с някои от имуносупресорите (23). Продължителността на имуносупресивната терапия е поне няколко години (36). Преустановяването на терапията може да доведе до миастенна криза, но продължителната над 10 години терапия води до сериозни усложнения. Поради това при достигане на стабилна ремисия на заболяването дозите могат постепенно да се намалят и лечението да се преустанови (11). Смята се, че имуносупресията е показана и при пациенти с антитела срещу MuSK, titin, RyR и Kv1.4 (10).

Azathioprine се приема за имуносупресивно средство на първи избор при болни с миастения (9). Прилага се при серопозитивни за AChR или LRP4 антитела, както и при серонегативни пациенти (36). Прилага се самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди при пациенти, които не ги толерират добре или с тежки форми на миастения, които не се повлияват от лечението с един от двата медикамента (20). Дозите на кортикостероидите могат да бъдат по-ниски при комбинирано лечение. Лечението се започва с 50 mg (1 табл.) дневно и ако се понася добре, дозата на медикамента се повишава с 50 mg/седмично до достигане на нива от 2-3 mg/kg дн. (150-250 mg дн.). Тази доза

се поддържа за 10-12 месеца, след което постепенно се намалява до 1 mg/kg/дневно (9). Подобрението настъпва много по-бавно отколкото при лечение с кортикостероиди и резултатът може да настъпи след една година (2). *Azathioprine* намалява риска от прогресия при лечение на очна форма на заболяването (20). Ранното лечение води до по-висока ефективност (2). Комбинацията от кортикостероиди (prednisone) с *azathioprine* е по-ефективна, дава по-бърз ефект, с по-дълги периоди на ремисия и с по-малко странични реакции в сравнение с монотерапията (2). След подобрението на симптомите дозата на кортикостероида започва да се намалява, приемът на *azathioprine* продължава поне 2-3 години, след което постепенно се намалява (2). Рязкото спиране на лечение с *azathioprine* може да доведе до поява или влошаване на миастенните симптоми, до развитие на миастенна криза, дори при пациенти с пълна или стабилна клинична ремисия (23).

Cyclosporine има сходен механизъм на действие с *tacrolimus* (23). Клиничните проучвания показват подобряване на мускулната сила и редуциране на титъра на AChR антителата (30). Прилага се два пъти дневно в обща доза 6 mg/kg. Подобрение се наблюдава по-бързо – най-често в рамките на 4-8 седмици (2). След постигането му се започва намаляване на дневната доза до 2-2,5 mg/kg в два отделни приема.

Mycophenolate mofetil се използва при нетолериране или липса на отговор при лечение с кортикостероиди и *azathioprine*. Прилага се като допълнение към кортикостероидите и дава по-бърз ефект (средно след 5 месеца) в сравнение с *azathioprine*. Максималният ефект настъпва след 6-18 месеца (2). Лечението започва с дози от 500 mg/дневно с покачване до 1,5-2 g/дневно в два приема (2). След постигане на ефекта лечението продължава няколко години, след което се опитва бавно намаляване на дозата до 500 mg/дневно (2). При очна форма на миастения поддържащата доза е 1 g/дневно, което предотвратява генерализирането (2). Клиничната ефективност не е достатъчно добре доказана (30).

Methotrexate перорално може да се приложи като стероид-щадяща терапия при пациенти с генерализирана миастения, които не толерират или не отговарят на други стероид-щадящи медикаменти с по-добър клиничен профил. Лечение с дози 7,5-25 mg/седмично, в комбинация с фолиева киселина, е показало ефикасност като имуносупресивна терапия на втора линия за лечение на миастения (2). Поради по-малкото взаимодействия с други лекарства, *methotrexate* се предпочита пред *cyclosporine* при възрастни полиморбидни пациенти (23).

Cyclophosphamide в доза 1-2,5 mg/kg дневно перорално се прилага при липса на ефект от другите медикаменти. Ефектът настъпва след 1 месец. Венозното приложение на *cyclophosphamide* в доза 500 mg/m² позволява намаляване на дозата на кортикостероидите, без влошаване в мускулната сила (2).

Поради високия риск от токсичност, включващ супресия на костния мозък, опортюнистични инфекции, токсичност на пикочния мехур (хеморагичен цистит), риск от възникване на неоплазии, медикаментът се използва при пациенти с миастения, които не толерират или не отговарят на терапията със стероиди плюс *azathioprine*, *methotrexate*, *cyclosporine* и *mycophenolate mofetil* (2).

Tacrolimus е калциневринов инхибитор, който потиска пролиферацията на активираните Т-клетки, чрез калциневринната сигнализация (подобно на действието на *cyclosporine*). Прилага се в доза 3-5 mg/дневно в два приема при лечение на терапевтично-резистентна миастения гравис (2). Ефектът настъпва бързо – след 10-28 дни при 87% от пациентите (2). В комбинация с кортикостероиди ефективността нараства. Клиничните проучвания показват стабилизиране на заболяването и намаляване на титрите на AChR антителата (23). Пациентите с анти-RyR антитела се повлияват много добре (30).

Поради сходното си действие като *cyclosporine*, страничните

лекарствени реакции също са сходни и са силно дозо-зависими. Предизвиква хипергликемия, хипомагнезиемия, хипертония, главоболие, гадене, диария, тремор и парестезии (2). Tacrolimus е нефро- и невротоксичен и взаимодейства с множество други лекарства (20).

Моноклоналните антитела таргетиращи имунната система имат предимства пред конвенционалното имunosупресивно лечение по отношение на по-бързото начало на действие, благоприятен профил на страничните ефекти и потенциала за трайна и дългосрочна ремисия (27). Въпреки че имunosупресивните агенти са ефективни при повечето пациенти с миастения, много от тях са свързани с дългосрочни странични ефекти, често непоносими за пациентите. От друга страна е необходимо дълго време, за да достигнат ефективност. С напредъка в транслационните изследвания и възможността за разработване на нови лекарства се достига до по-насочени терапевтични средства, които могат да променят бъдещето на лечението на миастенията. Прилагат се при високо активно заболяване, рефрактерно към стандартните имunosупресивни медикаменти (36). Рефрактерни към стандартното лечение са 10% от пациентите. Някои от изследваните в момента медикаменти включват инхибитори на терминалния комплемент C5, Fc рецепторни инхибитори, агенти за изчерпване на В клетките (анти CD19 и 20 и инхибитори на фактора за активиране на В-клетките), протеозомни инхибитори, терапии, базирани на цитокини и Т-клетки (химерна антигенна рецепторна Т-клетъчна терапия), приложение на подкожен имуноглобулин.

В-клетъчните инхибитори включват освен rituximab, още belimumab, inebilizumab, mezagitamab и ofatumumab с които се провеждат клинични проучвания (27). Автореактивните В клетки имат важна роля в имунопатогенезата на myasthenia gravis чрез продуциране на патогенни автоантитела (6). Анти-В клетъчните терапии имат по-слаба ефективност при пациенти с анти-AChR антитела, които се продуцират от плазмоцити с дълъг живот (5).

Rituximab е ефективен при пациенти с анти-MuSK антитела, защото те се генерират от плазмабласти с кратък живот (33). Използва се при пациенти, които са резистентни на стандартна имunosупресия (18). Международните препоръки са в полза на започване на ранно лечение с rituximab при пациенти с анти-MuSK антитела, които имат незадоволителен контрол след първоначалната имunosупресия (2, 34).

Прилага се в два режима – 375 mg/m²/седмично за четири последователни седмици или по 1 000 mg на първи и петнадесети ден (18). Повечето пациенти се нуждаят от повече от 1 курс на лечение на всеки 3 или 6 месеца (23, 33). Поради липса на установен протокол решението за повторни курсове се взима на база на клиничното наблюдение и изследване на В-клетъчната субпопулация (2).

Ефикасността в проучвания при терапевтично резистентна миастения гравис с анти-AChR и LRP4 антитела или серонегативна е несигурна, но лечение с rituximab се приема като опция ако други медикаменти не се толерират добре или не са достатъчно ефективни (2, 33, 36).

Inebilizumab е хуманизирано IgG1-каппа моноклонално антитяло, което свързва и изчерпва В-клетките, експресиращи CD19 молекула (12). Таргетира и се свързва с CD19 антиген, който се експресира през всички стадии на диференциране на В клетъчните лимфоцити (12). След свързването на inebilizumab с CD19, изчерпва циркулиращите CD19+ В-клетки, като по този начин потиска възпалителните отговори и нарушава В-клетъчно зависимата Т-клетъчна активация (12).

Клиничното проучване фаза 3 ще приключи в края на 2024 година (12).

Моноклоналните антитела инактивират функциите на Т-клетките са ефективни за лечение на миастения (12). Т-клет-

ките индуцират растежа и диференциацията на В-клетките в плазматични клетки. Развитието и диференцирането на плазматичните клетки се индуцира от проинфламаторните цитокини и хемокини, които са есенциални компоненти от патофизиологията на миастенията (12). CD40-клетъчният повърхностен рецептор е експресиран върху всички зрели В-клетки, но не и върху плазматичните клетки. Експресиран е и върху дендритните клетки, моноцитите, ендотелните и епителните клетки (12). Освен това CD40-лиганда (CD40LG/CD154), част от семейството на TNF (тумор некротизиращ фактор), също е по-широко експресиран от активираните CD4+ Т-клетки. Връзката между CD40 и неговият лиганд CD40LG в Т-клетките стимулира освобождаването на цитокини, активиране на дендритните клетки и на имунния отговор (12). Нарушаването на този сигнален път ще редуцира продукцията на проинфламаторни цитокини, Т-хелперната (TH) функция и потиска активирането на макрофагите (12).

Iscalimab е анти-CD40 моноклонално антитяло, което се свързва с CD40 молекулата и блокира сигнализирането по CD40-CD40LG ко-стимулационния път, с последващо нарушение на хуморалните и клетъчни имунни отговори (12).

Iscalimab е завършил фаза 2 на клинично проучване.

Моноклоналните антитела инактивират цитокините са ефективни за лечение на миастения (12). Цитокинът interleukin 6 (IL6) играе важна роля в имунните отговори чрез регулиране на клетъчната пролиферация и диференциация (12). IL6 рецептора (IL6R) свързва IL6 с нисък афинитет, което регулира имунния отговор, хематопоезата и реакциите в острата фаза. Нарушената продукция на IL6 участва в патогенезата на аутоимунните заболявания.

Tocilizumab е IgG1-каппа е хуманизирано анти-IL6 рецепторно моноклонално антитяло, което таргетира и се свързва с IL-6R и блокира неговото свързване с IL6, като ограничава активирането на сигнала, на имунния отговор, реакциите в острата фаза и хематопоезата (12).

Провежда се клинично проучване фаза 3 за оценка на неговата ефективност при генерализирана миастения.

Satralizumab е IgG2 антитяло срещу IL6R, което се прилага за лечение на neuromyelitis optica (12). Неговият механизъм на действие е както на tocilizumab.

Прилага се подкожно на всеки две седмици, последвано от месечно приложение (6).

Провежда се клинично проучване фаза 3 за оценка на неговата ефективност при генерализирана миастения.

Комплементните инхибитори се прилагат при силно активна генерализирана миастения с AChR-антитела (36). Не се прилагат при пациенти с анти-MuSK антитела от IgG4 субклас, които не активират комплемента (36). Потискат активирането на комплемента, който води до увреда на мембраната и морфологията на невромускулните синапси (26). Намаляват локалното възпаление и хемотаксичната активност на комплементния фактор 5a (C5a) в невромускулните синапси. Ефективността на трите медикамента преминали клиничните проучвания е сходна (26).

Eculizumab е хуманизирано рекомбинантно моноклонално антитяло, което се свързва към протеин C5 в комплементната каскада и предотвратява неговото разцепване на C5a и C5b (26). Предотвратява активирането на комплемента, формирането на мембранен атакуващ комплекс (MAC) индуциран от C5b и последваща увреда на невромускулната крайна пластинка (36).

Прилага се в интравенозна инфузия, в седмична доза 900 mg за 4 седмици, 1200 mg през седмица 5, след което на всеки 2 седмици (19).

Клиничните проучвания фаза 3 (REGAIN и открито продължение) са установили умерени ползи при лечение на пациенти с терапевтично-резистентна миастения гравис (17). Необходими

са допълнителни проучвания за установяване на продължителността на терапията, необходима за достигане и поддържане на клинична ефективност, както и проучвания върху различна от терапевтично-резистентна миастения (напр. кризи на заболяването, като начален медикамент при терапевтично не-резистентна миастения).

Разрешен е от Европейската агенция по лекарствата не се използва рядко поради високата цена (28). Препоръчва се започване на лечение с еculizumab, при терапевтично резистентна, с налични анти-AChR антитела, генерализирана миастения гравис, след неуспех с други имunosупресивни медикаменти (24). Поради това, че не модифицира имунопатологията при миастения се препоръчва едновременно прием на имunosупресор (11).

Страничните ефекти включват главоболие, гадене, диария, инфекции на горния респираторен тракт, назофарингит и артралгия. Преди започване на лечението е желателно в не по-къс от двуседмичен период да се проведе ваксинация против менингококов менингит, поради риска от активиране на капсулираната бактерия *Neisseria meningitidis* (2).

Ravulizumab е рекомбинантно човешко моноклонално анти тяло, инхибитор на C5 в комплементната каскада и предотвратява активирането на комплемента (36). Механизмът на действие е подобен на еculizumab, но е с по-дълъг полуживот (28).

Прилага се в интравенозни инфузии в зависимост от тежестта на пациента (40-60 kg, 60-100 kg, >100 kg). Прилага се на първия и 15 ден в съответните дози (2400, 2700 или 3000 mg). Честотата на поддържащите инфузии е на всеки 8 седмици според теглото на пациента (3000, 3300, 3600 mg).

Проучването фаза 3 CHAMPION-MG показва положителни резултати при пациенти с генерализирана форма и анти-AChR антитела (6, 36).

Одобрен е от Европейската медицинска агенция (EMA) и от FDA през 2022 година за лечение при пациенти с генерализирана миастения и AChR антитела (36).

Преди започване на лечението е желателно да се проведе ваксинация против менингококов менингит (36).

Сравнително проучване между еculizumab и ravulizumab показва сходна клинична ефективност (12).

Zilucoplan е аминокиселинен пептид, инхибитор на фактор C5 в комплементната каскада с двоен механизъм на действие (6). Предотвратява разцепването на C5 до C5a и C5b. Освен това се свързва с C5b домейна на C5 и стерично пречи на свързването на C5b с C6, което предотвратява последващото свързване и активиране на мембрания атакуващ комплекс, ако все пак се формира C5b.

Прилага се подкожно от пациентите в доза 0,3 mg/kg еднократно дневно (13).

Клиничните проучвания фаза III RAISE и RAISE-XT потвърждават неговата краткосрочна и дългосрочна клинична ефективност при генерализирана миастения с AChR-антитела (13). Подобрява се и умората.

Одобрен е от FDA и Европейската медицинска агенция (EMA) през 2023 година за лечение при пациенти с генерализирана миастения и AChR антитела.

Страничните ефекти са свързани с реакции и болка на мястото на инжектиране и инфекции на горните дихателни пътища (28). Две седмици преди започване на терапията пациентите трябва да бъдат ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis*, тъй като медикамента може да увеличи възприемчивостта към такива инфекции.

Pozelimab е напълно хуманизирано IgG4 моноклонално анти тяло таргетиращо C5 в комплементната каскада и намаляващо неговото ниво (28). Потиска активирането на комплемента.

Прилага се в натоварваща доза от 15 mg/kg интравенозно и последващо приложение на четири подкожни дози от 400 mg

седмично (28). Прилагането едновременно с cemdisiran дава възможност за намаляване и разреждане на дозите. Cemdisiran е малка интерферираща молекула РНК (siRNA), която интерферира с mRNA за C5 и намалява неговият чернодробен синтез и циркулиращите нива на C5 (28).

Провежда се клинично проучване фаза 3 с комбинирано приложение на rozelimab интравенозно и последващо четири седмично подкожно приложение едновременно с cemdisiran подкочно при пациенти с генерализирана миастения (28).

Модулаторите на неонаталния Fc рецептор (FcRn блокери) се прилагат при силно активна генерализирана миастения с AChR-антитела (36). Свързват се с Fc рецептора и го блокират, като по този начин активират деградирания и намаляват циркулиращите нива на патогенните IgG и потискат активирането на комплемента (25). Това води до повлияване на трите патогенетични механизма при пациенти с AChR-позитивна миастения – блокада на невромускулните синапси, интернализация и деструкция на AChR и активиране на комплемента. Неонаталният Fc рецептор (FcRn) е отговорен за трансфера на майчините антитела при миастения към новородените деца. FcRn е експресиран в различни клетки (включително ендотелните) и тъкани и играе роля в рециклирането на IgG, повишавайки неговия полуживот в кръвообращението, като намалява неговата деградация в лизозомите (25). FcRn селективно се свързва с IgG антителата и ги предпазва от лизозомна деградация, като по този начин ги рециклира в кръвната циркуляция (6).

Efgartigimod alfa (Vyvgart) е Fc фрагмент на човешко IgG1 анти тяло, създаден с повишен афинитет към неонаталния Fc рецептор (FcRn). Efgartigimod се свързва с FcRn, което предотвратява свързването на патологичните антитела с FcRn (25). Това води до намаляване на нивата на циркулиращия IgG, включително на патогенните IgG автоантитела насочени срещу AChR и намаляване на активността на заболяването. Не се потиска продукцията на IgG, поради което не се нарушава изграждането на клетъчния и хуморален имунитет към антигени (16). Не повлиява нивата на останалите имуноглобулини (IgA, IgD, IgE или IgM) или на албумина.

Прилага се в доза 10 mg/kg като 1-часова интравенозна инфузия, на цикли от инфузии веднъж седмично в продължение на 4 седмици (14). Следващи цикли на лечение се прилагат съгласно клиничната оценка. Началото на отговора се наблюдава в рамките на 2 седмици след началната инфузия при 84% от пациентите.

Клиничното проучване фаза 3 ADAPT при пациенти с генерализирана миастения позитивни за AChR антитела показва подобрение на клиничните симптоми (15). Клиничното проучване показва освен ефективност и намаляване на количеството на антителата срещу AChR (14). Клиничната ефективност е проследена в продължение на над 1-3 години в продължението на клиничното проучване – ADAPT+ (16).

Разрешен от Европейската агенция по лекарствата през 2022 г. като допълваща към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана myasthenia gravis, които са положителни за антитела срещу AChR (2, 3).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са главоболие и инфекции на горните дихателни пътища и на пикочните пътища (2, 14).

Rozanolixizumab е хуманизирано анти-FcRn IgG4 моноклонално анти тяло със силен афинитет към FcRn рецепторите (3).

Медикаментът се прилага подкожно в дози 7 mg/kg и 10 mg/kg, без съществена разлика в ефективността (4). Прилага се 1 доза седмично в продължение на 6 седмици. Следващите цикли на лечение трябва да се прилагат въз основа на клиничната оценка.

Клиничното проучване фаза 3 MucarinG при пациенти с генерализирана миастения, положителни за антитела срещу AChR

или MuSK показва подобрение на клиничните симптоми (4).

Разрешен от FDA през 2023 г. и от ЕМА през 2024 г. за лечение на пациенти с генерализирана миастения и AChR или MuSK антитела (4, 6).

Най-честите странични ефекти са главоболие, диария и пирексия (4).

Nipocalimab е гликолизирано напълно хуманно моноклонално антитяло от IgG1 клас с висока ефективност към FcRn (3). Потиска FcRn-медираното рециклиране на IgG и намалява нивата на патогенните IgG, без да повлиява продукцията на IgG. Важно фармакокинетично качество е минималният трансфер на медикамента през плацентата, поради което не достига до плода.

Прилага се в първоначална инфузия от 30 mg/kg, последвано от инфузии от 15 mg/kg на всеки 2 седмици, общо за 24 седмици (3).

Клиничното проучване фаза 3 се провежда в момента, при серопозитивни пациенти с генерализирана миастения (3).

Най-честите странични ефекти са диария, главоболие и назофарингит (3).

Batoclimab е напълно хуманно IgG1 моноклонално антитяло, за подкожно или интравенозно приложение (3).

Прилага се подкожно в доза 680 mg или 340 mg веднъж седмично за 80 седмици общо.

В момента се провежда клинично проучване фаза 3 при пациенти с генерализирана миастения с AChR и MuSK антитела (3, 5).

Тимектомия се прилага задължително при почти всички пациенти с тимом, но не по време на изостряне на заболяването (2). Пациентите трябва да бъдат със стабилен контрол на миастенните симптоми, постигнат периоперативно с правилно лечение (24). При необходимост преди хирургичната интервенция се прилага интравенозно Ig (IVIg) или плазмен обмен (PLEX). Наличието на тимом е абсолютна индикация за тимектомия, поради риска от малигнизация на тумора и локална инвазия на околните структури в гръдната кухина (2). При липса на тумор, тимектомията е спорна, но широко практикувана интервенция (23). При 35% от пациентите оперирани през първите 2 години от началото на заболяването настъпва ремисия, а останалите 50% се подобряват. Резултатът от тимектомията настъпва след няколко месеца и е максимален след 3 години. При някои пациенти може да не настъпи подобрение (29). Циркулиращите антитела намаляват и в някои случаи изчезват напълно (2). При миастения в детска възраст се препоръчва тимектомията да се извърши след пубертета, защото тимуса е важен за развитието на имунната система (23). При по-късно отстраняване на тимуса пациентите с подобрение и ремисия са по-малко. При ограничена в продължение на 2 и повече години очна форма на заболяването терапевтичният отговор към медикаментите е много добър и не е необходима тимектомия.

При пациенти с генерализирана миастения и анти-AChR антитела, на възраст между 18 и 50 години, тимектомията е желателно да се приложи в ранните етапи на заболяването, като се разчита на подобрение в клиничния изход и намаляване на нуждите от имunosупресивно лечение, както и нуждата от хоспитализация при екзацербация на заболяването (2). Ползите от тимектомията при пациенти над 50-годишна възраст и дългогодишна давност на заболяването е все още спорна (10, 35).

Въпреки липсата на рандомизирани проучвания, тимектомията може по изключение да се приложи при пациенти с генерализирана форма на миастения, без анти-AChR и при пациенти с LRP4 антитела, при липса на ефект от приложена имunosупресивна терапия (2). Подобрение или ремисия след тимектомия са постигнати при 57% от антитяло-негативните и при 51% от анти-AChR позитивни пациенти. Тимектомията не е подходяща за пациенти с анти-MuSK миастения и с анти-agrin антитела (1,

9, 36). Тимектомията не лекува миастенията и дългосрочният ефект върху концентрацията на антителата, Т клетките и имунните отговори е слаб (11).

Не се препоръчва тимектомия при очна форма на заболяването, освен при пациенти с анти-AChR антитела и липса на ефект от лечението с антихолинестеразни и имunosупресивни медикаменти (20, 32, 35). Малки тимомы могат да бъдат проследени без лечение, освен ако не се увеличат или не станат симптоматични.

Трансстерналният достъп за тимектомия се използва широко, но в последно време по-малко инвазивните процедури като торакоскопска и роботизирана тимектомия, навлизат в клиничната практика (2). Препоръките са за използване на по-малко инвазивните техники, тъй като те са доказали сходни резултати с по-агресивните (24). Премахването на тимом се извършва с цел премахване на тумора и може да не доведе до подобрение на миастенията. Цялата тимусна жлеза трябва да бъде отстранена заедно с тумора. По-нататъшното лечение на тимом зависи от хистологичната класификация и степента на хирургична ексцизия. Непълно резецираните тимомы трябва да се лекуват след операция с интердисциплинарен подход на лечение (лъчетерапия, химиотерапия). При пациенти в напреднала възраст или полиморбидни пациенти с тимом при подходящ клиничен статус може да се обмисли палиативна лъчетерапия.

Пациентът трябва да се проследява след тимектомията, защото при настъпване на терапевтичния ефект може да се наложи намаляване на дозите на антихолинестеразните медикаменти (24).

Стратегията на лечението се определя от тежестта на заболяването, формата (очна или генерализирана) и наличните антитела (2). Очната форма на заболяването в повечето случаи се повлиява много добре от кортикостероиди и не се налага друго лечение, освен симптоматичното (2). При пациентите с генерализирана форма на заболяването обикновено се налага имуномодулиращо лечение, защото спонтанни ремисии на заболяването се наблюдават рядко (2). Настъпват през първите години след началото на заболяването и продължават средно 4,6 години (7). Целта на лечението е постигане на ремисия (без или с леко изразени симптоми). Модифициращата хода на заболяването терапия се прилага чрез два подхода (36). При ескалационният подход, който се прилага при заболяване с умерена активност, лечението се започва с по-ниско потентни медикаменти, с по-малко и добре известни странични ефекти. Ескалирането към по-потентни медикаменти се прилага при неповлияваща се активност на заболяването. При високо активно заболяване след поставянето на диагнозата може да се започне лечение с високо ефективни медикаменти (36).

Рефрактерна миастения се установява при 10% от пациентите (36). Дефинира се като тежка миастения, която не се повлиява от адекватна терапия и необходимост от прилагане на IVIg или интензивно лечение поради миастенна криза (36). Рефрактерна миастения се наблюдава по-често при жени и при пациенти с анти-MuSK антитела (2).

Трансплантацията на хематопоетични стволови клетки (HSCT) е нова терапевтична възможност за пациенти с рефрактерна миастения (22). Прилага се след аблация на имунната система с високи дози химиотерапия, последвани от алогенна или автологна HSCT. Изчерпват се автореактивните Т и В и възстановява толерантността на имунната система. Има единични съобщения за постигната ефективност със стабилна ремисия и без нужда от по-нататъшна имunosупресивна терапия (22). Необходими са бъдещи проучвания за потвърждение на тези резултати. Имуноаблацията може да доведе до краткосрочни сериозни странични ефекти, като опортюнистични инфекции и по-рядко органични токсични ефекти (5). Могат да възникнат и късни ендокринни усложнения.

При **миастенната криза** и динамично влошаване на симптомите, пациентите трябва веднага да бъдат хоспитализирани в отделения за интензивни грижи и да се мониторира стриктно по отношение на гълтателната и дихателната функция (31). Лечението е мултимодално и включва остра симптоматична и етиологична терапия, започване на дългосрочна имunosупресивна терапия и интензивно лечение.

Интензивното лечение включва поставяне на назогастрална сонда за хранене и прием на медикаменти при затруднения в гълтането.

При липса на тежка дисфагия и начална дихателна декомпенсация може да се предприеме опит за неинвазивна вентилация, която може да спести инвазивната вентилация при голям брой болни (31). След почистване на дихателните пътища се поставя лицева кислородна маска или Ambu. При някои пациенти дихателната недостатъчност може да се лекува с VIPAP (позитивно въздушно налягане на две нива), която обаче не винаги е достатъчна за справяне с орофарингеалната мускулна слабост, бронхиалните секрети и слабостта на диафрагмата. Ако се налага след това се преминава към интубация и механична вентилация. Критериите за предприемане на интубация и изкуствена белодробна вентилация са известни на специалистите по реанимация (31). При myasthenia gravis данните от пулсоксиметрията и изследването на кръвните газове не са достатъчни за мониториране на болния и определяне на индикациите за интубация, тъй като спадането на кислородната сатурация и PaO_2 , както и покачането на PaCO_2 , настъпват късно в хода на развитие на кризата. Наличието на нормална сатурация и PaCO_2 не изключва миастенна криза. Изследването на външните параметри на дишането (витален капацитет и отрицателна сила на вдишване) е препоръчително на всеки 2 часа, но е трудно клинично осъществимо в условията на спешност. Практическо приложение намират някои по-лесни за употреба тестове, като тест на еднократното вдишване („single-breath test”). При еднократно вдишване пациентът се кара да брои, като нормалните стойности са до над 40. Друга възможност е да накараме пациентът да поеме дълбоко въздух и да задържи дъха си. Стойности под 10 s показват значително намален витален капацитет. Допълнителна информация дава влошаването на дихателната честота, дихателното усилие с участие на допълнителна дихателна мускулатура и принудително положение в леглото. Изследването на дишането, кардио-респираторното мониториране, неврологичните симптоми (очни движения, наличие на дисфония и дисфагия, слабост в шията и крайниците, фасцикулации) и автономната функция (тахикардия, брадикардия, ритъмни нарушения, хипотония, хипертония, изпотяване) оформя крайната картина на миастенната криза.

При интубация при възможност се избягва допълнителна мускулна релаксация. В условията на криза трябва да се избягват деполяризиращите мускулни релаксанти, тъй като отговорът към тях е непредвидим. Дозите на не-деполяризиращите релаксанти се редуцират до най-малко $\frac{1}{2}$ от обичайните. Може да се използва будна седация с обезболяване с propofol, fentanyl, remifentanyl, бензодиазепини, lidocaine или ketamine. Подходящи режими на вентилация са обдишване под налягане, ранно включване на асистиран режими под налягане, задължителни синхронизирани режими по обем. Необходимо е проследяване на дихателната функция. Трябва да се изчака 2-3 седмици преди да се направи трахеотомия, ако е необходимо. Ранна трахеотомия се предприема при очертаваща се продължителна криза (31). Екстубацията се извършва при стабилни параметри на външното дишане и удовлетворителна кашлична функция.

Необходимо е лечение на съпътстващите усложнения – инфекции, електролитен дисбаланс, хипопротеинемия, съпътстващи заболявания, стрес, обездвижване, престой в интензивна клиника (31). Често използвани в интензивната терапия меди-

каменти, които могат да влошат миастенията са аминокликозиди, хинолони, макролиди, антиконвулсанти, бета-блокери, включително за локално приложение, антиаритмични, мускулни релаксанти, контрасти и др.

Острата симптоматична терапия с антихолинестеразни медикаменти повишава бронхиалната секреция и е по-добре те да се спрат временно по време на интубацията (2). Когато наближи времето за екстубация те се включват отново бавно и могат да се включат кортикостероиди. След екстубацията ефектът на антихолинестеразните средства нараства.

Може да се приложи pyridostigmine перорално или през сонда 3-6 пъти по 60-90 mg при максимална доза 540 mg дневно (31). Може да бъде заместен с венозен pyridostigmine в съотношение към пероралния като 1:30 (не е наличен у нас). Pyridostigmine може да бъде заместен с neostigmine ампули 0,5 mg 1 ml като пероралната доза от 360 mg pyridostigmine дневно се равнява на 4,5 mg дневно neostigmine венозно или мускулно. Перорални дози от 60 mg pyridostigmine или 15 mg neostigmine са еквивалентни на 0,5-1 mg neostigmine приложен интравенозно или 1,5-2 mg интрамускулно. Повишената бронхиална секреция от приложението на парентералните форми може да бъде повлияна от 0,5 до 1 mg atropine подкожно.

Острата етиологична терапия е с плазмафереза и интравенозни имуноглобулини (IVIG). Използват се при остро настъпили влошавания, при липса на ефект от другите медикаменти и при започване на имуномодулиращо лечение със забавено действие (1). Ефектът настъпва след дни до седмици, което дава възможност на другите имуномодулиращи терапии да започнат да действат, но продължава само 2-8 седмици (31). Двата метода са еднакво ефективни за кратко време (9). Състоянието на пациента се подобрява след прилагане на тези процедури.

Плазмаферезата е животоспасяваща по време на миастенна криза (9). Прилага се също преди и след тимектомия и при започване на имunosупресивна терапия (23). Ефективна е също за подобряване на мускулната слабост, която възниква при започване на лечение с високи дози кортикостероиди. Прилагат се средно 5 процедури през ден. Всяка процедура е 2-3,5 L (общо 125 mL/kg). Плазмата се заменя с албумин и физиологичен разтвор. Обмяната на 2 L плазма премахва 80% от циркулиращите антитела и нивата на антителата срещу AChR намаляват за 3-5 дни. Премахва комплемента, цитокините и адхезионните молекули от циркулацията (11). След процедурата е необходимо заместване на албумина и коагулационните фактори (23). Не се препоръчват повтарящи се процедури за постигане на дългосрочен ефект (30). Ефектът от лечението продължава няколко седмици (36).

PLEX (плазмен обмен) се предпочита от някои автори пред IVIG при пациенти с тежки миастенни кризи поради бързия терапевтичен ефект, който настъпва след 3 дни (2). PLEX директно премахва патогенните автоантитела и компоненти по пътя на комплемента и промените в цитокиновия профил (повишени нива на интерлевкин 10). PLEX е по-ефективен от IVIG при миастения с анти-MuSK антитела (29). Продължителността на ефекта е 2-4 седмици (3).

IVIG се прилага за краткосрочен контрол на остро влошаваната се миастения (2). Ефектът настъпва след 7-10 дни и продължава 28-60 дни. Еднакво ефективна е с плазмаферезата (23). Прилага се в доза 0,4 g/kg/ден за 3-5 дни (9). Може да се продължи с поддържаща терапия в единични дози на всеки 3-6 седмици. При заплашваща криза дозата на имуноглобулините може да се редуцира до 1,5-2 mg/kg/ден за 2-3 дни. По време на кризата могат да се приложат 3-5 g/kg общо. Ефектът е по-добър при пациенти получаващи имunosупресивна терапия и които са след тимектомия (2). IVIG може да се приложи и за стабилизиране на пациентите преди хирургичните интервенции и преди започване на кортикостероидна терапия във високи дози, за

минимализиране на страничните ефекти (2). Потиска депозирането на комплемента, блокира активираният Fc рецептори и неутрализира цитокините и антителата (11).

Страничните ефекти са асептичен менингит, бъбречна недостатъчност и тромбемболия (23). Могат да възникнат главоболие, обриви, миалгия, втрисания, повишена температура, задъхване и гадене. Лечението с имуноглобулини не е подходящо при бъбречна недостатъчност (2).

Интравенозна пулс терапия с methylprednisolone се прилага в някои случаи, след провеждане на терапията с IVIG, PLEX или плазмафереза (29). Дозата е 500-2000 mg/ден в продължение на 3-5 последователни дни, последвана от намаляване по различни схеми. Този режим на лечение може да доведе до преходно влошаване на миастенните симптоми, потенциално индуциращи миастенна криза поради директен мембранен ефект на кортикостероидите (31). Освен това острата стероидна миопатия може да допринесе за цялостното влошаване на клиниката в тази ситуация.

Дългосрочната имуномодулираща терапия с кортикостероиди особено с по-високи дози, при започване на лечението, може да доведе до първоначално влошаване на симптомите (31). Терапията условно се разделя на такава при влошаване без дишателна недостатъчност и при криза с изкуствена вентилация. В първият случай се предприема покачване на дозата със седмично увеличаване от 10 mg prednisolone (еквивалент на 2 табл. от другите кортикостероиди) до обща доза 60 mg ежедневно или алтерниращо. Намаляването на дозата става по-бавно на 2-3 седмици със задържане на някои дози, ако е необходимо. При криза и интубиран пациент лечението може да започне с високи дози кортикостероид – 100 mg prednisolone или 80-100 mg methylprednisolone, като дозата се намалява на 10-14 дни до 20-40 mg, а по-късно и на по-големи интервали.

Azathioprine се започва с 50 mg седмично през първата седмица, 100 mg през втората и до 150 mg през третата седмица (31). При наличие на TPMT (тиопурин С-метилтрансфераза) дефицит алтернативно може да се използва mycophenolate mofetil.

Rituximab (няма одобрение за тази индикация) 1 г двукратно през 14 дни като ескалираща терапия може да се приложи в случай на неповлияваща се миастенна криза при оптимално лечение. Дозата може да се повтори след 1 година или при покачване на CD19, както и при възвръщане на симптомите (31).

Повечето пациенти се възстановяват средно след 14 дни, като 50% могат да се екстубират до 2 седмици, останалите – до 1 месец или повече (31). При продължителна интубация настъпват усложнения, с потенциален смъртен изход при 4% от пациентите (31).

В заключение, напредъкът в изясняването на патофизиологичните механизми на миастенията доведе до създаване на нови класове медикаменти, модифициращи хода на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Миланова, М. Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis. Българска неврология, 2023, 24, Suppl. 1, 16 стр. [Milanov, I., Milanova, M. National consensus for diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Bulgarian neurology, 2023, 24, Suppl. 1, 16 str.]
2. Alhaidar, M.K., Abumurad, S., Soliven, B., Rezanian, K. Current treatment of myasthenia gravis. J. Clin. Med., 2022, 11, 1597.
3. Bhandari, V., Bril, V. FcRn receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. Front. Neurol., 2023, 14.
4. Bril, V., Druzdż, A., Grosskreutz, J., Habib, A.A., Mantegazza, R., Sacconi, S., Utsugisawa, K., Vissing, J., Vu, T., Boehnlein, M., Bozorg, A., Gayfiev, M., Greve, B., Woltering, F., Kaminski, H.J., on behalf of the MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol., 2023, 22, 383-394.
5. Cavalcante, P., Mantegazza, R., Antozzi, C. Targeting autoim-

6. mune mechanisms by precision medicine in Myasthenia Gravis. Front. Immunol., 2024.
7. DeHart-McCoyle, M., Patel, S., Du, X. New and emerging treatments for myasthenia gravis. BMJ Med., 2023, 2, e000241.
8. Dresser, L., Wlodarski, R., Rezanian, K., Soliven, B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. Clin. Med., 2021, 10, 2235.
9. Dziadkowiak, E., Baczyńska, D., Waliszewska-Prosz, M. MuSK myasthenia gravis-potential pathomechanisms and treatment directed against specific targets. Cells, 2024, 13, 556.
10. Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C., DiMuzio, A., Habetswallner, F., Iani, C., Inghilleri, M., Liguori, R., Mantegazza, R., Massa, R., Pegoraro, E., Ricciardi, R., Rodolico, C. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neurol. Sci., 2019, 40, 6, 1111-1124.
11. Gilhus, N.E. Myasthenia Gravis. N. Engl. J. Med., 2016, 375, 2570-2581.
12. Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T.M., Verschuuren, J.J.G.M. Myasthenia gravis. Nat. Rev. Dis. Primers, 2019, 5, 1, 30.
13. Golfiopoulou, R., Giudicelli, V., Manso, T., Kossida, S. Delving into molecular pathways: analyzing the mechanisms of action of monoclonal antibodies integrated in IMGT/mAb-DB for myasthenia gravis. Vaccines, 2023, 11, 1756.
14. Howard, J.F.Jr, Bresch, S., Genge, A., C., Hewamadduma, J., Hinton, Y., Hussain, R., Juntas-Morales, H.J., Kaminski, A., Maniaol, R., Mantegazza, Masuda, M., Sivakumar, K., Smilowski, M., Utsugisawa, K., Vu, T., Weiss, M.D., Zajda, M., Boroojerdi, B., Brock, M., de la Borderie, G., Duda, P.W., Lowcock, R., Vanderskelen, M., Leite, M.I., RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol., 2023, 22, 395-406.
15. Howard, J.F.Jr, Bril, V., Burns, T.M., Mantegazza, R., Bilinska, M., Szczudlik, A., Beydoun, S., Garrido, F.J.R.D.R., Piehl, F., Rottoli, M., Van Damme, P., Vu, T., Evoli, A., Freimer, M., Mozaffar, T., Ward, E.S., Dreier, T., Ulrichs, P., Verschuuren, K., Guglietta, A., de Haard, H., Leupin, N., Verschuuren, J.J.G.M., Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology, 2019, 92, e2661-e2673.
16. Howard, J.F.Jr, Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., Murai, H., Bilinska, M., Shakarishvili, R., Smilowski, M., Guglietta, A., Ulrichs, P., Vangeneugden, T., Utsugisawa, K., Verschuuren, J., Mantegazza, R., the ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol., 2021, 20, 526-536.
17. Howard, J.F.Jr, Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., De Bleeker, J.L., Murai, H., Meisel, A., Beydoun, S.R., Pasnoor, M., Guglietta, A., Van Hoorick, B., Steeland, S., Tjoen, C., Utsugisawa, K., Verschuuren, J., Mantegazza, R., on behalf of the ADAPT+ Study Group. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. Front. Neurol., 2023, 14.
18. Howard, J.F.Jr, Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R.J., Illa, I., Jacob, S., Vissing, J., Burns, T.M., Kissel, J.T., Muppidi, S., Nowak, R.J., O'Brien, F., Wang, J.J., Mantegazza, R., REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol., 2017, 16, 976-986.
19. Iorio, R., Damato, V., Alboini, P.E., Evoli, A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. J. Neurol., 2015, 262, 1115-1119.
20. Karam, J.F.H.C.Jr, Yountz, M., O'Brien, F.L., Mozaffar, T., for the REGAIN Study Group. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: Responder analyses. Ann. Clin. Transl. Neurol., 2021, 8, 1398-1407.
21. Kerty, E., Elsaï, A., Argov, Z., Evoli, A., Gilhus, N.E. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur. J. Neurol., 2014, 21, 5, 687-693.
22. Konecny, I., Herbst, R. Myasthenia gravis: Pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. Cells, 2019, 8, 671.
23. Masi, G., O'Connor, K.C. Novel pathophysiological insights in autoimmune myasthenia gravis. Curr. Opin. Neurol., 2022, 35, 5, 586-596.
24. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A.,

- Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S.G., Wiendl, H. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J. Neurol.*, 2016, 263, 8, 1473-1494.
24. Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N.L., Massey, J., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D., Verschuuren, J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, 2021, 19, 96, 3, 114-122.
25. Pyzik, M., Sand, K.M.K., Hubbard, J.J., Andersen, J.T., Sandlie, I., Blumberg, R.S. The neonatal Fc receptor (FcRn): A Misnomer? *Front. Immunol.*, 2019, 10, 1540.
26. Saccà, F., Pane, C., Espinosa, P.E., Sormani, M.P. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur. J. Neurol.*, 2023, 30, 3854-3867.
27. Saccà, F., Salort-Campana, E., Jacob, S., Cortés-Vicente, E., Schneider-Gold, C. Refocusing generalized myasthenia gravis: Patient burden, disease profiles, and the role of evolving therapy. *Eur. J. Neurol.* 2023, e16180.
28. San, P.P., Jacob, S. Role of complement in myasthenia gravis. *Front. Neurol.*, 14, 1277596.
29. Sanders, D.B., Wolfe, G.I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Kuntz, N., Massey, J.M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M., Palace, J., Richman, D.P., Verschuuren, J., Narayanaswami, P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*, 2016, 87, 4, 419-425.
30. Skeie, G.O., Apostolski, S., Evoli, A., Gilhus, N.E., Illa, I., Harms, L., Hilton-Jones, D., Melms, A., Verschuuren, J., Horge, H.W. European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.*, 2010, 17, 7, 893-902.
31. Stetefeld, H., Schroeter, M. SOP myasthenic crisis. *Neurol. Res. Pract.*, 2019, 19, 1.
32. Sussman, J., Farrugia, M.E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M.I., Hilton-Jones, D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract. Neurol.*, 2015, 15, 3, 199-206.
33. Tandan, R., Hehir II, M.K., Waheed, W., Howard, D.B. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve*, 2017, 56, 185-196.
34. Thapa, B., Mahendrakar, N., Ramphul, K. Paraneoplastic syndromes. *StatPearls*, 2023.
35. Topkian, R., Zimprich, F., Iglseider, S., Embacher, N., Guger, M., Stieglbauer, K., Langenscheidt, D., Rath, J., Quasthoff, S., Simschitz, P., Wanschitz, J., Windisch, D., Müller, P., Oel, D., Schustereder, G., Einsiedler, S., Eggers, C., Löscher, W. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: A comprehensive nationwide study in Austria. *J. Neurol.*, 2019, 266, 699-706.
36. Waheed, W., Bacopulos, A., Seyam, M., Kooperkamp, H., Moin, M., Malik, T., Tandan, R. Physiological and pathological roles of the thymus and value of thymectomy in myasthenia gravis: a narrative review. *Mediastinum*, 2024, 8, 31.
37. Wiendl, H., Abicht, A., Chan, A., Marina, A.D., Hagenacker, T., Hekmat, K., Hoffmann, S., Hoffmann, H.S., Jander, S., Keller, C., Marx, A., Melms, A., Melzer, N., Müller-Felber, W., Pawlitzki, M., Rückert, J.C., Schneider-Gold, C., Schoser, B., Schreiner, B., Schroeter, M., Schubert, B., Sieb, J.P., Zimprich, F., Meisel, A. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2023, 16, 1-31.

Адрес за кореспонденция:

Акад. проф. И. Миланов

Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“,

ул. „Любен Русев“ 1

София 1113

e-mail: milanovivan@yahoo.com

СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНОМЕГАЛИЯ, ЕДРОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (POEMS) – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

М. Вълкова¹, В. Гергелчева^{1,2}

¹ Клиника по неврология, УМБАЛ „Софиямед“

² Софийски университет „Св. Климент Охридски“

POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – LITERATURE REVIEW

M. Valkova¹, V. Guergeltcheva^{1,2}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Sofamed“

² Sofia University „St. Kliment Ohridski“

ABSTRACT

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome (POEMS) is a rare paraneoplastic syndrome, associated with plasma cell dyscrasia. POEMS involves several clinical signs and symptoms with varying presentation. The first and most prominent of them is the subacute painful sensory and motor polyneuropathy. The diagnosis is based on Dispenzieri criteria (2017). Differential diagnosis involves chronic demyelinating polyneuropathy, amyloidosis, monoclonal gammopathy of undetermined significance, chronic hepatitis, Human Immunodeficiency Virus and other paraneoplastic syndromes. The treatment is interdis-

ciplinary.

KEY WORDS: POEMS, polyneuropathy

РЕЗЮМЕ

Синдромът на полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени (POEMS) е рядък паранеопластичен синдром, обвързан с плазмоклетъчна дисक्रазия. Характеризира се с няколко клинични симптома с различна честотата на разпространение, от които водещ и първи е субакутната болезнена сензомоторна полиневропатия. Диагнозата се поставя на база критериите на Dispenzieri от 2017 год. Диференциалната диагноза включва хронична демиелинизираща полиневропатия, амилоидоза, моноклонална гамапатия с неясно значение, хронични хепатити, Human immunodeficiency virus и други паранеопластични синдроми. Лечението е комплексно и изисква тясна колаборация между невролог, хематолог и интер-

КЛЮЧОВИ ДУМИ: POEMS, полиневропатии

Синдромът на полиневропатия (ПНП), органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени (POEMS) е рядък паранеопластичен синдром, описан за първи път от Crow (1956) и Fucase (1968). Акронимът POEMS е даден от Bardwick et al. през 1980 год. (1). Познат е още със синонимите синдром на Crow-Fukase, синдром на Takatsuki и PER синдром. Точната честотата на синдрома е неясна. Предполага се по-висока честота в Япония (около 0,3/100 000), макар че скорошни проучвания сочат висока заболяемост и в други страни (5, 6, 18). Средната възраст за развитие на POEMS е 54 год. (интервал от 21 до 84 год.), малко по-чест при мъже (18). Патогенезата на синдрома не е добре изяснена. Напоследък се счита, че основна роля играе увеличението на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) и про-възпалителни цитокини, които водят до увеличен съдов пермеабилитет (оток, увеличено ендоневронално налягане с последващо депозиране на плазматичен материал) и комплемент-зависима увреда на миелина (6, 11). Установени са и някои соматични и генетични мутации, обвързани със синдрома (6, 11).

Клинична картина: Синдромът се характеризира с няколко клинични симптома, с различна честота на разпространение. **ПНП** се среща при 100% от пациентите (18). Тя се описва като субакутна, дистална, симетрична, сензомоторна, най-често болезнена с алодиния и хиперпатия (2, 15). По-рано и по-тежко са засегнати долните крайници (2). Пациентите бързо достигат до тежка инвалидизация (2). Електромиографското (ЕМГ) изследване показва зависима от дължината (length-dependent) сензомоторна ПНП, едновременно с белези на демиелинизация и аксонална дегенерация (2, 6, 15). За разлика от хроничната демиелинизираща ПНП, ПНП при POEMS е често болезнена, с изразена сетивна компонента, по-бързо прогресираща, ЕМГ показва забавяне на моторните скорости повече в интермедиерните, отколкото в дисталните сегменти, по-рядко се откриват блокове в провеждането и са по-изразени промените по типа на аксонална дегенерация (2). Тя следва да се отличи от амилоидна ПНП, която е аксонална, симетрична, дистална и хронична, но също като при POEMS е болезнена и с изразени автономни прояви (2, 6). ПНП при моноклонална гамапатия с неясно значение (MGUS) е хронична, сравнително лека и не води до значителна инвалидизация (2, 6, 15). В диференциалната диагноза влизат ПНП при Human Immunodeficiency Virus (HIV), при хронични хепатити и други паранеопластични ПНП.

Моноклонална пролиферация на плазматични клетки се среща при 89%-100% от пациентите (6, 18) и се смята за втори кардинален симптом. В 95% от случаите тези клетки синтезират леки ламбда вериги, обичайно на имуноглобулин А или G (4, 5, 6, 18). Най-често в клиничната практика се установява наличие на М-протеин в серум, но при случаи с негативен М-протеин се налага илиачна костно-мозъчна биопсия или изследване на аспирати от остеохондротични лезии или лимфни възли при суспекция за болест на Castleman (4, 5, 6, 18). В 2/3 от случаите може да се наблюдава лек хиперцелуларитет и плазматичните клетки да са под 5% и може да изглеждат нормални или да се срещнат само единични атипични клетки, които лесно могат да бъдат пропуснати при изследването (3, 6). В около половината от случаите се установяват реактивирани лимфоцитни инфилтрати от В- и Т-лимфоцити, заобиколени от активирани плазмодцити, произвеждащи основно ламбда вериги (2, 3). Тази картина се смята за уникална за заболяването. По-рядко се срещат други промени, като мегакариоцитна хиперплазия и наличие на атипични мегакариоцити (2). На практика, обаче, за диагнозата на POEMS не е необходимо наличието на доказана плазмоклетъчна дискразия в пункти или биопсии, при вече налична моноклоналност и М-протеин (ламбда вериги) в серум (6). По-скоро откриването на М-протеин изисква по-активно търсене на костни лезии и атипични плазмодцити (2, 6).

Костни лезии се срещат при до 97% от пациентите (6). Те се

описват като доминиращо остеохондротични, но със смесени склеротично-литични компоненти. Най-често са множествени и малки, като се срещат най-вече в областта на таза, торакални и лумбални прешлени, ребрата, по-рядко са в областта на скапулата, клавикулата, стерналната кост, черепа и дългите кости (2). Възможни са още единични остеохондротични лезии (2, 5, 6), както и случаи с единични остеолитични лезии (16). Пълната им липса насочва към болест на Castleman (7).

Кожни промени се съобщават при 84-100% от пациентите (2, 6). Най-често се наблюдава комбинация от няколко кожни промени (средно 2,9 типа), които се делят на нокътни, трофични и васкуларни (2, 14, 18). В литературата най-често се съобщават хиперпигментация и хемангиома (47%), хипертрихоза (38%), акроцианоза (34%), феномен на Reynaud (20%), хиперемия и еритема (20%), зачервяване на кожата (16%), рубор (11%), побеляване на ноктите (30%), склеродермоидни промени (26%), нокътни промени (6%) (2, 14, 18). По-често кожните промени се асоциират с влошена белодробна функция (14). Наличието на хиперпигментация и хипертрихоза се асоциират с имуноглобулин G гамапатия (14). Рядко се описват случаи на лицева липодистрофия (9, 17).

Отоци се срещат при 81% от пациентите, като често са в крайниците, дистално, но може и да са генерализирани до анаркар, обичайно са симетрични, често се среща едем на серозни тъкани – плеврален излив, перикарден излив, асцит (6, 18).

Органомегалия се установява при 76%-100% от случаите (2, 12, 18). Най-често се установяват хепатомегалия и спленомегалия и по-рядко увеличени лимфни възли (2, 5, 6, 12, 18). За обективизиране на органомегалия се препоръчва не ехографско, а компютър томографско изследване на абдомен, т.к. обичайно хепато и спленомегалията са леки и лесно може да се пропуснат (5, 6).

Ендокринопатия се среща в около 67-84% от случаите, като в 57% се касае за множествена ендокринопатия (2, 6). Най-често се установява хипогонадизъм, по-рядко тиреоидна дисфункция, абнормен калциев метаболизъм (променена функция на паращитовидни жлези), глюкозен нетолеранс и захарен диабет, хиперпролактинемия, гинекомастия и най-рядко адrenalна инсуфициенция и увеличени нива на пролактин (2, 6). Изолираната инсулинова резистентност или изолираният захарен диабет не се смятат за симптоми на заболяването (2, 5).

POEMS се обвързва с една от формите на **болестта на Castleman** (мултицентрична форма, асоциирана с POEMS и негативна на Human Herpes Virus 8) (7). Около 15% от пациентите с мултицентрична форма на болестта на Castleman и негативни за HIV и Human Herpes Virus 8 развиват впоследствие неопластично заболяване (основно лимфом) (7).

Увеличени нива на съдов ендотелен фактор (VEGF) се срещат при 84% от пациентите с POEMS, като нивото му в плазмата и серума корелира с активността на процеса (5, 6, 18). Установени са и високи нива на VEGF в асцитна течност и ликвор. Увеличените нива на VEGF не са патогномонични, но се смятат за високоспецифични за POEMS (2). Високи нива на този растежен фактор могат да се срещнат и при някои карциноми, синдром на капилярното отнемане, колагенози и васкулити и миелом (8).

Едем на папилите се среща при 24-89% от пациентите, като в 52-57% от случаите е двустранен (2, 6). Съобщават се още замасано виждане, диплопия, болка зад окото (6).

Пациентите с POEMS често показват **белодробни промени**, като най-честа е пулмоналната артериална хипертония (27-36%), възможни са гръдна болка (10%), рестриктивен тип дихателна недостатъчност с диспнея (20%), ортопнея (7%), кашлица (8%) и рядко слабост на дихателната мускулатура (с лоша прогноза) (2, 6). Около 25% от пациентите показват абнормна рентгенография на бял дроб (6).

Честотата на нарушенията в **реналната функция** при POEMS е неясна, макар че вероятно достига до над 70% (2, 6, 7). Нивата

на серумен креатинин при POEMS обичайно са нормални, дори при наличие на ренално засягане, в по-редки случаи (около 6%) те може да са леко до умерено увеличени, макар и да се съобщават случаи на тежка бъбречна недостатъчност (2, 6). Въпреки това, нормалните нива на креатинин не изключват бъбречна патология при пациенти с POEMS, което изисква изследване и проследяване на нива на серумен cystatin C (биомаркер за ренална дисфункция, завишен в над 70% от случаите с POEMS) (2, 5, 6). Високият креатинин при POEMS се обвързва с наличие на болест на Castleman (7). Бъбречната биопсия най-често показва наличие на мембрано-пролиферативен гломерулонефрит с наличие на ендотелна увреда, по-рядко може да се наблюдават гнезда от плазматични инфилтрати (5, 6). За разлика от класическия първичен мембрано-пролиферативен гломерулонефрит, при POEMS не се наблюдава оцветяване при стандартна имунофлуоресценция (6).

Промени в кръвната картина, като тромбоцитоза (в 54-88%), полицитемия (12-19%) или анемия се срещат често (6, 13). Як 2 негативната полицитемия се среща като първична конгенитална форма и като придобита форма на еритроцитоза, в резултат на централна или периферна хипоксия, използване на лекарства, които промотират еритропоезата и при някои тумори, вкл. при миелом (10). Точната ѝ патогенеза в случаите с малигнени заболявания е неясна, но се среща често в асоциация с POEMS (6). Честотата на промените в коагулацията и хеморагичната диатеза при POEMS е неясна (5, 6).

Загуба на телло се среща в около 37% от случаите, а **лесна уморяемост** в 31%, срещат се още хронична диария, болки в корема, нарушено всмукване на хранителни вещества и витамини (особено Вит. В12) през гастро-интестиналната лигавица (6). Около 30% от пациентите развиват **артериални или венозни тромбози**. 10% от пациентите развиват **цереброваскуларни инциденти**, най-често емболичен инсулт, дисекция и стеноза на магистрален съд. Рискови фактори, за тяхното развитие са тромбоцитоза, плазмоцитоза в червения костен мозък и промени в коагулацията (6). Съобщават се случаи на асептичен пахименингит, без клинична изява (2). Диагнозата се поставя на базата на критериите на Dispenzieri, 2017 (таблица 1).

Диференциалната диагноза е широка и включва амилоидоза, MGUS, хронична възпалителна демиелинизираща ПНП, други паранеопластични синдроми и др. (2, 5, 6, 7).

Терапия. Алгоритмите за терапия на заболяването зависят от наличието на плазматични инфилтрати на илиачната биопсия (6). При пациенти с изолирани костни лезии и без инфилтрация на червеният костен мозък се препоръчва радиационна терапия. При наличие на дисеминация и засягане на червения костен мозък, радиационната терапия се смята за недостатъчна и се преминава към системна терапия. Активността на отделните терапии при POEMS е дадена в таблица 2. Изисква се тясна колаборация между невролог, хематолог и интернист (6).

Заклучение: POEMS е рядък паранеопластичен синдром, с водещ и обичайно първи синдром – болезнена сензомоторна преимущество демиелинизираща ПНП. Тя следва да се отличава от хронична демиелинизираща ПНП, амилоидна ПНП, MGUS асоциирана ПНП, ПНП при специфични инфекции (основно HIV и хронични хепатити) и други паранеопластични ПНП. Пациентите с POEMS имат специфична констелация от симптоми, включващи кожни лезии, органомегалия, отоци, костни лезии, ендокринопатия, бъбречно и белодробно засягане и др. Всеки случай на бързо прогресираща преимущество демиелинизираща ПНП изисква изключване на POEMS, посредством електрофореза на серум и евентуално илиачна биопсия, биопсия на костни лезии или на увеличени лимфни възли. Диагнозата се поставя на база на разработени клинични критерии. Терапията изисква тясна колаборация между невролог, хематолог и интернист.

Таблица 1. Критерии за диагноза POEMS (Dispenzieri, 2017)

Задължителни основни критерии	1. Полиневропатия (обичайно демиелинизираща)
	2. Моноклонална плазматична дискразия (обичайно ламбда вериги)
Други основни критерии (изисква се един)	3. Болест на Castleman (наличието на Castleman без POEMS не се дискутира и се разглежда, като отделно заболяване)
	4. Склеротични костни лезии
	5. Увеличение на VEGF
Малки критерии	6. Органомегалия (хепато- или спленомегалия или увеличение на лимфни възли)
	7. Екстравазално натрупване на течности (оток, излив или асцит)
	8. Ендокринопатия – надбъбречна, тиреоидна, питуитарна, паратиреоидна, гонадна или панкреатична дисфункция (изолираната тиреоидна дисфункция или изолирания захарен диабет не се смятат за достатъчни)
	9. Кожни промени
	10. Едем на папилите
Други симптоми	11. Тромбоцитоза/полицитемия (около 50% от болните имат различна от MGUS и миелом находка в червен костен мозък. Анемията и тромбоцитопенията са необичайни симптоми)
	Промени в ноктите, загуба на телло, белодробна хипертония/рестриктивна дихателна недостатъчност, тромботична диатеза, диария, ниски нива на Вит. В12.
Диагнозата се поставя на базата на 2-та задължителни основни критерии и поне 1 от останалите основни критерии и 1 от малките критерии.	

Таблица 2. Активност на терапията, по Dispenzieri et al. (2021)

Терапия	Отговор
Радиация	50-70% – сигнификантно подобрене
Melphalan-dexamethasone	81% хематологичен ефект, 100% подобрене на полиневропатия
Кортикостероиди	50% клинично подобрене
Cyclophosphamide-dexamethasone	>50% клинично подобрене
Автоложна трансплантация на стволови клетки	С клинично подобрене са 100% от преживелите
Thalidomide-dexamethasone	С подобрене, но не се препоръчва като терапия на първи избор, поради полиневропатия
Lenalidomide-dexamethasone	75-95% от болните са с клинично подобрене и с намаление на нивата на VEGF
Bortezomib	Близко 100% ефект в комбинация с cyclophosphamide и dexamethasone. Не е терапия на първи избор, поради риск от влошаване на невротията
Bevacizumab	Недоказан ефект

ЛИТЕРАТУРА

- Bardwick, P.A., Zvaifler, N.J., Gill, G.N., Newman, D., Greenway, G.D., Resnick, D.L. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1980, 59, 4, 311-322.
- Brown, R., Ginsberg, L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol*, 2019, 266, 1, 268-277.
- Dao, L.N., Hanson, C.A., Dispenzieri, A., Morice, W.G., Kurtin, P.J., Hoyer, J.D. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*, 2011, 117, 24, 6438-6444.
- Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis,

- risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2017, 92, 814-829.
5. Dispenzieri, A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2019, 94, 7, 812-827.
 6. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.*, 2021, 96, 7, 872-888.
 7. Dispenzieri, A., Fajgenbaum, D.C. Overview of Castleman disease. *Blood*, 2020, 135, 16, 1353-1364.
 8. D'Souza, A., Hayman, S.R., Buadi, F., Mauermann, M., Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Kyle, R.A., Kumar, S., Greipp, P.R., Lust, J.A., Russell, S.J., Zeldenzust, S., Dingli, D., Witzig, T.E., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 118, 17, 4663-4665.
 9. Farrugia, D., Camilleri, D.J., Azzopardi, J., Camilleri, F. POEMS syndrome: a unique presentation and a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.*, 2019, 12, 12, e230284.
 10. Gangat, N., Szuber, N., Pardanani, A., Tefferi, A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*, 2021, 35, 2166-2181.
 11. Kim, Y.R. Update on the POEMS syndrome. *Blood Res.*, 2022, 57, S1, 27-31.
 12. Kulkarni, G.B., Mahadevan, A., Taly, A.B., Yasha, T.C., Seshagiri, K.S., Nalini, A., Satishchandra, P., Veerendrakumar, M., Shankar, S.K. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci.*, 2011, 18, 3, 356-360.
 13. Li, J., Zhou, D.B., Huang, Z., Jiao, L., Duan, M.H., Zhang, W., Zhao, Y.Q., Shen, T. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol.*, 2011, 90, 7, 819-826.
 14. Miest, R.Y., Comfere, N.I., Dispenzieri, A., Lohse, C.M., el-Azhary, R.A. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol.*, 2013, 52, 11, 1349-1356.
 15. Nasu, S., Misawa, S., Sekiguchi, Y., Shibuya, K., Kanai, K., Fujimaki, Y., Ohmori, S., Mitsuma, S., Koga, S., Kuwabara, S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 3, 476-479.
 16. Rahul, K., Handa, N., Chandrashekhara, S.H., Usha, T., Singh, A. An Atypical Case of POEMS Syndrome with an Osteolytic Bone Lesion. *J Clin Diagn Res.*, 2015, 9, 6, XD01-XD02.
 17. Szczerkowska-Dobosz, A., Olszewska, B., Lemańska, M., Purzycka-Bohdan, D., Nowicki, R. Acquired facial lipoatrophy: pathogenesis and therapeutic options. *Postepy Dermatol Alergol.*, 2015, 32, 2, 127-133.
 18. Suichi, T., Misawa, S., Beppu, M., Takahashi, S., Sekiguchi, Y., Shibuya, K., Amino, H., Tsuneyama, A., Suzuki, Y.I., Nakamura, K., Sato, Y., Kuwabara, S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology*, 2019, 93, 10, e975-e983.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мирена Вълкова

Неврологична клиника, УМБАЛ „Софиямед”

Бул. Г.М. Димитров 16, София, България

E-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372

Correspondence address:

Mirena Valkova

Clinic of Neurology, University Hospital „Sofamed”

16A G.M. Dimitrov Bul., Sofia, Bulgaria

E-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372

УСТАНОВЯВАНЕ ВРЕМЕТО НА ВЪЗНИКВАНЕТО НА ЕПИЛЕПСИЯТА СЛЕД НАСТЪПИЛИ НЕВРОЛОГИЧНИ КОМОРБИДНОСТИ

И. Ванева^{1,2}

¹ Клиника за пароксизмални състояния, Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум”, София

² Катедра по неврология, Медицински университет, София

ESTABLISHING THE TIME OF ONSET OF EPILEPSY AFTER NEUROLOGICAL COMORBIDITIES

I. Vaneva^{1,2}

¹ Department of Nerve Disorders for Paroxysmal States, Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Sofia, Bulgaria

² Medical University, Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Studying the comorbidity of epilepsy with other neurological diseases provides practical information about the need to assess the appropriate antiepileptic treatment. The aim of the study is to determine the time of onset of epilepsy after the occurrence of neurological comorbidities in patients with epilepsy and comorbid neurological disease. Patients were examined at the Department for Paroxysmal Conditions of the Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Sofia, of whom 1)

71 had epilepsy and ischemic stroke, 2) 75 had epilepsy and cerebral hemorrhage, 3) 359 had epilepsy and cranial brain trauma, 4) 395 epilepsy and brain neoplasm and 5) 73 epilepsy and inflammatory diseases of the central nervous system. The study of the time of onset of epilepsy after a neurological event has occurred is necessary to assess the risk of epilepsy, the development of the disease, the need for treatment as a preventive measure in these neurological comorbidities.

KEY WORDS: Epilepsy, Neurological comorbidity, Onset of diseases

РЕЗЮМЕ

Изучаването на коморбидността на епилепсия с други неврологични заболявания дава практическа информация за нуждата от преценка на подходящото антиепилептично лечение. Цел на изследването е да установи времето на възникването на епилепсията след настъпили неврологични коморбидности при пациенти с епилепсия и коморбидно неврологично заболяване.

Изследваните пациенти са от Клиника за пароксизмални състояния на Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия, София, от които 1) 71 са с епилепсия и мозъчен инфаркт, 2) 75 с епилепсия и мозъчен кръвоизлив, 3) 359 с епилепсия и черепно-мозъчна травма, 4) 395 с епилепсия и мозъчна неоплазма и 5) 73 с епилепсия и възпалителни заболявания на централната нервна система. Изследването на времето на възникване на епилепсия след настъпило неврологично събитие е необходимо за преценка на риска от поява на епилепсия, развитието на заболяването, необходимостта от лечение като превантивна мярка при тези неврологични коморбидности.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Епилепсия, Неврологична коморбидност, Начало на заболяването

Введение: Коморбидността представлява едновременно съществуване на две или повече заболявания при един индивид (5). Известни са данни за различни видове коморбидност при пациенти с епилепсия, като епидемиологичните проучвания показват висок процент на коморбидност при епилепсия и се включват заболявания свързани с всяка система в организма (11). Някои коморбидни заболявания, като мозъчен инфаркт, мозъчен тумор и др., могат да доведат до поява на епилепсия. От своя страна самата епилепсия или АЕМ биха могли да са причина за появата на съпътстващи заболявания. Съществуват и общи патологични фактори (генетични или условия на средата), които могат да обяснят едновременното присъствие на епилепсията и коморбидните заболявания (11). При повечето пациенти началото на епилепсията и коморбидните заболявания настъпва по различно време, но е възможно и едновременното им възникване (2).

Епилепсия и мозъчно-съдови заболявания. Мозъчно-съдовата болест (МСБ) настъпва в резултат на нарушение на мозъчното кръвообращение. Мозъчният инфаркт (МИ) или кръвоизлив (МК) може да доведе до епилепсия, като при възрастни са най-честата причина за новопоявила се епилепсия (10). Рискните фактори за мозъчен инфаркт се откриват при хора с епилепсия, преди настъпването на съдовия инцидент. Видът и тежестта на мозъчния инфаркт, локализацията и рисковите фактори определят различно ниво на риск за развитие на епилепсия (1, 15). Метаболитните нарушения при пациенти, които имат други предразполагащи фактори за атеросклероза, биха могли да станат клинично значими и да доведат до влошаване или поява на съдовото заболяване (14).

Епилепсия и черепно-мозъчни травми (ЧМТ). Развитие на постравматична епилепсия е по-често срещана при откритите травми на нервната система, която е резултат от настъпващи след травмата микро- и макроскопски церебрални лезии. (4). От друга страна тежък генерализиран епилептичен пристъп може да причини мозъчна травма, която да влоши състоянието на болния (4). Необходимо е започване на лечение в ранния период след травмата, за да се предотвратят процесите на епилептогенеза.

Епилепсия и мозъчни неоплазми. Мозъчните неоплазми могат да бъдат злокачествени и доброкачествени, но предвид златвореният обем в който се развиват водят до редица нарушения. Според някои автори се наблюдава повишена честота на мозъчните тумори при пациенти с епилепсия, докато неоплазмите с друга локализация не са по-чести при болни с епилепсия спрямо тези без епилепсия (5). Терапевтичната резистентност на пациенти с мозъчни неоплазми може да е резултат от редуцирана чувствителност на рецепторите (17).

Епилепсия и възпалителни заболявания на централната нервна система (ЦНС). Възпалителните заболявания на ЦНС заемат важно място като етиологичен фактор за развитие на епилепсия. Установено е, че в тези случаи епилептичните пристъпи

са свързани с постинфекциозни структурни лезии. Вирусните енцефалити могат да причинят ранни и късни непровокирани епилептични пристъпи. Възможно е да се причинят епилептични пристъпи с късно начало, което се определя от наличието на структурни лезии в различни райони на мозъка, но те могат да настъпят и по време на острата фаза на заболяването (8).

Изучаването на коморбидността на епилепсия с други неврологични заболявания дава практическа информация за клиничните проблеми, които могат да се срещнат при тези пациенти и нуждата от преценка на подходящото антиепилептично лечение.

Цел на изследването: Установяване времето на възникването на епилепсията след настъпили неврологични коморбидности при пациенти с епилепсия и коморбидно неврологично заболяване.

Контингент и методи: В изследването са включени общо 973 пациенти в Клиника за пароксизмални състояния на Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия, София, от които 1) 71 са с епилепсия и мозъчен инфаркт, 2) 75 с епилепсия и мозъчен кръвоизлив, 3) 359 с епилепсия и черепно-мозъчна травма, 4) 395 епилепсия и мозъчна неоплазма и 5) 73 епилепсия и възпалителни заболявания на ЦНС. Методите на изследване са документален анализ, подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус, ЕЕГ, КТ и МРТ.

Резултати.

1. Начало на епилепсия след мозъчен инфаркт. При изследване на всички 71 пациента с преживян мозъчен инфаркт се установява, че епилепсията възниква до един месец след МИ при 28 (39,4%), до 5 години от съдовия инцидент при 26 (36,6%) и над 5 години при 17 (24%) от пациентите (Табл. 1).

Таблица 1. Време на възникване на епилепсия при МИ

Коморбидност	Време на възникване на епилепсията	Брой пациенти (n)	Процент (%)	P
Мозъчен инфаркт	до 1 месец	28	39,4	0,277
	до 5 години	26	36,6	0,558
	над 5 години	7	24,0	0,091
	Общо	71	100,0	

Установява се липсата на статистически значима разлика между времевите периоди след настъпване на МИ, при които започва епилепсията. За трите периода критерият на достоверност е съответно: до 1 месец $p=0,277$, до 5 години $p=0,558$ и над 5 години $p=0,091$.

2. Начало на епилепсия след мозъчен кръвоизлив. При изследване на всички 75 пациента с мозъчен кръвоизлив се установява, че епилепсията възниква до един месец след кръвоизлива при 38 (50,7%), до 5 години при 25 (33,3%) и над 5 години при 12 (16,0%) от пациентите (Табл. 2).

Таблица 2: Възникване на епилепсия при мозъчен кръвоизлив.

Коморбидност	Време на възникване на епилепсията	Брой пациенти (n)	Процент (%)	P
Мозъчен кръвоизлив	до 1 месец	38	50,7	0,001
	до 5 години	25	33,3	0,995
	над 5 години	12	16,0	0,001
	Общо	75	100,0	

Резултатите показват статистически значима разлика между времевите периоди след настъпване на мозъчния кръвоизлив, при който възниква епилепсия: за периодите до 1 месец след мозъчния кръвоизлив ($p=0,001$) и над 5 години от съдовия инци-

дент ($p=0,001$), за разлика от периода до 5 години след мозъчния кръвоизлив ($p=0,995$).

3. Начало на епилепсията след черепно-мозъчна травма.

При изследване на всички 395 пациента с преживяна черепно-мозъчна травма се установява, че епилепсията възниква до един месец след травмата при 159 (40,3%) от болните, до 5 години от ЧМТ при 116 (29,3%) и над 5 години при 120 (30,4%) от пациентите (Табл. 3).

Таблица 3. Време на възникване на епилепсия при ЧМТ

Коморбидност	Време на възникване на епилепсията	Брой пациенти (n)	Процент (%)	P
ЧМТ	до 1 месец	159	40,3	0,003
	до 5 години	116	29,3	0,097
	над 5 години	120	30,4	0,216
	Общо	395	100,0	

Резултатите показват статистически значима достоверност за периода до 1 месец от преживяна ЧМТ ($p=0,003$), за разлика от периодите до 5 години ($p=0,097$) и над 5 години от преживяната ЧМТ ($p=0,216$), при които липсва статистическа достоверност.

4. Начало на епилепсията след мозъчна неоплазма.

При изследване всички 395 пациента с мозъчна неоплазма се установява, че епилепсията възниква до един месец след установяване на неоплазмата при 48 (65,8%) пациента, до 5 години при 15 (20,6%) и над 5 години при 10 (13,7%) от пациентите (Табл. 4).

Таблица 4. Възникване на епилепсия при мозъчна неоплазма

Коморбидност	Време на възникване на епилепсията	Брой пациенти (n)	Процент (%)	P
Мозъчна неоплазма	до 1 месец	48	65,8	< 0.0001
	до 5 години	15	20,6	0,02
	над 5 години	10	13,7	0,0004
	Общо	73	100,0	

Отчита се статистически значима достоверност за трите периода след появата на мозъчна неоплазма: до 1 месец ($p<0,0001$), за периода до 5 години ($p=0,02$) и след 5 години ($p=0,0004$).

5. Начало на епилепсията след възпалително заболяване на ЦНС.

От всички 73 пациента с преживяно възпалително заболяване на ЦНС се установява, че епилепсията възниква до 1 месец след възпалителното заболяване при 29 (39,7%) пациента, до 5 години при 15 (20,6%) и над 5 години при 29 (39,7%) от пациентите (Табл. 5).

Таблица 5. Възникване на епилепсия при преживяно възпалително заболяване на ЦНС

Коморбидност	Време на възникване на епилепсията	Брой пациенти (n)	Процент (%)	P
Възпалителни заболявания на ЦНС	до 1 месец	29	39,7	0,248
	до 5 години	15	20,6	0,02
	над 5 години	29	39,7	0,248
	Общо	73	100,0	

Резултатите не показват статистически значима връзка между два от времевите периоди след настъпване на възпалителното заболяване на ЦНС: до 1 месец след възпалителното

заболяване ($p<0,248$) и над 5 години след възпалителното заболяване ($p<0,248$). За периода до 5 години след възпалителното заболяване на ЦНС се отчита статистическа значимост ($p=0,020$).

Дискусия: Резултатите от нашето изследване на времето на възникване на епилепсия след настъпил МИ отчитат, че епилепсията може да се развие във всички периоди след настъпилия съдов инцидент с еднаква вероятност, като не се наблюдава статистическа разлика за трите периода: до 1 месец ($p=0,277$), до 5 години ($p=0,558$) и над 5 години ($p=0,091$). Статистически значима разлика установяваме между два от времевите периоди след настъпване на МК, в които започва епилепсията, а именно до 1 месец след МК ($p=0,001$) и над 5 години от съдовия инцидент ($p=0,001$). Получените резултати посочват, че най-вероятна е появата на епилепсия до 1 месец след МК (38%), докато за периода над 5 години след инцидента вероятността е най-малка (16%). Нямаме данни за приемани невропротективни медикаменти в острия стадий на съдовото заболяване, т.к. пациентите са хоспитализирани в нашата клиника най-рано няколко месеца след инцидента. В литературата се посочва, че при настъпил ранен епилептичен пристъп вероятността за по-късно развитие на епилептично заболяване се увеличава. Така например Szaflarsky изследвайки 6044 болни с мозъчно-съдов инцидент, без данни за епилептично заболяване преди инцидента, отчита че 190 от тях (3,1%) имат ранни пристъпи, дори до 24 часа след настъпването му (15). Същият автор отчита по-голям риск за развитие на ранен епилептичен пристъп при МК, при който и смъртността е завишена (15). Lossius и съавт. изследвайки 484 пациенти с МИ отчитат, че 12 (2,5%) пациентите развиват епилепсия през първата година след инцидента, докато 15 (3,1%) болни получават епилептични пристъпи 7-8 години след инфаркта (7). Lossius не отчита връзка между лечението, възрастта или кортикалните лезии и риска от развитие на епилепсия (7).

Статистически значима достоверност установяваме за един от времевите периоди след настъпване на ЧМТ, който започва епилепсията: до 1 месец от преживяна ЧМТ ($p=0,003$), при останалите два периода не се открива такава значимост (до 5 години – $p=0,097$ и над 5 години – $p=0,216$). Получените от нас резултати показват, че епилепсията най-често възниква до 1 месец след преживяна ЧМТ (40,3%). Тези резултати насочват за необходимостта от превантивно прилагане на АЕМ след настъпила травма, особено ако нараняването е тежко. Yeh и сътр. при ретроспективно изследване в Тайланд на 19 336 пациенти с мозъчна травма и 540 322 пациенти без ЧМТ във възрастов интервал за двете групи над 15-годишна възраст установяват, че най-висок риск за поява на епилепсия има през първата година след ЧМТ (18). Jacobi също отчита различни периоди на възникване на епилептичните пристъпи след ЧМТ при деца, като посочва необходимост от профилактика с АЕМ най-малко две години след травмата (6). Temkin и сътр. установяват, че рискът за възникване на късен епилептичен пристъп е 30%, особени при проникваща травма, при мозъчен хематом, депресивна фрактура на черепа и при наличие на ранен постинфарктен епилептичен пристъп (16).

Статистически значима разлика отчитаме за всички времевни периоди от установяване на мозъчна неоплазма, при които започва епилепсията до 1 месец ($p<0,0001$), до 5 години ($p=0,02$) и над 5 години ($p=0,0004$). Резултатите показват, че най-често епилепсия се развива в първия месец след установяване на мозъчната неоплазма (65,8%) и най-малко пациенти развиват епилепсия след 5 години от диагностициране на неоплазмата (13,7%). Появата на епилепсия при тези болни се дължи на директни структурни увреждания на мозъка в резултат на пристъпите и/или нарастването на пространствено заемащия процес, както и на усложнения свързани с него. Например Singh отчита

ролята на опортюнистичните инфекции при имunosупресивна терапия, което може да доведе до развитие на епилепсия с по-късно начало (12). Според Moots и сътр., изследвайки 65 пациента с малигнен глиом разположен супратенториално установяват, че 29 от тях имат епилептични пристъпи въпреки прилаганата терапия. От 36 пациентите без пристъпи в началото на заболяването, 10 болни развиват епилептични пристъпи с късно начало (9). Рано възникналата епилепсия при мозъчна неоплазма е с по-лоша прогноза за състоянието на болния (9).

След възпалително заболяване на ЦНС епилепсия може да настъпи във всеки от изследваните от нас периоди, като се установи статистическа значимост за периода до 5 години след възпалителното заболяване на ЦНС ($p=0,020$), при който има най-нисък процент на поява на епилепсията. Поява на епилепсията до 1 месец след възпалителното заболяване и над 5 години от възпалителното заболяване са с еднаква вероятност 39,7% съответно за двата периода ($p=0,248$). Ранните епилептични пристъпи при възпалително заболяване на ЦНС възникват при остър възпалителен процес на мозъка и/или обвивките му, но точния механизъм не е напълно изяснен (13). Късното начало на епилепсия може да се обясни с настъпилите структурни лезии в различни райони на мозъка, като това може да бъде и след 20 години от възпалителното заболяване (13). Вирусните енцефалити също могат да причинят ранни и късни непровокирани епилептични пристъпи, като те също могат да настъпят по време на острата фаза на заболяването или по-късно, като има значение етиологичният причинител (8). Annegers и съавт. при мащабно ретроспективно проучване установяват, че при вирусен енцефалит и ранен епилептичен пристъп се увеличава рискът от развитие и на късни епилептични пристъпи (3). При повечето случаи епилептичните пристъпи се появяват до 5 години след невроинфекцията, но риск за появата им съществува 20 години след енцефалита.

Заключение: Изследването на времето на възникване на епилепсия след настъпило неврологично събитие е необходимо за преценка на риска от поява на епилепсия, развитието на заболяването, необходимостта от използване на АЕМ като превантивна мярка при тези неврологични коморбидности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кръстев, Б. Артериална хипертония и мозъно-съдова увреда. Българска неврология, 2024, 2, 1, 12-15. [Krastev, B. Arterialna hipertoniya i mozachno-sadova uvreda. Balgarska nevrologia, 2024, 2, 1, 12-15.]
2. Стефанова, И., Колев, П., Кузманова, Р. Коморбидност на епилепсия и артериална хипертония. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 47-51. [Stefanova, I., Kolev, P., Kuzmanova, R. Comorbidity na epilepsiya i arterialna hipertoniya. Dvigatelni narusheniya, 2013, 10, 2, 47-51.]
3. Annegers, J.F., Hauser, W.A., Lee, R.J., Rocca, W.A. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984.

- Epilepsia, 1995, 36, 327-333.
4. Benardo, L.S. Prevention of epilepsy after head trauma: do we need new drugs or a new approach? Epilepsia, 2003, 44, 27-33.
5. Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., Sander, W.J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. Epilepsia, 2004, 45, 1613-1622.
6. Jacobi, G. Post-traumatic epilepsy. Monatsschr Kinderheilkd, 1992, 140, 619-623.
7. Lossius, M.I., Ronning, O.M., Slapo, G.D., et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study), Epilepsia, 2005, 46, 1246-1251.
8. Misra, U.K., Tan C.T., Kalita, J. Viral encephalitis and epilepsy. Epilepsy, 2008, 49, 13-18.
9. Moots, P.L., Maciunas, R.J., Eisert, D.R., et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. Arch Neurol, 1995, 52, 717-724.
10. Rowan, A.J. Epilepsy in older adults. Common morbidities influence development, treatment strategies, and expected outcomes. Geriatrics, 2005, 60, 30-34.
11. Seidenberg, M., Pulsipher, D.T., Hermann, B. Association of epilepsy and comorbid conditions, Future Neurol, 2009, 4, 663-668.
12. Singh, G., Rees, J.H., Sander, W. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78, 342-349.
13. Solomon, T., Dung, N.M., Kneen, R., et. al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. Brain, 2002, 125, 1084-1093.
14. Stone, N.J. Secondary causes of hyperlipidemia. Med Clin North Am, 1994, 78, 117-141.
15. Szaflarsky, J.P., Rackley, A.Y., Kleindorfer, D.O., et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. Epilepsia, 2008, 49, 974-981.
16. Temkin, N.R., Haglund, M.M., Winn, H.R. Causes, prevention, and treatment of post-traumatic epilepsy. New Horiz, 1995, 3, 518-522.
17. Van Breemen, M.S., Wilms, E., Vecht, C.J. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol, 2007, 6, 421-430.
18. Yeh, C.C., Chen, T.L., Hu, C.J., et al. Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a retrospective population-based cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84, 441-445.

Адрес за кореспонденция:

д-р И. Ванева

МБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

тел.: +359 2/9702 217

e-mail: irina.steffanova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. I. Vaneva

Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel.: +359 2/9702 217

e-mail: irina.steffanova@gmail.com

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА ПРИ ПЕРОНЕАЛНА ПАРЕЗА – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

И. Александрова^{1,2}, А. Шокова³, И. Брадинова⁴, А. Савов⁴, В. Божинова¹

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

² Катедра по неврология, МУ – София

³ Кабинет по електромиография и заболявания на периферната нервна система, МБАЛНП „Св. Наум“

⁴ Национална генетична лаборатория

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERONEAL NERVE PALSY – CASE PRESENTATION

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Shokova³, I. Bradinova⁴, A. Savov⁴, V. Bojinova¹

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

² Department of Neurology, MU – Sofia

³ Cabinet of Electromyography and Peripheral Nervous System Diseases,
MHATNP „St. Naum“

⁴ National genetic laboratory

ABSTRACT

Peroneal nerve palsy is the most common form of compression neuropathy of the lower limb, presenting with limited dorsal flexion of the foot with or without sensory symptoms. The etiology is variable, with nerve compression being the leading cause. The most common cases of peroneal palsy happen after trauma, surgical interventions in the foot and knee area, as well as compression of the nerve after prolonged lying of the patient in one posture, after immobilization, or after prolonged kneeling or staying with crossed legs, especially after significant weight loss. Peroneal nerve palsy is seen in various polyneuropathies, with peroneal paresis being one of the most common initial presentations in hereditary neuropathy with pressure palsies (HNPP).

We present the cases of patients, that illustrate the different etiologies of peroneal nerve palsy – a case of a girl with peroneal paresis after trauma of the foot, a case of a boy with peroneal paresis after prolonged lying in one posture, leading to a compression of the nerve and a case of peroneal palsy in a girl with significant weight loss. In the last case, the positive family history, the slow improvement in the clinical picture, as well as the results of the electrophysiological study, which showed involvement of other nerves during the acute onset of the peroneal monoparesis, were suggestive for the diagnosis of HNPP.

KEY WORDS: hereditary neuropathy with pressure palsies, peroneal nerve palsy, n. peroneus

РЕЗИОМЕ

Перонеалната пареза е най-честата форма на компресионна невропатия на долен крайник, като протича с ограничена дорзална флексия на ходилото със или без сетивна симптоматика. Етиологията е разнообразна, като притискането на нерва има водещо значение. Най-чести са случаите на перонеална пареза след травма, оперативни интервенции в областта на ходилото и коляното, вкл. след продължително залежаване на пациента в една поза, след поставяне на имобилизиращи шини, при продължително стоене на колене или с кръстосани крака, особено при значителна загуба на тегло. Засягане на n. peroneus се наблюдава при различни полиневропатии, като перонеалната пареза е една от най-честите първоначални изяви при наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (HNPP).

В статията са описани случаи на пациенти, илюстриращи различни етиологични причини за възникване на перонеална па-

реза – случай на момиче с перонеална пареза след травма в областта на ходилото, случай на момче с перонеална пареза след залежаване, водещо до продължително притискане на нерва, както и случай на притискане на нерва при прекръстосване на краката при момиче със значителна загуба на телесно тегло. При последния случай насочващи за диагнозата HNPP са положителната фамилна анамнеза, отчетеното бавно подобрене в клиничната картина, както и резултатите от електрофизиологичното изследване, което показва засягане на други нерви при остро възникнала монопареза.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: перонеална пареза, наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане, n. peroneus

ВЪВЕДЕНИЕ

Перонеалната пареза е най-честата форма на компресионна невропатия на долен крайник, като протича с ограничена дорзална флексия на ходилото със или без сетивна симптоматика (5). Етиологията е разнообразна, като притискането на нерва има водещо значение, но съществуват и други фактори, улесняващи увреждането (13). Травматичните причини са най-чести, например дислокация на коляното, травми в областта на глезена, открити травми в областта на подбедрицата (5, 10). Ятрогенни наранявания на нерва се наблюдават при оперативни интервенции на глезена, коляното и бедрото, след продължително залежаване на пациента в една поза, вкл. след продължителни оперативни интервенции, след поставяне на имобилизиращи шини, ортези и гипсови превръзки (5). Рискови фактори за изява на перонеална пареза са придружаващ захарен диабет, продължително стоене на колене или с кръстосани крака, значителна загуба на тегло, създаваща предпоставка за по-лесно притискане на нерва към caput fibulae поради загуба на подкожна мастна тъкан (2, 5, 7, 13). Двустранна перонеална пареза е описана при пациенти с екстремна загуба на тегло, вкл. след бариатрична хирургия (4, 12). Туморни интраневрални или екстраневрални формации могат да доведат до остра или хронична монопареза на перонеалния нерв (13). Парасагитални туморни формации, хематоми, демиелинизиращи лезии, травматични промени и съдови инциденти в областта на а. cerebri anterior могат да протекат с клиника на псевдопериферна перонеална пареза, но често е налице съпътстваща пирамидна симптоматика, особено при проследяване (13). Диференциална диагноза се налага с лумбосакрална плексопатия, както и с L4-L5 радикулопатия, при която се наблюдават положителни растежни феномени, болки в точките на Вале, дерматомен тип сетивни нарушения, а правилната диагноза се потвърждава с помощта на неврофизиологични и образни изследвания (13, 14). Засягане на n. peroneus се наблюдава при различни полиневропатии, като перонеалната пареза е една от най-честите първоначални изяви при наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (HNPP) (14).

В статията са представени случаи на остро възникнала перонеална пареза, които илюстрират типичната клинична картина и разнообразната етиология на заболяването.

Клиничен случай 1

Пациентът е момче на 10 години с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Първият пристъп при детето е на 8-годишна възраст с изява на слабост в левите крайници. При хоспитализацията в Клиниката по нервни болести за деца, МБАЛНП „Св. Наум“ е проведена магнитно-резонансна томография (МРТ), в която се визуализират множествени хиперинтензни лезии в T2 и FLAIR, вкл. около вентрикулите и corpus callosum, в малкия мозък и шийния миелон, находка, която покрива критериите на Макдоналд за множествена склероза. Ликворното изследване показва нормални стойности на гама-глобулини и олигоклонален тип електрофореза. Втори пристъп настъпва 3 месеца след първия и е с клиника на ретробулбарен неврит вдясно. В рамките на следващите 2 години детето е без нови пристъпи, когато без видима провокация, започва да хълца, съобщава се за няколко повръщания. Момчето е хоспитализирано по местоживееене, като поради признаци на тежка дихателна недостатъчност с тотален тираж е интубирано и е на апаратна вентилация в рамките на 3 дни. Два дни след екстубацията детето съобщава за изтръпване и слабост в областта на лявото ходило. При хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца неврологичният статус показва централна лезия на п. hypoglossus и на п. facialis вдясно и отслабени фарингеални рефлекс двустранно. Налице е силно ограничена плантарна флексия на лявото ходило при невъзможност за дорзална флексия на същото. Рефлексите са патологично оживени, особено вляво, при липсващ ахилев рефлекс вляво, налице са положителни рефлекс на Бабински вдясно и положителни орални автоматизми. Изследването на сетивността показва дистална хипестезия с хиперпатия и смутен ставно-мускулен усет в левия крак. Пациентът е с невъзможна самостоятелна походка, налице е координационен синдром с двустранен интенционен тремор и дисдиадохикинезия. Проведена е електромиография (ЕМГ), която показва данни за периферно-стволова тежка степен на увреда от типа на аксонна дегенерация на п. peroneus sin., п. tibialis sin. и на п. suralis sin., находка, която отговаря на левостранна долна лумбо-сакрална плексопатия. Обсъден е пореден, трети пристъп на множествена склероза, започнал вероятно със стволова симптоматика, с продължително хълцане и гълтателни нарушения, довели до аспирация. Успоредно с това е налице и периферна пареза дистално на лев крак, вероятно в резултат на продължително притискане и развитие на компресионна плексопатия.

Клиничен случай 2

Пациентката е момиче на 17 години, при което започват реходни оплаквания от изтръпване по горната повърхност на дясното ходило с давност от около 2 месеца, като две седмици преди хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца се появява и слабост в дясното ходило при ходене. Момичето е отслабнало с 30-35 kg за 1 година, като често стои с кръстосан десен крак над ляв. Неврологичният статус показва силно ограничена дорзална флексия на дясното ходило и хипестезия за болка в зоната на инервация на повърхностния клон на перонеалния нерв вдясно. Походката на момичето е от вяло-паретичен тип за десен крак. Проведената ЕМГ показва данни за компресия на п. peroneus dex. в областта на caput fibulae и тежка перонеална пареза от типа на аксонна дегенерация.

Клиничен случай 3

Пациентката е момиче на 13 години, при което няколко дни след падане и травма в областта на лявото ходило се появява изтръпване по външната долна част на лявата подбедрица с обхващане на дорзалната част на ляво ходило. Неврологичният статус показва ограничен обем на дорзална флексия на лявото ходило, с невъзможност за стъпване на пета и хипестезия за болка в зоната на инервация на повърхностния клон на перонеалния нерв вляво. Походката на момичето е от вяло-паретичен тип за ляв крак. Проведената ЕМГ потвърждава перонеална пареза вляво

от типа на аксонна дегенерация.

Клиничен случай 4

Пациентката е момиче на 12 години, при което е налице остро възникнала перонеална пареза, без съществена предхождаща травма, протичаща с изтръпване на предно-външната страна на лявата подбедрица и на горната страна на ляво ходило, както и с невъзможно движение на ляво ходило нагоре, водещо до влошаване на походката, със замаятане на ляв крак при ходене. При момичето е проведена амбулаторно МРТ на лумбалния отдел на гръбначния мозък, като е описан нормален образ. При хоспитализацията в Клиниката по нервни болести за деца неврологичният статус показва двустранно леко отслабени ахилеви рефлекс, силно ограничена дорзална флексия на ляво стъпало, хипестезия за болка по предно-страничната повърхност на лява подбедрица, дорзалната страна на ляво ходило и първия, втория и третия пръст на ляво ходило. Растежните феномени са отрицателни. Походката при момичето е от вяло-паретичен тип вляво. Проведена е ЕМГ, която показва периферно-стволова увреда на п. peroneus вляво с тежка сегментна демиелинизация на нерва в областта зад caput fibulae. При момичето е проведена противооточна и противовъзпалителна терапия, започнат е прием на нивалин и физиотерапия. При контролен преглед 1 месец по-късно е установено лекостепенно подобрение с изчезване на сетивната симптоматика, но без динамика в обема на дорзална флексия на лявото ходило. Два месеца след началото на симптоматиката липсва съществена динамика и подобрение в мускулната сила, поради което е проведена повторна ЕМГ, която показва двустранна периферно-стволова увреда на п. peroneus, със засягане на сетивни и двигателни влакна, по-изразено вляво, с блок в проводимостта вляво от типа на проксимална компресионна мононевропатия през caput fibulae. Предвид електроневрографските данни за двустранно засягане на перонеалния нерв, бавното подобрение на симптоматиката, както и допълнителните анамнестични данни за фамилност (синдром на карпалния канал при майката на момичето) детето е насочено за генетично изследване, като проведените MLPA анализ доказва делеция в 17p11 (делеция в PMP22).

ОБСЪЖДАНЕ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Диагнозата перонеална пареза се поставя въз основа на анамнестичните данни и данните от неврологичния статус за ограничена дорзална флексия на ходилото, съпроводена или не със сетивни нарушения в долната странична част на подбедрицата и дорзалната част на стъпалото (13). Най-честият механизъм при деца, водещ до увреждане, е външна компресия на нерва. Вредни навици, като продължително седене на колена или с кръстосани крака, също могат да доведат до увреждане, особено при ниско телесно тегло или значителна редукция на телесната маса (2, 12). По-редки са случаите на перонеална пареза след травма, както и при наличие на синовиални кисти, интраневрални ганглионови кисти, екзостоза, хемангиоматоза или други образувания, които могат да притиснат нерва. ЕМГ, като диагностичен метод, потвърждава диагнозата и помага за диференциране на перонеална пареза от лумбосакрална плексопатия, L5-радикулопатия, полиневропатия и миопатия (13).

Засягане на п. peroneus е една от най-честите първоначални изяви при наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане. Тя се характеризира с различно локализирани повтарящи се монопарези, протичащи с двигателни и/или сетивни нарушения, често провокирани от леки травми или компресия (2). Обикновено началото е остро, но може да бъде и хронично прогресиращо. В повечето случаи пациентите се възстановяват за дни или седмици, но често се наблюдават рецидиви, а слабостта може да се задържи и за дълъг период. Делеция в 17p11.2 (PMP22 делеция) се доказва при около 85-90% от пациентите с клинична картина на ННПП (15). Заболяването е автозомно доминантно (6). De novo мутации се доказват при около 20% от

случаите. ННПП дебютира най-често във второто или третото десетилетие, но е възможен широк възрастов диапазон – от раждането до осмото десетилетие (11). Например описани са случаи на преходна пареза на Duchenne-Erb и случай на невропатия на перонеалния нерв и pes cavus при новородено с ННПП (8, 15). Най-често засегнатите нерви са n. peroneus, n. ulnaris (съответно 30-48% и 21-28%), следвани от plexus brachialis (12-27%), n. radialis (4-13%) и n. medianus (4-11%) (9, 15). Пациентите често се оплакват от парестезии след кратки периоди в определена позиция, притискаща периферни нерви (8). В около 30% от случаите се описват хронични симптоми като крампи, парестезии и миалгия, индуцирана от упражнения (2, 8). Оплакванията от болка са редки, но са описани случаи с невропатна болка, както и с мускуло-скелетна болка, която покрива критериите за фибромиалгия, което може да забави диагнозата (1, 2, 16). Краниалните нерви се засягат рядко, като е описана пареза на n. facialis, n. trigeminus и n. hypoglossus (1). Друга рядко срещана клинична изява включва сензонеурално увреждане на слуха, прогресираща сетивно-моторна мононевропатия на перонеалния нерв, засягане на n. tibialis, хронична сетивна полиневропатия, както и скапуло-перонеален синдром (1, 17). Малък брой (10-15%) от пациентите могат да са клинично асимптомни, което показва непълна пенетрантност. Възможно е обаче и тежко клинично протичане, с остатъчна симптоматика, имитираща фенотипа при болест на Charcot-Marie-Tooth (1, 11, 15).

Неврологичният статус при пациентите показва мускулна слабост в областта на инервация на засегнатия периферен нерв, в комбинация или не със сетивен дефицит, възможна е и мускулна атрофия при по-дълга давност на парезата. При 50-80% от пациентите се установява ахилова хипо/арефлексия, а при 15-30% – и дифузна хипорефлексия (15). Pes cavus се открива при 4-47% от случаите (11, 15).

Рецидивиращи епизоди на компресионна невропатия, при наличие на фамилен анамнез за невропатия и наличие на клинични и електрофизиологични данни за засягане на други нерви при остро възникнала монопареза насочват към заболяването ННПП. Електрофизиологичното изследване показва типични промени (1, 2, 15). При всички пациенти (симптоматични и асимптоматични) се регистрират удължени дистални моторни латенции, най-често на n. peroneus и n. medianus, както и намалена скорост на провеждане с блок в проводимостта на местата на притискане, най-често в областта на caput fibulae за n. peroneus и лакътя – за n. ulnaris. Скоростта на провеждане на сетивните нерви често е намалена. При отделни случаи на ННПП са описани промени в магнитно-резонансната находка. При обобщаване на МРТ находката при 15 случая на ННПП намаление на обема на бялото мозъчно-вещество е описано при 71% от тях, с минимална клинична изява на когнитивни нарушения, засягащи предимно езекутивните функции (15).

Прогнозата на заболяването е несигурна (11, 15). Възстановяването е пълно при около 50% от пациентите, но отнема често месеци. Ако има остатъчна симптоматика, тя обикновено е лека. Хроничен моторен дефицит се наблюдава при 10-15% от случаите, като симптомите рядко са тежки. На пациентите се препоръчва да избягват продължителни позиции на тялото, водещи до притискане на периферни нерви, като продължително стоене на лакти, избягване на работа, свързана с повтарящи се движения на китката, продължително стоене на колене или с кръстосани крака, както и продължителни диети (11, 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статията са описани най-честите етиологични причини за възникване на перонеална пареза – травма в областта на ходилото, залежаване с притискане на нерва, притискане на нерва при прекръстосване на краката при пациент със значителна загуба на телесно тегло. Представен е случай и на ННПП, при

който насочващи за диагнозата са положителната фамилен анамнез, отчетеното бавно подобрене в клиничната картина, както и резултатите от електрофизиологичното изследване, което показва засягане на други нерви при остро възникнала перонеална монопареза.

ЛИТЕРАТУРА

- Attarian, S., Fatehi, F., Rajabally, Y., Pareyson, D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol*, 2020, 267, 8, 2198-2206.
- Collis, R., Gee, A., Dillon, P., Warwick, M. Slimmer's Palsy Following Weight Loss Associated With Metastatic Breast Cancer: A Case Report. *Cureus*, 2024, 18, 16, 1, e52519.
- de Oliveira, A., Pereira, R., Onofre, P., Marques, V., de Andrade, G., Barreira, A., Marques Junior, W. Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74, 2, 99-105.
- Elias, W., Pouratian, N., Oskouian, R., Schirmer, B., Burns, T. Peroneal neuropathy following successful bariatric surgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*, 2006, 105, 4, 631-635.
- Fortier, L., Markel, M., Thomas, B., Sherman, W., Thomas, B., Kaye, A. An Update on Peroneal Nerve Entrapment and Neuropathy. *Orthop Rev (Pavia)*, 2021, 19, 13, 2, 24937.
- Fusco, C., Spagnoli, C., Salerno, G., Pavlidis, E., Frattini, D., Pisani, F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP): report of a family with a new point mutation in PMP22 gene. *Ital J Pediatr*, 2017, 27, 43, 1, 97.
- Güzel, Ş., Ozen, S., Coşar, S. Bilateral peroneal nerve palsy secondary to prolonged sitting in an adolescent patient. *Int J Neurol*, 2022, 132, 9, 885-887.
- Karklinsky, S., Kugler, S., Bar-Yosef, O., Nissenkorn, A., Grossman-Jonish, A., Tirosh, I., Vivante, A., Pode-Shakked, B. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): Intrafamilial phenotypic variability and early childhood refusal to walk as the presenting symptom. *Ital J Pediatr*, 2022, 48, 1, 84.
- Kim, K.E. Characteristic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) presenting with brachial plexopathy in soldiers. *J Neurol Sci*, 2014, 346, 1-2, 174-177.
- Mitsiokapa, E., Mavrogenis, A., Drakopoulos, D., Mauffrey, C., Scarlat, M. Peroneal nerve palsy after ankle sprain: an update. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017, 27, 1, 53-60.
- Nascimento, O. The broad clinical spectrum of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP). *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74, 2, 91-92.
- Oh, M., Gu, M., Kong, H. Bilateral common peroneal neuropathy due to rapid and marked weight loss after biliary surgery: A case report. *World J Clin Cases*, 2021, 16, 9, 8, 1909-1915.
- Poage, C., Roth, C., Scott, B. Peroneal Nerve Palsy: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*, 2016, 24, 1, 1-10.
- Saurabh, K., Ahmad, R. An Unusual Case of Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsy: A Diagnostic Challenge. *Cureus*, 2023, 15, 1, e33306.
- van Paassen, B., van der Kooi, A., van Spaendonck-Zwarts, K., Verhamme, C., Baas, F., de Visser, M. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 38.
- Yurrebaso, I., Casado, O., Barcena, J., Perez de Nanclares, G., Aguirre, U. Clinical, electrophysiological and magnetic resonance findings in a family with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies caused by a novel PMP22 mutation. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24, 1, 56-62.
- Zhu, G., Nie, X., Qi, W., Ma, Y., Hao, L., Guo, X. Tibial neuropathy, a rare manifestation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: A case report. *Heliyon*, 2023, 9, 7, e18340.

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Илияна Александрова, дм

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

„Любен Русев“ 1, София, email: iliyana_@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. prof. Iliyana Aleksandrova, MD, PhD, Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“, 1 Ljuben Roussev Str, Sofia, iliyana_@abv.bg

НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛИМФОМ НА БЪРКИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В. Цветкова¹, Д. Цилков², М. Димитрова¹

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

² МРТ лаборатория, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN BURKITT LYMPHOMA – CLINICAL CASE

V. Tsvetkova¹, D. Tsilkov², M. Dimitrova¹

¹ Department of Neurology – UMHATEM „N. I. Pirogov“

² MRI laboratory – UMHATEM „N. I. Pirogov“

ABSTRACT

Involvement of the nervous system by malignant diseases is often observed, especially in patients with lymphoproliferative processes. The appearance of neurological symptoms in a patient with an underlying neoplastic process requires the exclusion of metastases in the nervous system. Burkitt's lymphoma belongs to the group of non-Hodgkin's lymphomas. The risk of involvement of the nervous system is high, and in a number of cases preventive intrathecal chemotherapy is carried out in the early stages after diagnosis. Unfortunately, conducting such prophylaxis does not give results in all patients, and can also cause neurological complications. In the present publication, we present a case of a 29-year-old patient who was recently diagnosed with Burkitt's lymphoma. Upon admission, the patient complained of visual and speech disorders, which were of a short-term nature. From the examination, a lumbar vertebral syndrome was objectified, which progressed acutely in the next days to the development of lower flaccid paraparesis. In the context of the underlying disease and assuming the courses of radiotherapy and chemotherapy undergone, a definitive diagnosis required the exclusion of a number of conditions and multispecialty collaboration.

KEY WORDS: lymphoma, metastasis, neurotoxicity, paraparesis.

РЕЗЮМЕ

Ангажирането на нервната система от злокачествени заболявания се наблюдава често особено при пациентите с лимфоопролиферативни процеси. Появата на неврологична симптоматика при пациент с подлежащ неопластичен процес налага изключване на метастази в нервната система. Лимфомът на Бъркит принадлежи към групата на неходжкиновите лимфоми, рискът от ангажиране на нервната система е висок и в редица случаи се провежда превантивна интратекална химиотерапия още в ранните етапи след поставянето на диагнозата. Провеждането на подобна профилактика за съжаление не дава резултат при всички пациенти, а също така създава предпоставки за развитие на неврологични усложнения. В настоящата публикация представяме клиничен случай на пациент на 29 години, който наскоро бива диагностициран с лимфом на Бъркит. При постъпването пациентът е с оплаквания от зрителни и говорни нарушения, които са с краткотраен характер. От прегледа се обективизира допълнително лумбален вертебрален синдром, който прогресира остро в следващите дни до развитието на долна вяла парапареза. В контекста на основното заболяване и претърпените лечебни курсове с лъчетерапия и химиотерапевтици поставянето на окончателна диагноза наложи изключване на редица състояния и тясна колаборация между различни специалности.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лимфом, метастази, невротоксичност, парапареза.

ВЪВЕДЕНИЕ

Нервната система много често е засегната при подлежащо злокачествено лимфоопролиферативно заболяване. Лимфомът на Бъркит принадлежи към групата на неходжкиновите лимфоми като названието е в чест на хирургът д-р Денис Бъркит, работил в Африка, който наблюдавал силно разпространение на чешлостни тумори сред децата в региона. Патогенезата е свързана с боледуване от EBV, инфектиране с малария, имунен дефицит и редица генетични мутации. Метастази в централната нервна система се наблюдават при 5-40% от пациентите с Лимфом на Бъркит (13). Те засягат предимно обвивките на главния мозък, паренхимата, като по-рядко се откриват в гръбначния мозък и периферната нервна система. Един от основните начини за предотвратяване на подобни усложнения е провеждане на интратекална химиотерапия, която сама по себе си може да даде редица усложнения като периферна невропатия, енцефалопатия, остри съдови инциденти, а в редки случаи трансверзална миелопатия. Неврологичната симптоматика при пациенти с лимфом може да бъде разнообразна, което създава диференциално-диагностични проблеми. Навременното и правилно диагностициране на причината за неврологичната симптоматика е ключова за тяхната прогноза.

ЦЕЛИ

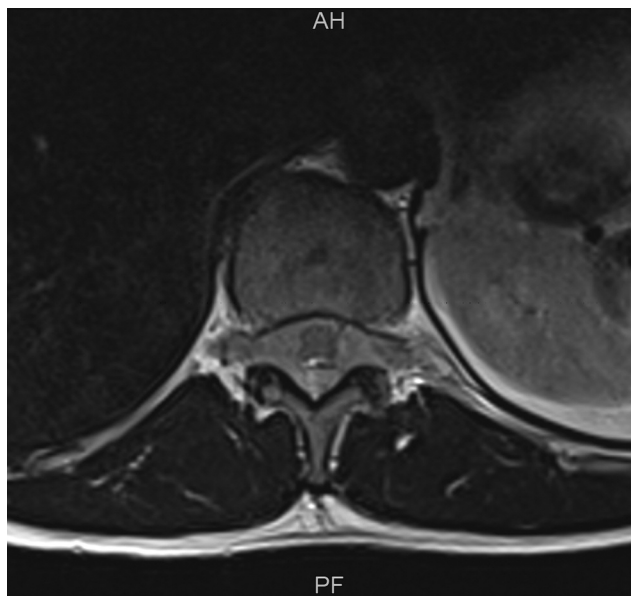
Да се представи клиничен случай на пациент, страдащ от лимфом на Бъркит, който постъпва с неврологична симптоматика, създава диференциално-диагностични затруднения.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъж на 29 г., който първоначално постъпва по повод на епизод с отпадане на ясно зрително поле и говорни нарушения с продължителност около 5 минути и последващо спонтанно отшумяване. Допълнително, пациентът съобщава за болка и ограничени движения в лумбален отдел. Пациентът е наскоро е диагностициран с лимфом на Бъркит, провел лъчетерапия и химиотерапия, като преди 3 месеца е претърпял и превантивна интратекална химиотерапия с апликация с Метотрексат, Цитарабин и Дексаметазон. Във връзка с оплакванията преди постъпването е провел МРТ на главен мозък без данни за патологични промени. Обективно от неврологичния статус се установи проксимална мускулна слабост на ляв долен крайник, лумбалгия, отслабени сухожилни рефлекс, без налични патологични рефлекс. Проведе се компютърна томография на главен мозък с ангиография, в норма. От компютърна томография на лумбален сегмент на гръбначния стълб се визуализира начална дегенеративна дискова болест, по-изразено на ниво L5-S1, допълнително без данни за сигнификантна парааортална лимфаденомегалия. По време на престоя се наблюдава еднократен епилептиформен генерализиран тонично-клоничен пристъп. По повод на това се извърши електроенцефалография – ЕЕГ запис с дифузни неспецифични промени. В следващите дни се

отчетите влошаване на неврологичния статус на пациента: поява на ретенция на урина, прогресия в слабостта за долни крайници до развитие на долна вяла парапареза, а по-късно и параплегия, засилване на болковия синдром, хиперпатия по проводников тип с ниво от Th12 сегмент дистално.

В диференциално-диагностичен план се обсъди вторична дисеминация на основното заболяване, синдром на Гилен-Баре, неврологични усложнения във връзка с токсичен ефект от проведената интратекална химиотерапия, инфекциозен миелит, спинален инсулт. Извърши се магнитно-резонансна томография с контрастна материя на торако-лумбален сегмент на гръбначен стълб с данни за вторична дисеминация с ангажиране на дурата от Th5-6 до L4-5, включително и обвивките на неврофорамените, водещо до високостепенни централни, рецесуални и неврофораминални стенози. (Фиг. 1, Фиг. 2). Не се визуализираха промени в сигнала от медулата.



Фиг. 1. Магнитно-резонансна томография в T2 секвенция – аксиален срез: проследява се хиперинтензен сигнал в областта на неврофорамените с оформяне на централни рецесуални и неврофораминални стенози.



Фиг. 2. Магнитно-резонансна томография в T2 секвенция – сагитален срез: хиперинтензен сигнал по хода на дурата от нивото на Th 5-6 до L 4-5.

От електронеурография данни за коренчева увреда на L4-5 вяло, L4-5, L5-S1 вдясно, аксонална увреда на всички изследвани моторни нервни на долни крайници. Проведе се курс с кортикостероиди и аналгетици, без съществен ефект. Пациентът бе обсъден с лекуващ онкохематолог и след стабилизиране на състоянието се насочва към специализирано звено за провеждане на системна и интратекална химиотерапия.

ДИСКУСИЯ

Лимфомът на Бъркит представлява злокачествено новообразуване на лимфната система от групата на Неходжкиновите лимфоми, което засяга по-често детската възраст. Срещат се три варианта: ендемична, спорадична и форма, засягаща предимно хора с имунен дефицит. Ендемичната форма е разпространена в Африкански региони като етиологията е свързана с EBV, боледуват предимно деца между 4-7-годишна възраст. Спорадичната форма се среща се по-рядко, тя е с по-лоша прогноза и средната възраст на заболялите е 45 години. Третата форма се наблюдава предимно при пациенти с имунен дефицит, често инфектирани с вируса на HIV. Типични за епидемичната форма на заболяването са туморни формации обхващащи долната челюст и шията, докато при спорадичната форма се откриват абдоминални формации (3).

Неврологични усложнения при пациенти с лимфом могат да се развият по няколко механизма. На първо място е директното засягане на нервната система чрез локална инвазия или хематогенна дисеминация. Индиректно увреда на нервната система може да се получи чрез редица аутоимунни, съдови механизми или като проява на невротоксичност от проведеното лечение. Ангажирането на нервната система от лимфома на Бъркит влошава драматично прогнозата и води до тежка инвалидизация.

Неврологичната симптоматика при пациенти с лимфом представлява диагностично и терапевтично предизвикателство (8). Подобни усложнения при пациентите с лимфом на Бъркит са чести, засягат около 10% от пациентите с ендемична форма, между 10-20% със спорадичната форма и до 20-30% при имунодефицитната форма (6, 13). Като рискови за развитието на метастази в нервната система се считат фактори като възраст под 35 години, В-симптоми (температура, нощно изпотвяване, загуба на тегло), HIV-инфекция. Основен метод за диагностицирането е провеждането на магнитно-резонансна томография с контрастна материя, използват се също така ликворно изследване и/или биопсия (10, 1, 11).

Индиректните механизми на увреда на нервната система са разнообразни – сред тях са паранеопластичен синдром, съдови инциденти, опортюнистични инфекции, невротоксичност и други. Паранеопластичният синдром (7) е състояние, което се развива при пациенти с малигния заболявания, без да има директно ангажиране на нервните структури от злокачествените клетки. Механизмът е аутоимунен и може да има прояви от всеки орган и тъкан, включително и нервната система. Наблюдават се състояния като полимиозит, нарушения в нервно-мускулното предаване (Lambert-Eaton синдром), подостра церебеларна дегенерация, енцефалит, миелит, опсуклонус-миоклонус синдром и други. Индиректно засягане на нервната система може да се развие и чрез предизвикването на съдови инциденти – както във връзка с интраваскуларна инфилтрация от туморна маса, развитие на ангиит или чрез смущение в коагулационния статус.

Не на последно място неврологичните усложнения могат да са резултат от проведена химиотерапия, лъчетерапия или имуноterapia. Ранното разпознаване на проявите на невротоксичност е от особено значение, като задължително е необходимо да се изключат и други патогенетични механизми преди прекратяване на лечението на основното заболяване. Основен метод за лечение и профилактика на дисеминация на неопластичния процес в нервната система е интратекално приложение на химио-

терапевтици като Метотрексат и Цитарабин са сред най-често използваните медикаменти. В ретроспективно проучване на Diana M. Вугнес публикувано през 2019 г. не се открива значима разлика в развитието на неврологични усложнения при използване на монотерапия с Метотрексат и при комбинирано му интратекално приложение с Цитарабин (2). Невротоксичните ефекти във връзка с лечението могат да се проявят остро в рамките на няколко дни или подостро след месеци и години. Сред по-честите ранни усложнения е възникване на асептичен менингит с прояви като главоболие, болки в гърба, гадене, температура, менингизъм. Обикновено симптомите са развиват в първите часове от апликацията и преминават спонтанно. Късна проява на невротоксичност може да бъде развитието на миелопатия (9, 12). Патогенезата е свързана с намесата на Метотрексат във фолатния метаболизъм. В резултат на това се развива демиелинизация по механизъм подобен на дефицит на витамин B12. Допълнително се наблюдава повишено ниво на хомоцистеин, който е токсичен за съдовия ендотел и създава риск от мозъчно-съдови инциденти. Симптомите типично се развиват в рамките на 2 седмици след проведеното лечение, но не е изключено някои пациенти да развият неврологична симптоматика месеци по-късно. В проучване публикувано през 2015 г. обхващащо 611 пациенти лекувани в The University of Texas MD Anderson Cancer Center миелопатия се наблюдава в <0.01% от пациентите преминали лечение (4, 5). Независимо, че усложнението се среща рядко то би трябвало да се обсъжда в диференциално-диагностичен план, тъй като лечението се състои от временно прекратяване на химиотерапията и суплементация с фолиева киселина, витамин B12 и метионин.

При конкретния пациент се наблюдава остро възникване на неврологична симптоматика с бърза прогресия. В диференциално диагностичен план се обсъдиха състояния като вторично ангажиране на нервната система, невротоксичност от проведеното лечение, синдром на Гиле-Баре, инфекциозен миелит, спинален инсулт. След проведените диагностични процедури предвид находката от проведения ядрено-магнитен резонанс с контрастна материя при този пациент се прие диагнозата вторична дисеминация на лимфом на Бъркит. Обективизира се ангажиране на менингите и обвивката на периферните нерви в торакален и лумбален отдел, водещо до клиника на долна вяла парапареза. Пациентът бе насочен към онкологично звено за детайлна оценка, стадиране и провеждане на интратекална и системна химиотерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврологичните усложнения на фона на подлежащ малигнен процес обикновено са тежки и влошават значимо прогноза. В последните години те се наблюдават по-често благодарение на развитието на диагностиката, а също така поради удължаването на продължителността на живота на пациентите, във връзка с по-добрите алтернативи за лечение. Съществуват множество механизми за развитие на неврологична симптоматика при пациенти с лимфопрлиферативен процес. От основно значение е ранното разпознаване на причините, водещи до неврологични прояви, тъй като в част от случаите методите за лечение се различават коренно. Необходим е индивидуален подход към пациента и тясна колаборация между медицинските специалности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bönig, L., Möhn, N., Ahlbrecht, J., Wurster, U., Raab, P., Puppe, W., Sühs, K.W., Stangel M, Skripuletz, T., Schwenkenbecher, P., Leptomenigeal Metastasis: The Role of Cerebrospinal Fluid Diagnostics. *Front Neurol.* 2019 Aug 20, 10, 839.
2. Byrnes, D.M., Vargas, F., Dermarkarian, C., Kahn, R., Kwon, D., Hurley, J., Schatz JH. Complications of Intrathecal Chemotherapy in Adults: Single-Institution Experience in 109 Consecutive Patients. *J. Oncol.* 2019 May 2, 2019, 4047617.
3. Camilo, G.B., Machado, D.C. de Oliveira CE., Lacerda, Lda S., de Oliveira, R.V., Silva, Mde F., Lopes, A.J. Burkitt lymphoma with initial clinical presentation due to infiltration of the central nervous system and eye orbits. *Am. J. Case Rep.* 2014 Sep 22, 15, 404-410.
4. Cachia, D., Kamiya-Matsuoka, C., Pinnix, C.C., Chi, L., Kantarjian, H.M., Cortes, J.E., Daver, N., Woodman, K. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in adults: a single institution experience. *J Neurooncol.* 2015 Apr, 122, 2, 391-398.
5. Dukenic, D.B., Soong, D., Li, W., Madarang, E., Watts, J., Taylor, J. Methotrexate-Induced Subacute Combined Degeneration in Acute Lymphoblastic Leukemia with CNS Relapse May Be Reversible. *Hemato.* 2023, 4, 311-312.
6. Erik, Z., Andrés Felipe, Linares., Oscar, Iván Reyes., et al. Central Nervous System Involvement in Burkitt Lymphoma: A Case Report and Review of Literature. *Authorea.* May 26, 2022.
7. Hyun, S. K., Kyoung-Keun, Kim., Ok Joon Kim, MD. A Case of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Presenting as Transverse Myelopathy. *J Neurocrit Care* 2008, 1, 2, 177-180.
8. Lakshmi, N., Tracy, T. Batchelor. How I treat neurologic complications in patients with lymphoid cancer. *Blood*, Volume 139, Issue 10, 2022, Pages 1469-1478.
9. Miyoshi, T., Kondo, T., Nishikori, M., Kitawaki, T., Kobayashi, K., Fujimoto, M., Yoshinaga, N., Oka, S., Asagoe, K., Imashuku, S., Takaori-Kondo, A. Methotrexate-induced subacute myelopathy: a serious but treatable complication. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2023, 63, 4, 251-256.
10. Namita, S., Giriraj, S.G., Madhvi, T., Rajnish, S., Pawan Kumar, Sanjeev, Saw., Anupam, M., Rajender, P. Burkitt's lymphoma with leptomeningeal metastasis: Demonstration by FDG-PET and MRI. *European Journal of Radiology Extra*, Volume 69, Issue 1, January 2009, Pages e5-e8.
11. Quentin-Gondard A. et al. Spinal cord involvement in a Burkitt lymphoma patient. *Cancer Rep. Rev.* 1, 2017.
12. Ying, Pan., Chunhauai, Wang., Huiping, Wang., Qianshan, Tao., Shudao, Xiong., and Zhimin Z.: Transverse myelopathy occurring with intrathecal administration of methotrexate and cytarabine chemotherapy: A case report. *Oncology Letters* vol. 11, 2016, 4066-4068.
13. Zayac, AS., Evens, AM., Danilov, A., Smith, SD., Jagadeesh, D., et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica.* 2021 Jul 1, 106, 7, 1932-1942.

Адрес за кореспонденция:

д-р Вивиан Цветкова

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ Клиника по неврология,
бул. Тодлебен № 21, гр. София 1606.

e-mail: dr.vtsvetkova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. Vivian Tsvetkova

UMHATEM „N. I. Pirogov“, Clinic of neurology,
bul. Totleben № 21, Sofia 1606.

e-mail: dr.vtsvetkova@gmail.com

ЕЕГ НАХОДКА ПРИ ПАЦИЕНТ С ВАЗОВАГАЛЕН СИНКОП

И. Александрова^{1,2}, Д. Денева¹, В. Божинова¹

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

² Катедра по неврология, МУ – София

EEG FINDING IN A PATIENT WITH VASOVAGAL SYNCOPE

I. Aleksandrova^{1,2}, D. Deneva¹, V. Bojinova¹

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

² Department of Neurology, MU – Sofia

ABSTRACT

Syncope is characterized by a transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion. The main differential diagnosis is made with epileptic seizures.

The paper presents the case of a boy with three episodes of loss of consciousness, after an abrupt standing with complaints of lightheadedness, followed by falling, with short duration and with subsequent complaints of headache. During the EEG an episode of loss of consciousness was recorded, in sitting position, in which the boy reported lightheadedness, followed by tonic stretching, tightening of the arms, with single clonic contractions. After the episode, the child recovered rapidly, lacking postictal confusion. The EEG initially showed theta waves followed by high, irregular delta waves. Subsequently, flattening of the EEG trace was observed, after which high amplitude delta waves were recorded, followed by theta activity. Given the clinical course and ictal EEG findings in the absence of interictal epileptiform activity, the observed episode and the preceding identical episodes are discussed as syncopes.

The differential diagnosis of epileptic seizures with other non-epileptic paroxysmal events, including syncope, remains a major diagnostic problem. The paper presents the characteristics of the clinical course and the typical EEG findings accompanying syncope, which facilitate the correct diagnosis.

KEY WORDS: syncope, ictal EEG, seizures, differential diagnosis

РЕЗЮМЕ

Синкопите се характеризират с преходна загуба на съзнание в резултат на мозъчна хипоперфузия. Основна диференциална диагноза се прави с епилептичните пристъпи.

В статията е представен случай на момче с анамnestични данни за изява на три пристъпни състояния, протичащи идентично, при рязко изправяне с оплаквания от причерняване, отпускане, без конвулсии на крайниците, с кратка продължителност на епизода и с последващи оплаквания от главоболие. В електроенцефалографията (ЕЕГ) се регистрира пристъпно състояние в седящо положение, при което момчето съобщава за прилошаване, с последващо изпъване, свиване и стягане на ръцете, с единични клонични потрепервания. След пристъпа детето се възстановява бързо, като липсва постиктална обърканост. В ЕЕГ първоначално се изявяват тета вълни, последвани от високи, ирегулярни бавни вълни. Впоследствие се наблюдава потискане на ЕЕГ трасето, след което отново се регистрират високи бавни вълни от делта диапазона, последвани от тета активност. Предвид клиничното протичане и икталната ЕЕГ находката при липса на интериктални епилептиформни прояви в ЕЕГ, наблюдаваният епизод и предшестващите идентични на него пристъпи са обсъдени като синкопи.

Диференциалната диагноза на епилептичните пристъпи с други неепилептични пароксизмални състояния, вкл. синкопи, остава основен диагностичен проблем. В статията са представени особеностите в клиничното протичане и типичните ЕЕГ промени, придружаващи синкопите, което улеснява правилното поставяне на диагнозата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синкоп, иктална ЕЕГ, пристъпи, диференциална диагноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Синкопите са често срещана причина за нетравматична преходна загуба на съзнание, като се предполага, че около 30-40% от хората имат поне един такъв епизод през живота си (8). Вазовагалните синкопи са най-честите, като при тях активирането на автономната нервна система води до понижаване на кръвното налягане и мозъчна хипоперфузия чрез намаляване на сърдечния дебит, вазодилатация и брадикардия (9, 10).

Основна диференциална диагноза се прави с епилептичните пристъпи. Появата на двигателни феномени (миоклонии, тонично изпъване) в хода на синкопите допълнително затруднява диференциалната диагноза (10). Анамнезата, получена от пациента (и свидетели), дава важна информация при установяването на характеристиката на пароксизмалния епизод, но често тя е непълна или неточна (3). ЕЕГ е основен диагностичен способ за диагностициране на епилепсия, като в случаите на синкопи се налагат и други изследвания като ЕКГ, холтер ЕКГ, холтер за проследяване на артериално налягане или тест с наклонена маса (table tilt тест) за мониториране на артериалното налягане и сърдечната честота при изправяне на пациента (1, 4).

Предразполагащите фактори за възникване на синкоп включват продължително стоене прав или рязко изправяне, дълго пребиваване в задушни помещения и болкова стимулация (3). Някои фактори, като прекомерна умора, лишаване от сън, злоупотреба с алкохол или тонизиращи напитки, са улесняващи за възникване както на синкопи, така и на епилептични пристъпи, а други, като мигащите светлини, са провокиращи фактори само за епилептичните пристъпи. Повечето пациенти със синкопи описват продромални симптоми като гадене, повръщане, дискомфорт в корема, усещане за студ или затопляне, изпотяване, замъглено зрение/поява на черни петна пред очите преди припадък, при други обаче синкопите могат да настъпят бързо, което да доведе до падане с различни наранявания (3). При някои епилептичните пристъпи е възможна „аура“ (напр. чувство за страх, необичаен звук или вкус, възприемане на неприятна миризма, особено усещане в областта на стомаха, усещане за déjà vu), но повечето епилептични пристъпи нямат продромален период и настъпват с внезапна загуба на съзнание, без спомен от страна на пациентите. „Потреперванията“ по време на пристъп се интерпретират като епилептични феномени, но такива движения са възможни и при синкопи, като част от отговора на мозъка към хипоксията (3, 5, 9). При епилептичен пристъп потреперванията са ритмични, обикновено синхронни и

с по-голяма амплитуда и сила, докато при синкоп обикновено са асинхронни, леки и неритмични. Синкопите се характеризират със спонтанно, пълно и бързо възстановяване на съзнанието, поради което наличието на дезориентация след пристъп насочва към епилептичен припадък (3). След синкоп са възможни оплаквания от отпадналост, сънливост, повръщане, главоболие и мускулни болки. Постикталният период при генерализираните тонично-клонични пристъпи е по-дълъг и включва обърканост, сънливост, адинамия, амнезия, главоболие, повръщане. Основните различия между синкоп и генерализиран тонично-клоничен епилептичен припадък са обобщени в таблица 1.

Таблица 1. Диференциална диагноза между епилептични пристъпи и синкопи (3)

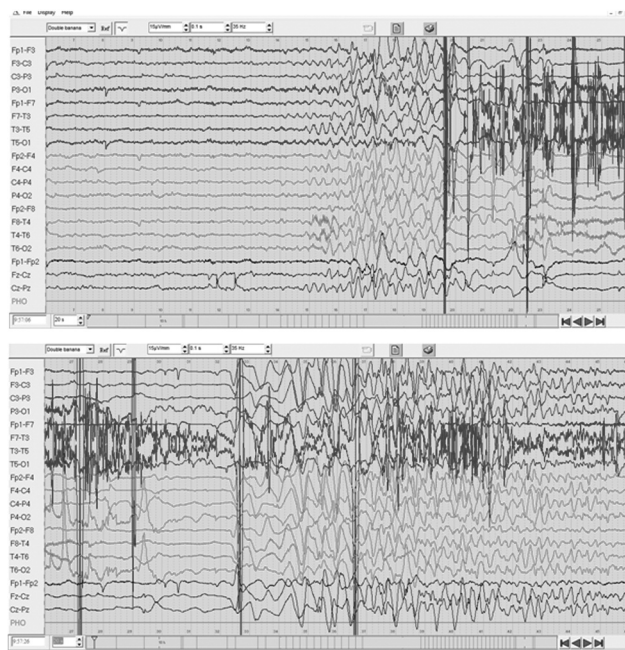
Характеристика	Синкоп	Епилептичен припадък
Позиция	Обикновено при изправяне	Всяка
Време на поява през денонощието	В будно състояние	В будно състояние и по време на сън
Цвят на лицето	Блед	От нормален до цианотичен
Аура	Замаяност, леко главоболие, притъмняване, гадене, усещане за затопляне, шум в ушите, сърцебиене	Специфична аура според локализацията на фокуса
Начало	Постепенно (вазодепресия), рядко внезапна загуба на съзнание при по-възрастни пациенти	Внезапно или след кратка аура
Продължителност	Кратка	Кратка или продължителна
Травми при пристъпа	Редки	Чести при ГТКП, атонични, миоклонични и тонични пристъпи
Тазово-резервоарна инконтиненция	Рядка	По-честа
Прехапване на езика	Не е типична, рядко на върха на езика	Често, предимно страничната част на езика
Отклонение на очите	Бързопреходни отклонения, най-често нагоре	По-продължително отклонени нагоре или на страни
Постиктална дезориентация	Рядка	Възможна след ГТКП, фокални пристъпи с нарушено съзнание
Моторна активност	Възможни кратки тонични изпъвания или клонични потрепервания, често аритмични потрепервания	Разнообразна, с по-голяма продължителност, понякога няколко минути, ритмична и генерализирана в случаите на ГТКП
Автоматизми	Не	При абсанси и фокални пристъпи с нарушено съзнание
ЕЕГ	Нормална интериктална находка, забавена ЕЕГ активност по време на епизода	Често абнормна интериктална и характерна иктална ЕЕГ находка

В статията е представен случай на дете с вазовагални синкопи, като е описана типичната находка в ЕЕГ по време на синкоп.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентът е момче на 10-годишна възраст, родено от нормално протекли бременност и раждане, с нормално двигателно и невро-психично развитие. При момчето са описани ортостатични прояви с усет за причерняване при рязко изправяне. На-

лице са три епизода на загуба на съзнание при изправяне. Първият епизод е на 9-годишна възраст, като след рязко ставане детето е усетило причерняване, паднало, било отпуснато, със затворени очи, без стягане на челюстта, без конвулсии на крайниците, с кратка продължителност на епизода и с последващи оплаквания от главоболие. Вторият епизод е също на 9-годишна възраст в хода на остра чревна инфекция с диария, повръщане и субфебрилитет 37,3°C, като епизодът е протекъл идентично на първия, отново с последващи оплаквания от главоболие. Третият пристъп е на 10-годишна възраст преди манипулация за корекция на фимоза, като момчето е усетило, че му прилошава и причернява, с последващо отпускане и загуба на съзнание с кратка продължителност. Детето е хоспитализирано в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“. Неврологичният преглед не показва патологични отклонения, проведената компютърна томография на главен мозък е в норма. Проведена е ЕЕГ, по време на която в седящо положение на пациента е наблюдаван пристъп, при който момчето казва, че му прилошава, залита, след което се изпъва назад, отваря и отклонява очи за кратко нагоре, без периорална цианоза, свива и стяга ръце, с единични клонични потрепервания. След пристъпа детето се възстановява бързо, като липсва постиктална обърканост. В ЕЕГ първоначално се регистрира тета активност, последвана от изява на високи, ирегулерни бавни вълни (Фиг. 1). Тази бавновълнова фаза е последвана от потискане на ЕЕГ трасето за около 12 s, по време на което се наблюдава изпъване на тялото и главата назад. В следващите 8 s се регистрират отново високи бавни вълни от делта диапазона, последвани от поритмична тета активност, като детето движи очите си в различни посоки и преглъща. Предвид клиничното протичане и икталната ЕЕГ находката при липса на интериктални епилептиформени прояви в ЕЕГ, наблюдаваният епизод и предшестващите идентични на него пристъпи са обсъдени като синкопи. Детето е насочено за кардиологична консултация, без да е налице последваща обратна връзка с пациента.



Фиг. 1. ЕЕГ находка по време на синкоп – първоначална изява на тета вълни, последвани от високи, ирегулерни бавни вълни. Следва потискане на трасето, след което отново се регистрират високи бавни вълни от делта диапазона, последвани от тета активност.

ОБСЪЖДАНЕ

ЕЕГ находката при описания епизод на загуба на съзнание показва типичните ЕЕГ промени по време на синкоп – първоначално забавяне на ЕЕГ активността с поява на тета вълни, след което и на делта активност, последвана от потискане на трасето и последващо възстановяване в обратен ред на промените. Клиничното протичане и анамнестичните данни относно предшестващите епизоди също насочват към синкопален характер на пристъпните състояния. Изявата на последния епизод в ЕЕГ в седнало положение не е типично за вазовагалните синкопи, поради което детето е насочено към кардиологична консултация за изключване на ритмично-проводно нарушение.

ЕЕГ е основен метод за диагностициране на епилептичните пристъпи и диференциалната им диагноза с други неепилептични пристъпни състояния (2, 6, 8). Въпреки че при около 10% от лицата с епилептични пристъпи дори и при неколкостепенни ЕЕГ изследвания не се регистрира интериктална ЕЕГ находка, в останалите случаи ЕЕГ е достатъчно информативна, а икталната ЕЕГ винаги показва характерна промяна (3). За разлика от епилептичните пристъпи интерикталната ЕЕГ при синкопите винаги е нормална, а икталната показва характерни промени, отразяващи степента на мозъчна хипоперфузия (2, 6). Описани са два модела на ЕЕГ промени по време на синкоп (1, 4, 7, 8, 9). При първия модел – „бавна фаза, плоска ЕЕГ, бавна фаза”, първоначално се наблюдава забавяне на основната активност с дифузна изява на високоамплитудни бавни вълни първоначално от тета, а впоследствие и от делта диапазона, които заместват алфа ритъма. Персистиращата хипоперфузия е причина за последващо пълно потискане на ЕЕГ активността и поява на плоска ЕЕГ, а възстановяването на мозъчния кръвоток води до повторна поява на бавновълнова активност преди пълното възстановяване на алфа ритъма. Вторият модел се състои само от поява на бавновълнова активност с нарастваща амплитуда и намаляваща честота, с последващо обратно развитие до поява на алфа ритъм, без изява на плоска ЕЕГ. Според Ammirati и съавт. ЕЕГ промените кореспондират с двата хемодинамични модела при изява на синкопите (1). При пациенти с хипотензия (вазодепресорен синкоп) авторите наблюдават единствено дифузно забавяне на основната активност, докато поява на плоска ЕЕГ се отчита при пациентите с хипотензия и брадикардия (кардиоинхибиторен синкоп). Подобно и на други автори, при кардиоинхибиторен синкоп Ammirati и съавт. описват по-кратка продромална фаза, с по-голяма честота на тонично-клонични феномени и по-голяма продължителност на синкопа (1, 4). Това наблюдение показва, че персистиращата сърдечна активност по време на синкоп е свързана с по-леко засягане на мозъчната перфузия и с по-лека клинична картина. Налице е и обратна зависимост между продължителността на първата бавна фаза и последващата фаза на плоска ЕЕГ, като според van Dijk и съавт. относителната продължителност на двете фази е свързана със скоростта на намаляване на перфузията – бързото намаляване на перфузията води до кратък първи бавен период и дълъг последващ плосък период (8). Наблюденията на van Dijk и съавт. се базират на описание на ЕЕГ промените при 69 пациенти със синкопи, индуцирани по време на „table tilt” тест (8). Авторите класифицират симптомите, които се появяват по време на синкопите, в четири групи (4, 7, 8). Група А включва признаци, които се появяват по време на първата бавна фаза, персистират и по време на плоската ЕЕГ и спират през втората бавна фаза. Признаците от група В се проявяват само по време на бавновълновите промени в ЕЕГ, докато признаците от група С – само във фазата на плоска ЕЕГ. Признаците от група D са възможни във всички фази на ЕЕГ по време на синкоп. Основните симптоми от група А са загуба на съзнание, тонично изпъване, отваряне

на очите. Най-вероятната причина за загуба на съзнание е нарушената коронарна активност, което се обяснява с високата чувствителност на мозъчната кора към хипоксия. Основните симптоми от група В са миоклоничните потрепвания. Те започват успоредно с появата на бавновълнова активност в ЕЕГ и изчезват при задълбочаване на хипоперфузията и появата на плоска ЕЕГ, което от своя страна насочва към активно участие на мозъчната кора при тяхното генериране. Други симптоми от група В са безмислено говорене, издаване на звуци и автоматизми, като пациентите съобщават също за аура и преживявания, близки до смъртта. Признаците от група С се появяват само по време на плоската ЕЕГ и включват блуждаещи движения на очите, хъркащо дишане, което насочва към подкорова генерация на симптомите. Признаците от група D, като отпускане на челюстта, са неспецифични и могат да се появят във всяка фаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диференциалната диагноза на епилептичните пристъпи с други неепилептични пароксизмални състояния, вкл. синкопи, остава основен диагностичен проблем. В статията са представени особеностите в клиничното протичане и типичните ЕЕГ промени, придружаващи синкопите, което улеснява правилното поставяне на диагнозата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammirati, F., Colivicchi, F., Di Battista, G., Garelli, F., Santini, M. Electroencephalographic correlates of vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. *Stroke*, 1998, 29, 11, 2347-2351.
2. Dantas, F., Cavalcanti, A., Rodrigues Maciel, B., Ribeiro, C., Napy Charara, G., Lopes, J., Martins Filho, P., Júnior L. The role of EEG in patients with syncope. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29, 1, 55-57.
3. Duplyakov, D., Golovina, G., Garkina, S., Lyukshina, N. Is it possible to accurately differentiate neurocardiogenic syncope from epilepsy? *Cardiol J*, 2010, 17, 4, 420-427.
4. Heyer, G., Schmittauer, C., Islam, M. The Clinical and Electroencephalographic Spectrum of Tilt-Induced Syncope and „Near Syncope” in Youth. *Pediatr Neurol*, 2016, 62, 27-33.
5. John B., Stephenson, P. Syncope and electroencephalography. *Brain*, 2014, 137, 7, e284.
6. Say, B., Yildiz, A., Alpua, M., Ergun, U. Electroencephalography (EEG) and Syncope: A Retrospective Study. *Arch Epilepsy*, 2020, 26, 2, 103-107.
7. Solbiati, M., Sheldon, R. Syncope: how the EEG helps in understanding clinical findings. *Brain*, 2014, 137, 2, 309-311.
8. van Dijk, J., Thijs, R., van Zwet, E., Tannemaat, M., van Niekerk, J., Benditt, D., Wieling, W. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. *Brain*, 2014, 137, Pt 2, 576-585.
9. Xu, Z., Bower, S., Seneviratne, U. Severe cardioinhibitory vasovagal syncope in sleep and supine posture. *Epileptic Disord*, 2014, 16, 1, 101-106.
10. Yilmaz, S., Gökben, S., Levent, E., Serdaroglu, G., Özyürek, R. Syncope or seizure? The diagnostic value of synchronous tilt testing and video-EEG monitoring in children with transient loss of consciousness. *Epilepsy Behav*, 2012, 24, 1, 93-96.

Адрес за кореспонденция:

доц. д-р Илияна Александрова, дм
Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум”,
ул. „Любен Русев” 1, София, email: iliyana_abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. prof. Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum”,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia, iliyana_abv.bg

СИНДРОМЪТ НА ЧАРЛЗ БОНЕ КАТО ПРОЯВА НА ЛЕЗИИ С РАЗЛИЧНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

В. Кирилова¹, Кр. Димитрова¹, М. Димитрова¹

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

CHARLES BONNET SYNDROME, AS A MANIFESTATION OF LESIONS WITH DIFFERENT LOCALIZATION – CLINICAL CASES

V. Kirilova¹, K. Dimitrova¹, M. Dimitrova¹

¹ Neurology Clinic, UMHATEM „N. I. Pirogov“

ABSTRACT

Charles Bonnet syndrome is a neurological syndrome in which conscious visual hallucinations result from impaired vision. Hallucinations can be simple patterns or detailed images of events, people, or places. They are visual only and do not involve auditory or other sensory modalities. People with Charles Bonnet syndrome usually know that the visions are unreal. In the etiopathogenesis of the disease, damage can lie both in the front part (more often in eye diseases) and in the back part of the visual pathways (for example, in stroke or tumor). Now, the syndrome is not completely curable, but various approaches and medications are used to reduce the frequency and duration of visual hallucinations.

Clinical cases: We present two clinical cases of patients with Charles Bonnet syndrome but with different etiologies of the syndrome. In the first clinical case, the patient developed visual hallucinations after long-term progressive and severe ophthalmological disease. The second clinical case presents a patient suffering from Charles Bonnet syndrome after experiencing an ischemic stroke.

Conclusion: Charles Bonnet syndrome is a relatively rare neurological-psychiatric symptom complex, which should, however, be considered in patients suffering from impaired vision and conscious visual hallucinations.

KEY WORDS: Charles Bonnet syndrome, ischemic stroke, optic tract, visual acuity, visual hallucinations

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Чарлз Боне е неврологичен синдром, при който са налице осъзнати зрителни халюцинации, вследствие на нарушено зрение. Халюцинациите могат да бъдат прости модели или подробни изображения на събития, хора или места. Те са само визуални и не включват слухови или други сензорни модалности. Хората със синдром на Чарлз Боне обикновено са наясно, че виденията не са реални. В етиопатогенезата на заболяването може да лежи както увреждане в предната част (по-често при очни заболявания), така и в задната част на зрителните пътища (напр. при мозъчни инсулти или тумори). За момента синдромът не е дефинитивно лечим, но се прилагат различни похвати и медикаменти за намаляване честотата и продължителността на зрителните халюцинации.

Методи: Представяме два клинични случая на пациенти със синдром на Чарлз Боне, но с различна етиология на синдрома. В първият клиничен случай пациентът развива зрителни халюцинации на фона на дългогодишно прогресиращо и тежко офталмологично заболяване. Вторият, представен клиничен случай, се отнася до пациентка, страдаща от синдрома на Чарлз Боне след преживян исхемичен мозъчен инсулт.

Заключение: Синдромът на Чарлз Боне е сравнително

рядко срещан неврологично-психиатричен симптомокомплекс, който обаче трябва да се има предвид при пациенти, страдащи от нарушено зрение и осъзнати зрителни халюцинации.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: зрителна острота, зрителен тракт, зрителни халюцинации, исхемичен мозъчен инсулт, Синдром на Чарлз Боне

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Чарлз Боне (СЧБ), известен също като „фантомно зрение“, е състояние, при което се появяват зрителни халюцинации едновременно със зрителни промени, по конкретно загуба на зрително поле и/или намалена зрителна острота (14, 16). Халюцинациите могат да бъдат прости модели или детайлни изображения на събития, хора и места. Хората, страдащи от СЧБ, имат непокътната когнитивна способност и осъзнават, че зрителните халюцинации, макар и ярки, не са реални. (14, 16).

Швейцарският учен Чарлз Боне първи описва СЧБ през 1760 г. Той забелязва феномен на зрителни халюцинации при своя 90-годишен дядо, който страда от тежка двустранна катаракта. Чарлз Боне отбелязва факта, че дядо му не страда от психично заболяване. По ирония на съдбата, Чарлз Боне боледува от неизвестно заболяване, довело до загуба на зрението му едва на 20-годишна възраст. При него зрителните халюцинации започват на около 40-годишна възраст, когато зрението му е вече тежко увредено. (16)

Има много дефиниции, които са били използвани за СЧБ, но няма консенсус кое определение е най-точно. През 1935 г. De Morsier (10) дефинира СЧБ като предполага локализирана невродегенерация. Той твърди, че СЧБ се появява при възрастни хора с нормални когнитивни способности и без връзка с очна патология. През 1936 г. L'Hermitte и de Ajuriaguerra предполагат, че зрителните халюцинации включват таламични лезии в допълнение към очната патология (10). Определението на Gold и Rabins (10) (1989) е най-често използвано в психиатричната литература. Те описват зрителните халюцинации при СЧБ като стереотипни, формирани, сложни, постоянни или повтарящи се по природа. Освен това те предполагат, че хората със СЧБ са наясно, че халюцинациите не са реални. Очната патология не е част от техните диагностични критерии. (10)

Към днешна дата СЧБ се използва, за да се опишат зрителни халюцинации, които възникват в резултат на очна патология или при лезия на зрителния път. Видът на халюцинациите и възрастта на пациента са от второстепенно значение. (21)

Халюцинациите при СЧБ са чисто визуални по природа и не включват халюцинации в други сетивни модалности. (28, 34) Освен това зрителните халюцинации при СЧБ се появяват в ясно съзнание. Тези пациенти не показват признаци на деменция и имат съхранени когнитивни способности, включително възприятие, разсъждение, преценка, обработка на информация и способност за прилагане на знания. (28) Хората, изпитващи този тип халюцинации, осъзнават, че те не са реални. Пациентът има минимален или никакъв контрол върху халюцинациите, които са ясни, добре дефинирани, организирани образи (7).

Има 2 основни вида халюцинации, които хората със СЧБ са склонни да изпитват. Те могат да видят: 1) прости повтарящи се

моделите или 2) сложни изображения на хора, предмети или пейзажи. Простите модели могат да бъдат под формата на решетки, кръгове или линии, които да се появят в ярки и наситени цветове. Фигурите могат да лежат напречно или да покриват всичко, което човекът вижда. По-сложните халюцинации могат да включват хора, места, животни и насекоми. Халюцинациите обикновено не са неприятни или заплашителни, но могат да бъдат леко плашещи, особено при първоначалната им поява. Пациентите също така съобщават, че халюцинациите са по-разпространени при отворени очи, отколкото при затворени. Понякога могат да се появят внезапно и да продължат няколко минути или часове. Те могат да бъдат движещи се или статични. Халюцинациите често се подобряват с времето, като епизодите стават по-кратки и по-редки. Ако халюцинациите спрат напълно, винаги има шанс да се появят отново след по-нататъшно намаляване на зрението (14, 20). Не е установена връзка между степента на загуба на зрението и сложността на изпитаните зрителни халюцинации (1). Освен това няма възрастова граница за появата на СЧБ. Според Khan и колектив (17) и проучванията на Menon (23) не е имало повишен риск от СЧБ с напредване на възрастта. Въпреки това СЧБ засяга по-често гериатричната популация поради увеличената честота на очните заболявания. (37) Визуални халюцинации не са докладвани от хора с вродена слепота. (24)

Разпространението на СЧБ варира от 0,4% до 30% (16, 17, 37). Има няколко причини, поради които съществуват различия в нивата на разпространение на синдрома. Първо, няма универсална дефиниция на СЧБ, съгласувана от всички здравни специалисти. Второ, диагнозата се поставя в различни дисциплини, включително оптометрия, офталмология, гериатрична медицина, психиатрия и неврология. Освен това, много хора не съобщават, че изпитват зрителни халюцинации от страх да не бъдат етикетирани като психически нестабилни. (14, 37).

При здраво зрение светлината навлиза в окото и се приема от ретината, която преобразува светлинните лъчи във визуални съобщения, които се изпращат до мозъка. (23) От първичната зрителна кора (17 поле на Бродман), информация се предава към вторичния зрителен кортекс (18 поле на Бродман). Зрителна информация достига и да асоциативните зрителни полета (19, 37 поле на Бродман) (15). По правило простите зрителни халюцинации са свързани с увреда на първичната зрителна кора, а сложните по характер халюцинации се получават при лезии на вторичният и/или асоциативният зрителен кортекс. (23)

Santhouse и колектив (2000), използвайки функционален МРТ, установяват, че зрителните халюцинации са свързани с увеличаване на активността в рамките на специализирани области на зрителната асоциативна кора. (29). Те разкрият, че когато възникнат зрителни халюцинации, тилната кора има намален отговор на външни визуални стимули. Намаленият отговор на сензорния вход позволява ендогенните визуални стимули да бъдат възприемани като халюцинации (23). Съществува връзка между съдържанието на халюцинациите и съответните области във вентралния тилен лоб. Вентралната окципито-темпорална кора, известна още като вентрален окципитален лоб, е силно специализирана за сложни зрителни халюцинации, като пейзажи, фигури, лица, хора, превозни средства, дървета, храсти и лилипутски халюцинации. (9, 10, 34, 38). Вентралният тилен лоб лежи близо до амигдалата, която е отговорна за емоционалния отговор на халюцинациите. (29) В проучване на Santhouse и колектив 34 пациенти със СЧБ не са забелязали емоционална връзка с техните халюцинации. От пациентите, които са имали емоционална връзка с халюцинациите, 50% от тях са намирали халюцинациите за неприятни. (29)

Едно проучване оценява регионалния мозъчен кръвоток с помощта на мозъчна еднофотонна емисионна компютърна томография при пациенти, страдащи от СЧБ (15) Отчетена е по-

вишена перфузия на регионалния мозъчен кръвоток в латералната темпорална кора, стриатума и таламуса.

Механизмът на зрителните халюцинации, свързани със СЧБ, не е точно известен. (14, 17, 18, 30) Има няколко предложени теории. Халюцинациите могат да бъдат резултат от освобождаване от кортекса на зрителната асоциация, действащ чрез загуба на кортико-кортикални входове, или чрез промяна на серотонинергичните процеси. (22)

Предложена е връзка между свързаната с възрастта макулна дегенерация и цветните зрителни халюцинации. Сигналите, свързани с цветното зрение, преминават през парвоцелуларните слоеве на латералното геникулатно ядро и се предават по вентралния зрителен път. При пациенти с дегенерация на макулата има разрушаване на целия вентрален зрителен път. (29) Увреждането на конусовидните фоторецептори в макулата създава липса на визуален вход към цветните зони на зрителната асоциативна кора. Поради намалени визуални стимули към зрителната асоциативна кора, ендогенното активиране в цветната област води до цветни халюцинации. Функционалното МРТ осигурява подкрепа за тази теория, тъй като зрителната асоциативна кора остава хиперактивна при пациенти със синдром на Чарлз Боне с макулна дегенерация. (29)

Според иритативната теория, дифузните иритативни лезии (каквито могат да се получат при гърчове и мигрени) (2) изпращат аномален вход към кортекса, където се генерират възбуждащи разряди, предавани към тилния и темпоралния дял, (3) които се тълкуват като зрителни халюцинации.

Мозъкът е непрекъснато подложен на различни визуални стимули. Постъпващата от външната среда визуална информация потиска активирането на зрителната асоциативна кора. (30) В резултат на това не настъпват зрителни халюцинации. Според феномена на освобождаване, всяко лишаване от зрителни стимули пречи за нормално функциониране на веригите, които инхибират активността във визуалната асоциативна кора. Това води до патологична възбуда на асоциация зрителен кортекс (13) и поява на зрителни халюцинации. (4, 34). С други думи, лезиите на всяко ниво на зрителния път причиняват освобождаване на дефектни електрохимични импулси в допълнение към нормалните импулси. Тази необичайна визуална обработка води до зрителни халюцинации. (36) Фантомните усещания, като слухови халюцинации при глухи или фантомни тактилни усещания при ампутирани, представляват подобен феномен. Поради липсата на аферентна сензорна информация към мозъка, централната нервна система повишава активността си, което води до халюцинации в съответната сензорна система. (2, 36) Поради тази причина някои изследователи наричат СЧБ „фантомно виждане“.

Теорията за деаферентация е хипотезата, която е най-широко приета за обяснение патогенезата на СЧБ. Деаферентацията означава, че загубата на визуален вход в мозъка ще доведе до промяна във възбудимостта на зрителната асоциативна кора. (21) Когато сетивното визуално въвеждане в кората е намалено поради очна патология или увреждане на зрителните пътища, се получава спонтанни невронни разряди в асоциативната кора, водещи до зрителни халюцинации. (14, 15, 34) Увеличаването на възбудимостта в асоциативния зрителен кортекс може да възникне в следствие на: (1) увеличаване на количеството на невротрансмитерите, освободени в пресинаптичния неврон; (2) увеличаване на броя на рецепторите в постсинаптичната мембрана; или (3) промени в количеството гама-аминомаслена киселина и глутаматергична N-метил-d-аспарагинова киселина в синапса, за които е доказано, че допринасят за свръхвъзбудимостта на невроните. (38) Тъй като зрителната система има пластичност, тя може да доведе до разрастване на нови аксони в увредените зони и реорганизация на рецептивните полета. Следователно, малки количества оставащ стимул от ретината,

зрителния тракт или други структури в зрителната система могат да предизвикат зрителни халюцинации, тъй като невроните са по-чувствителни. (38) Теорията за сензорна депривация е подобна на теорията за освобождаването. Основната разлика е, че теорията за сензорна депривация се дължи на намаляването на сензорния вход към мозъка, което е пряк резултат от намаляването на зрителните стимули, причинени от очна патология. (36)

С изключение на вродена слепота, СЧБ може да произхожда от всеки фактор, засягащ зрителния път (33). На първо място като етиологичен фактор за възникване СЧБ трябва да се посочи патологията на очния анализатор. Различни неврологични заболявания с деструкция на зрителните пътища също могат да са причина за поява на синдрома.

В случаите на мозъчен инфаркти, причиняващи СЧБ, началото на зрителните халюцинации настъпва дни до седмици след исхемичното събитие. По-голямата част от сложните зрителни халюцинации, които се съобщават след инсулт, се дължат на окципитални инфаркти, а не на инфаркти на средната мозъчна артерия. (22) Това е в съответствие с хипотезата, че епилепсията активира директно зрителната асоциативна кора. Исхемичното огнище обаче стимулира зрителната асоциативна кора от разстояние. Възможните обяснения за това как инсултите влияят върху зрителната асоциативна кора включват (1) загуба на директни кортико-корткални входове и (2) загуба на контрол на стратияния кортекс на таламичните входове към визуалните асоциативни кортекси. (22)

СЧБ трябва да се разграничи от други заболявания, водещи до зрителни халюцинации. В диференциално-диагностичен план се имат предвид нарколепсията, педункуларната халюциноза, халюцинациите, предизвикани от леводопа, хипнагогични халюцинации, шизофрения, епилептични припадъци, мигренозна аура, невродегенеративни заболявания (болест на Паркинсон, Алцхаймер и деменция с телца на Леви) и метаболитната енцефалопатия. СЧБ се разграничава от всички тези състояния при едновременно наличие на зрителни дефицити и липса на неврологични дефицити. Освен това СЧБ се отличава с липсата на слухови или сензорни халюцинации, които могат да се появят в много от горе посочените заболявания.

Педункуларната халюциноза показва най-близкото клинично припокриване със СЧБ. (25) Основните етиологични фактори при педункуларната халюциноза са съдови нарушения и инфекции. Комплексните зрителни халюцинации възникват в резултат на лезии в моста, средния мозък и/или таламуса. Обичайните халюцинации, изпитвани от тези хора, включват хора, животни, пейзажи, гротескни и деформирани лица, повтарящи се модели и лилипутски халюцинации (халюцинациите, с миниатюрни размери). Пациентите с педункуларна халюциноза, също както тези със СЧБ, осъзнават, че халюцинациите не са реални. (22) Всеки епизод на халюцинации продължава от няколко минути до няколко часа и може да бъде придружен от тактилни или слухови халюцинации, което е основната разлика от СЧБ.

Няма специфичен тест за диагностициране на СЧБ. Първата стъпка е оценка за неврокогнитивни разстройства и неврологични дефицити чрез цялостен неврологичен преглед. Обработката може да включва образна диагностика на мозъка, електроенцефалография (ЕЕГ), лабораторни изследвания и генетично изследване в зависимост от предполагаемите неврологични състояния. За оценка на зрителния тракт се използва МРТ трактография – специализиран метод, чрез който се измерва дифузията на водните молекули в различни посоки. В бялото мозъчно вещество дифузията е анизотропна, ориентирана в определена посока, съответстваща на посоката на тракта, в който влакната са разположени. Трактографията може да се изобрази като фракционална анизотропна карта и цветна анато-

мична карта, на които се изобрази засягане на влакната на зрителния тракт.

Трябва също така да се имат предвид лекарствените средства, използвани до този момент от пациента. Някои обичайни неспсихотропни лекарства, за които е установено, че причиняват халюцинации, включват бета-блокери, глюкокортикоиди, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, циметидин, ранитидин, дигоксин, карбапенеми, пеницилини, макролиди, цефалоспорици, линезолид и доксициклин. (8, 13) Психотропните лекарства и наркотиците, с които може да се злоупотребява, също трябва да бъдат изключени като причина за халюцинации. (8)

При изключване на халюцинации, вторични на подлежащо неврологично заболяване или медикаменти, следващата стъпка е потвърждаване на наличието на увреждане или загуба на зрение чрез задълбочена офталмологична оценка с тестване на зрителното поле. (12) МРТ изследването е важно за доказване на лезии на зрителния тракт. (31)

Към днешна дата няма медикамент, който да е одобрен за дефинитивно лечение на СЧБ. При по-тежките форми на синдрома (неспиращи и/или със заплашителен характер халюцинации), лечението включва поведенчески техники и лекарства за потискане на халюцинациите. Използват се техники, като мигане по време на халюцинация или бързо движение на очите от един обект към друг далеч от възприеманото халюцинационно зрително поле. (35)

Оптимизиране на визуалната функция въздейства благоприятно върху халюцинациите и може да бъде най-доброто лечение, въпреки че корекцията на зрителния дефицит не винаги е възможна, особено при пациенти в напреднала възраст. (27)

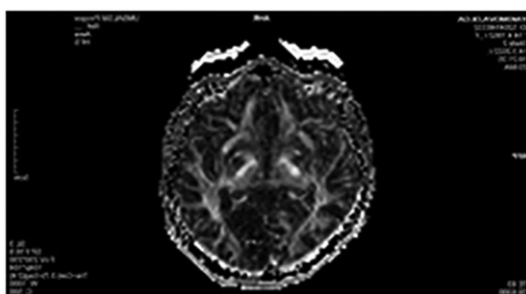
Серотонинът и ацетилхолинът са важни невротрансмитери за развитието на зрителни халюцинации. Тези невротрансмитери са концентрирани във зрителните таламични ядра и зрителната кора, които не се срещат в други сензорни модалности. (22) Венлафаксин, предписан в ниски дози, действа като селективен инхибитор на обратното захващане на серотонина. Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина променят възбудимостта на невроните в тилния дял, отговорни за зрителните халюцинации. (19) Антипсихотиците имат смесена ефикасност. Въпреки това, атипичните антипсихотици, като кветиапин или оланзапин, са предпочитани поради по-малките им странични ефекти, особено при по-възрастните (32). Оланзапин има широк спектър на действие за допаминергичните, холинергичните, серотонинергичните и адренергичните рецептори. (3, 26) Други лекарства с добра ефикасност и минимални странични ефекти включват холинестеразни инхибитори като донепезил. Използват се и антиепилептици като валпроат, карбамазепин, габапентин и клоназепам.

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

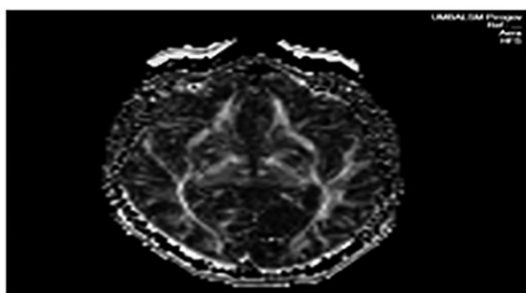
Клиничен случай №1: Касае за мъж на 84 години, който при постъпването си в болницата съобщава, че от няколко дни има повтарящи се ярки и сложни зрителни халюцинации, със заплашителен характер. Халюцинациите не са постоянни, а епизодични и пациентът е напълно наясно, че това което вижда не е реално. Болният споделя, че страда от дългогодишна и прогресираща тежка форма на глаукома и катаракта на ляво око. При снемане на подробен неврологичен статус не е установен огнищен неврологичен дефицит. По време на хоспитализацията е проведен нативен скенер на глава без огнищни изменения в мозъчния паренхим и ЕЕГ – запис в границите на нормата. Офталмологичният преглед установи компенсирана глаукома за ляво око с ТОС – 19 mmHg и ТОД – 20 mmHg. Данните от проведените изследвания подкрепят диагнозата СЧБ при конкретния пациент и изключват в диференциално диагностичен план останалите възможности, които бяха обсъдени (като епилепсия,

халюцинации в резултат на злоупотреба с медикаменти, психиатрично заболяване и деменция). Поради епизодичния характер на зрителните халюцинации пациентът е изписан от отделението без медикаментозна терапия за тях. Обучен е за прилагането на методи за подобряване на зрителната функция.

Клиничен случай №2: Жена на 69 години, пристига в спешен неврологичен кабинет с оплаквания от тилно главоболие и поява на движещи се различни животни, предмети и хора, със заплашителен характер в дясна зрителна половина. Пациентката описва, че вижда змии, котки, лъвовве, съпругът си и много други, като образите не са статични. Пациентката е напълно наясно, че това което вижда не е реалност. Халюцинациите персистируют през почти цялото денонощие и ѝ причиняват психо-емоционален дискомфорт. Неврологичният статус разкри десностранна централна латентна хемипареза, с участието на VII и XII краниален нерв вдясно. В диференциално диагностичен план бяха обсъдени 3 възможни диагнози – педункуларна халюциноза на Лермит, епилепсия и синдромът на Чарлз Боне. При периматричното изследване се установи двустранно отпадни зрителни полета вдясно (десностранната хомонимна хемианопсия). ЕЕГ показва запис в границите на нормата, което изключи вероятността за епилепсия. МРТ на главен мозък (фиг. 1) разкри данни за исхемичен мозъчен инсулт, с вторично хеморагично инфарктиране, в басейна на задна мозъчна артерия. Проведена е МРТ трактография (фиг. 2) – данни за засягане на влакната на зрителния тракт, непосредствено преди достигането им до първичната зрителна кора вляво.



Фиг. 1. МРТ трактография – фракционна анизотропна карта на подостър инфаркт с хипоинтензивен сигнал, тъй като ориентацията на различните влакна е еднакво нарушена.



Фиг. 2. МРТ трактография (цветна анатомична карта) – засягане предимно на влакна с предно-задна и медно-латерална ориентация непосредствено преди достигане на първичния зрителен кортекс вляво.

Благодарение на резултата от МРТ трактографията се изключиха другите възможности и се прие диагнозата Синдром на Чарлз Боне. Поради непрекъснатия характер на халюцинациите се прецени, че пациентката е подходяща за медикаментозна терапия. Използвана е комбинация от Alprazolam и Oxycarbazepine. При проследяване на пациентката 1 месец след изписването ѝ от отделението се установи, че персистируют десностранната хомонимна хемианопсия, но сложните зрителни халюцинации са придобили епизодичен характер.

ДИСКУСИЯ

Синдромът на Чарлз Боне засяга хора, които са загубили почти или изцяло зрението си. По вероятно е да се случи, ако загубата на зрение засегне и двете очи. Стане и колектив оценяват разпространението на СЧБ. Тяхното проучване включва 284 индивида, от които 57,7% са имали заболяване на макулата, 19,7% – заболяване на ретината, 15,4% са имали невропатично заболяване и 7% са имали очно заболяване с друга етиология (амблиопия, катаракта, оклузия на централната ретинална артерия или вена, цереброваскуларни нарушения, псевдофакична булозна кератопатия и увеит). (6) В първия представен от нас случай пациентът от дълги години е с катаракта и глаукома за ляво око, довели до прогресивно намаляване на зрителната острота и поява на зрителни халюцинации. Очната патология и загубата на зрение, както в проучването на Стане, така и в много други доклади, е поставена като водеща причина за развитието на СЧБ. Исхемичният мозъчен инсулт е сравнително по-рядка причина за развитието на синдрома. В различните доклади заема около 13-20% (22) от всички етиопатогенетични фактори. Въпреки това не бива да се забравя, че инсулти, засягащи зрителния тракт, биха могли да са причина за развитие на зрителни халюцинации. В представеният горе клиничен случай пациентката е със съдово-мозъчен инцидент в басейна на задна мозъчна артерия, довел до лезия на влакната на зрителния тракт, непосредствено преди достигането им до първичната зрителна кора. На фона на тази патология се развива СЧБ. Често зрителните халюцинации, последвали исхемичен мозъчен инсулт, остават с неуточнен анатомичен субстрат. Причина може да бъде ниската им честота сред общата популация на пациентите с мозъчно-съдов инцидент. Затова е от изключително важно клиничистите да бъдат добре запознати със синдрома и да мислят в тази насока. В нашия случай ние доказахме СЧБ посредством провеждането на МРТ трактография.

Има автори, които все още заявяват, че загубата на зрителна острота е необходима за дефиниран СЧБ. Madill и колегите му изследват появата на СЧБ при четирима пациенти с напреднала глаукома. (21) Те оспорват именно това твърдение. Пациентите, които те изследват, са с напреднала глаукома, а зрителната острота варира от 20/20 до 20/40 монокуларно с обширни дефекти на зрителното поле. Пациентите нямат халюцинации от други сетивни модалности и всички осъзнават, че халюцинациите не са реални. Изводите, до които достигат Madill и колегите са, че загубата на зрителна острота не е изискване за появата на зрителни халюцинации при СЧБ (21). По същият начин в първия представен от нас клиничен случай пациентът е с тежка форма на офталмологично заболяване, но все още не е с пълна загуба на зрителната острота. На фона на прогресиращата глаукома обаче се развива СЧБ.

В канадско проучване 80% от участниците знаят, че зрителните халюцинации не са реални след първия епизод, следвани от 8%, които го осъзнават от втория епизод и само 6% – след 10 или повече епизода. Изследователите установяват, че мнозинството от участниците (57%) виждат едни и същи обекти при всяко халюцинаторно събитие. Те също така разкриват, че 51% от участниците халюцинират в цвят, докато 49% халюцинират в черно и бяло. (11) В описаните от нас клинични случаи може да се забележи сходство с данните от канадското проучване. И двамата ни пациенти осъзнават, още след първия епизод, че зрителните им халюцинации не са реални. И при двамата халюцинациите са цветни, като при първия описан случай виденията са еднотипни, а при втория – разнородни.

В проучване, проведено в Обединеното кралство, 38% от 492 субекта описват зрителните халюцинации като плашещи, ужасяващи и стряскащи по време на първоначалната им поява. С течение на времето емоциите им към халюцинациите намаляват до 8%. (5) Може би това се дължи на привикване от страна

на пациентите към съответните халюцинации. Те също така открит, че 60% от субектите съобщават, че зрителните халюцинации не са повлияли на живота им, а 33% от субектите смятат, че има отрицателен ефект върху живота им. Интересно е да се отбележи, че в това проучване 7% от участниците съобщават, че халюцинациите имат благоприятен ефект върху живота им. (5) През 2008 г. Vukicevic и Fitzmaurice установяват, че 51,5% от техните участници имат лек стрес в сравнение с 30% от участниците, които съобщават за тежък стрес в резултат на зрителни халюцинации. Стресът не е резултат от видените образи, а по-скоро се дължи основно на загриженост относно причините, довели до халюцинациите. (36)

Проследяваните от нас пациенти съобщават, че зрителните халюцинации имат плашещ характер при появата им, като и при двамата с времето страхът от тях намалява. Те споделят, че се адаптират към виденията и не ги намират за толкова плашещи както при началото на появата им. Намаляването на времетраенето и честотата на виденията също оказва благоприятно въздействие и подпомага привикването от страна на пациентите. При едномесечният контролен преглед пациентите споделят, че по-висока е тревожността, свързана с основната им патология, отколкото стреса, предизвикан от типа и характера на халюцинациите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че осведомеността за СЧБ в медицинската литература се е повишила през последните няколко десетилетия, остава оскъдна информация за това състояние в оптометричната и офталмологичната литература. Критериите за диагностициране на синдрома включват зрителни халюцинации, липса на халюцинации в други сензорни модалности, пълно разбиране, че халюцинациите не са реални, липса на психологически разстройства, запазено интелектуално функциониране, без долна граница на зрителна острота и без конкретна възраст. Синдромът трябва да се има предвид и понякога дори да се търси насочено. Познаването на СЧБ позволява правилна диагноза и подходящо менежиране и лечение на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

- Abbott, E.J., Connor, G.B., Artes, P.H., et al. Visual loss and visual hallucinations in patients with age-related macular degeneration (Charles Bonnet Syndrome). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48, 1416-1423.
- Adameczyk, D.T. Visual phenomena, disturbances, and hallucinations. *Optom Clin* 1996, 5, 33-52.
- Alao AO, Hanrahan B. Charles Bonnet Syndrome: visual hallucination and multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med* 2003, 33, 195-199.
- Cogan, G. Visual hallucinations as release phenomena. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1973, 188, 139-150.
- Cox, T.M., Ffytche, D.H. Negative outcome Charles Bonnet syndrome. *Br J Ophthalmol* 2014, 98, 1236-1239.
- Crane, W.G., Fletcher, D.C. Prevalence of photopsias and Charles-Bonnet Syndrome in a low vision population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34, Suppl., 790.
- El Haj, M., Roche, J., Jardri, R., et al. Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 Dec, 83, 713-720.
- Essali, N., Miller, B.J. Psychosis as an adverse effect of anti-biotics. *Brain Behav Immun Health* 2020 Dec, 9, 100148.
- Ffytche, D.H., Howard, R.J., Brammer, M.J. et al. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nat Neurosci* 1998, 1, 738-742.
- Ffytche, D.H. Visual hallucinatory syndromes: past, present, and future. *Dialogues Clin Neurosci* 2007, 9, 173-189.
- Gilmour, G., Schreiber, C., Ewing, C. An examination of the relationship between low vision and Charles Bonnet Syndrome. *Can J Ophthalmol* 2009, 44, 49-52.
- Goldner, J.A. Metoprolol-induced visual hallucinations: a case series. *J Med Case Rep* 2012 Feb 15, 6, 65.
- Higdon, E., Twilla, J.D., Sands, C. Moxifloxacin-Induced Visual Hallucinations: A Case Report and Review of the Literature. *J Pharm Pract* 2017 Jun, 30, 3, 375-377.
- Jan, T., Del Castillo, J. Visual hallucinations: Charles Bonnet syndrome. *West J Emerg Med* 2012 Dec, 13, 6, 544-547.
- Kazui, H., Ishii, R., Yoshida, T. et al. Neuroimaging studies in patients with Charles Bonnet Syndrome. *Psychogeriatrics* 2009, 9, 77-84.
- Kester, E.M. Charles Bonnet syndrome: case presentation and literature review. *Optometry* 2009, 80, 360-366.
- Khan, J.C., Shahid, H., Thurlby, D.A. et al. Charles Bonnet Syndrome in age-related macular degeneration: the nature and frequency of images in subjects with end-stage disease. *Ophthalmic Epidemiol* 2008, 15, 202-208.
- Komeima, K., Kameyama, T., Miyake, Y. Charles Bonnet Syndrome associated with a first attack of multiple sclerosis. *Jpn J Ophthalmol* 2005, 49, 533-534.
- Lang, U.E., Stogowski, D., Schulze, D. et al. Charles Bonnet Syndrome: successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2007, 21, 553-555.
- Lepore, F.E. Spontaneous visual phenomena with visual loss: 104 patients with lesions of retinal and neural afferent pathways. *Neurology* 1990 Mar, 40, 3 Pt 1, 444-447.
- Madill, S.A., Ffytche, D.H. Charles Bonnet Syndrome in patients with glaucoma and good acuity. *Br J Ophthalmol* 2005, 785-786.
- Manford, M., Andermann, F. Complex visual hallucinations. *Clinical and neurobiological insights. Brain* 1998, 121, Pt. 10, 1819-1840.
- Menon, G.J. Complex visual hallucinations in the visually impaired: a structured history-taking approach. *Arch Ophthalmol* 2005, 123, 349-353.
- Merabet, L.B., Maguire, D., Warde, A. et al. Visual hallucinations during prolonged blindfolding in sighted subjects. *J Neuroophthalmol* 2004, 24, 109-113.
- Mocellin, R., Walterfang, M., Velakoulis, D. Neuropsychiatry of complex visual hallucinations. *Aust N Z J Psychiatry* 2006, 40, 742-751.
- Moja, M.C., Milano, E., Gasverde, S. et al. Olanzapine therapy in hallucinatory visions related to Bonnet Syndrome. *Neurol Sci* 2005, 26, 168-170.
- Pang, L. Hallucinations Experienced by Visually Impaired: Charles Bonnet Syndrome. *Optom Vis Sci* 2016 Dec, 93, 12, 1466-1478.
- Pliskin, N.H., Kiolbasa, T.A., et al. Charles Bonnet Syndrome: an early marker for dementia? *J Am Geriatr Soc* 1996, 44, 1055-1061.
- Santhouse, A.M., Howard, R.J., Ffytche, D.H. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain* 2000, 123, 2055-2064.
- Schwartz, T.L., Vahgei, L. Charles Bonnet Syndrome in children. *J AAPOS* 1998, 2, 310-313.
- Shufman, N.E., Witzum, E., Vass, A. Harefuah. Ephedrine psychosis. 1994 Sep, 127, 5-6, 166, 215.
- Siatkowski, R.M., Zimmer, B., Rosenberg, P.R. The Charles Bonnet syndrome. Visual perceptual dysfunction in sensory deprivation. *J Clin Neuroophthalmol* 1990 Sep, 10, 3, 215-218.
- Teunisse, R.J., Cruysberg, J.R., Hoefnagels, W.H. et al. Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet's syndrome. *Lancet* 1996 Mar 23, 347, 9004, 794-797.
- Vale, T.C., Fernandes, L.C., Caramelli, P. Charles Bonnet syndrome: characteristics of its visual hallucinations and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2014, 72, 333-336.
- Vaphiades, M.S., Celesia, G.G., Brigell, M.G. Positive spontaneous visual phenomena limited to the hemianopic field in lesions of central visual pathways. *Neurology* 1996 Aug, 47, 2, 408-417.
- Vukicevic, M., Fitzmaurice, K. Butterflies and black lacy patterns: the prevalence and characteristics of Charles Bonnet hallucinations in an Australian population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, 36, 659-665.
- Wilkinson, F. Auras and other hallucinations: windows on the visual brain. *Prog Brain Res* 2004, 144, 305-320.
- Yacoub, R., Ferrucci, S. Charles Bonnet Syndrome. *Optometry* 2011, 82, 421-427.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ОСТЪР ЦЕРЕБЕЛИТ ПРИ 73-ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА

Б. Вучкова, Д. Илиев, Кр. Димитрова, М. Димитрова

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

ACUTE CEREBELLITIS IN ADULT PATIENT: A CASE REPORT

B. Vuchkova, D. Iliev, Kr. Dimitrova, Mariya Dimitrova

¹ Neurology Clinic, UMHATEM „N. I. Pirogov“

ABSTRACT

Introduction: Acute cerebellitis is a rare inflammatory disease of the cerebellum, with etiology and pathogenesis not fully understood, with diverse clinical presentation and good prognosis. The condition is highly common in children and is associated with viral infections, parainfectious or post-vaccination. Patients are most often presented with headache, vomiting, acute ataxia, discoordination, or meningo-radicular syndrome. Early diagnosis and multidisciplinary treatment are crucial for the outcome of the disease. Magnetic resonance imaging (MRI) remains the gold standard in diagnosis.

Aim: To present a rare case of a 73-years-old patient with acute cerebellitis.

Case report: We present a clinical case of a woman with a progressive cephalic syndrome, change in consciousness, and diffuse involvement of the structures of the cerebellum. Despite conservative treatment and the external ventricular drainage tube, the progressive development of internal hydrocephalus necessitated the placement of a valve system.

KEY WORDS: etiology, cerebellitis, valve system, ventricular drainage

РЕЗЮМЕ

Въведение: Острият церебелит е рядко възпалително заболяване на малкия мозък, с неизяснена етиология и патогенеза. Протича с разнообразна клинична изява и има добра прогноза. Състоянието е често срещано при деца и е свързано с вирусни инфекции, параинфекциозни или постваксинални. Пациентите най-често се представят с главоболие, повръщане, остра атаксия, дискоординация или менинго-радикуларен синдром. Ранната диагностика и мултидисциплинарното лечение са от решаващо значение за изхода на заболяването. Магнитно-резонансната томография (ЯМР) остава златен стандарт в диагностиката.

Цел: Да се представи рядък случай на 73-годишен пациент с остър церебелит.

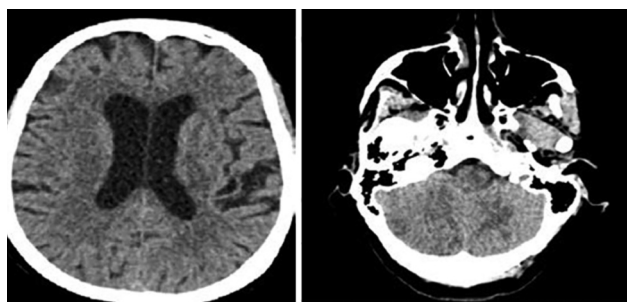
Клиничен случай: Представяме клиничен случай на жена с прогресивен цефаличен синдром, промяна в съзнанието и дифузно засягане на структурите на малкия мозък. Въпреки консервативното лечение и външния вентрикуларен дренаж, прогресивното развитие на вътрешната хидроцефалия наложи поставянето на клапна система.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: вентрикулен дренаж, етиология, клапна система, церебелит

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

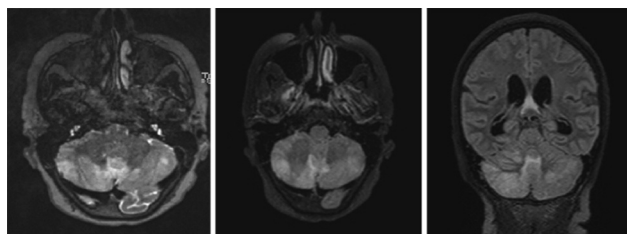
Представяме жена на 73 години, постъпваща се със силно, дифузно главоболие със стягащ характер, придружено от гадене и еднократно повръщане. Пациентката станала обърквана, на мо-

менти дезориентирана за време и място. Ден преди хоспитализацията забелязали промяна в походката, която станала нестабилна до невъзможност за самостоятелно придвижване. Цефалгичният синдром датираше от 2 месеца, преди постъпване в клиниката, поради което приемала медикамент за невропатна болка. Роднините на пациентката не съобщават за скоросен период на фебрилитет или неразположение, както и за придружаващи заболявания. При приемането се установи набелязана вратна ригидност, фотофобия, дискоординационен синдром, квадрихипотония и хиперестезия. Пациентката беше сомнолентна, ало- и авто обърквана, афебрилна с нормални витални показатели, с данни за лека левкоцитоза /13 G/L/ и нормални стойности на биохимичните показатели. Проведе се компютърна томография (КТ) на главен мозък (*фиг. 1*) с данни за дифузен оток на церебелума.



Фиг. 1. КТ образ на главния мозък при хоспитализацията на пациентката, показващ начален оток на церебелума с дилатация на вентрикулите и корова атрофия, съответстваща за възрастта.

От лумбална пункция се регистрира протеиноракхия /2.22 g/L/ и плеоцитоза /75 M/L/. Взе се ликвор за изследване на антитела срещу Херпес вируси, Ентеровируси, Грипен вирус, които впоследствие бяха с отрицателни резултати. Магнитно-резонансната томография (МРТ) (*фиг. 2*) показва оток на двете малкомозъчни хемисфери, компримиран IV-вентрикул, резултираща обструктивна хидроцефалия с дилатация на латералния и III-вентрикул.

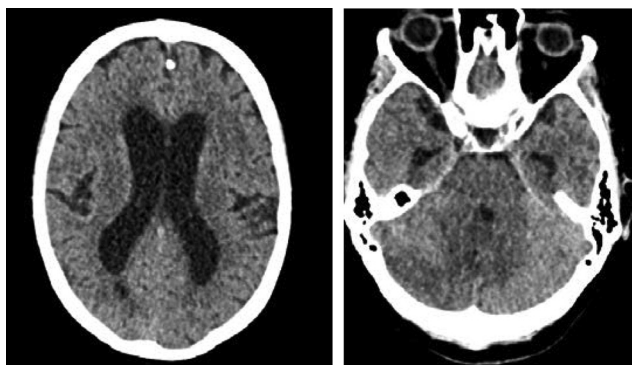


Фиг. 2. МРТ – проведена два дни след хоспитализацията, демонстрираща дифузно билатерално променен интензитет на малкия мозък. Малкомозъчен оток. Обструктивна хидроцефалия.

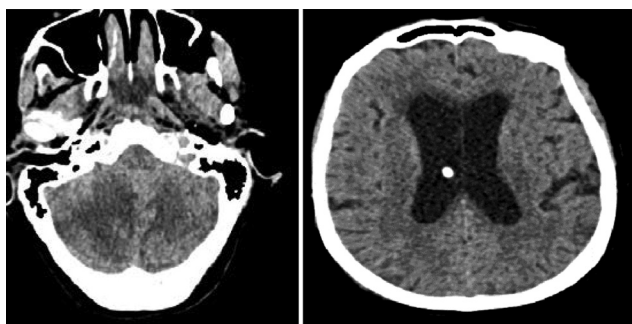
На пациентката се включи Цефтриаксон /2x2 g/, Ацикловир /5x800 mg/ и противооточна терапия с Манитол /4x150 ml/, Дексаметазон /3x8 mg/ и Хуман албумин и.в.

Два дни след назначената терапия се отчете подобрение в нивото на съзнание и психичния статус като пациентката остана

под активно наблюдение. В диференциално-диагностичен план се изследваха и отхвърлиха наличието на антитела към невронални антигени и паранеопластични антитела, ANA screen, ANCA screen – с негативни резултати. Серумни проби се взеха и изпратиха за изследване за Коксиела, Рикетсий, Хламидия и Микоплазма пневмоние – получени отрицателни резултати. Направен квантиферонов тест. По повод на флукуиращото ниво на съзнание и развитие на отчетлив менинго-радикулерен синдром се извърши контролен КТ на главния мозък (фиг. 3, 4) с наличие на прогресираща вътрешна хидроцефалия и малкомозъчен оток, което наложи оперативна ликвор-дренираща интервенция с имплантация на външен вентрикулен дренаж.



Фиг. 3. Контролен КТ на главен мозък на шестия ден от хоспитализацията, демонстриращ прогресия на церебеларния оток, компримация на IV вентрикул. Хидроцефалия.



Фиг. 4. Контролен КТ на главен мозък на 14 ден от хоспитализацията след поставяне на вентрикулен дренаж. Персистиращ малкомозъчен оток.

Повторно се проведе микроскопско, бактериологично и вирусологично изследване на ликвора – без данни за бактериален растеж (стерилни посевки). Независимо от отбременителната процедура, прогресираще общомозъчната симптоматика и образните данни за вътрешна хидроцефалия, което наложи провеждането на нова оперативна интервенция и поставяне на клапна система. Това доведе до стабилизиране на състоянието. При контролния неврологичен статус се отбеляза значително подобрение с остатъчен дискоординационен синдром и постурална нестабилност.

ОБСЪЖДАНЕ

Острият церебелит е възпалителен синдром водещ до остра церебеларна дисфункция (9). Церебелитът е описан от Kupp L. B., Banwell B., Tenembaum S. като клинично изолиран синдром (3), който може да започне като първично инфекциозно, постинфекциозно или постваксинално нарушение. Острият церебелит клинично може да се изяви с главоболие, придружено от повръщане, температура, малкомозъчна атаксия, атаксия на крайниците, промени в говора, сакадирани очни движения, затруднено гълтане или промяна в нивото на съзнание. Диагностиката се

затруднява при изолирано главоболие без други неврологични симптоми особено при нормална томографска находка. Заболяването, въпреки че може да протече като самоограничаващ се процес, често води до усложнения като прогресираща хидроцефалия с притискане на стволите структури, което налага бърза диагностика и оперативна намеса. В повечето описани клинични случаи (86%) (7), при деца изходът от заболяването е с пълно обратно развитие или остатъчна лека симптоматика, докато при възрастни в 50% от случаите се развива дегенеративен процес с атрофия на малкия мозък, водещ до изразен в различна степен панцеребеларен синдром и остатъчен неврологичен дефицит (11).

Етиологията на ОЦ в 35% от случаите остава неясна (11). Според някои автори ОЦ се свързва с инфекциозен процес (23%) с изолиране на причинителят от цереброспиналната течност, с по-голяма честота на вирусните инфекции Epstein-Barr virus, CMV, Influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex, Varicella zoster virus, West-Nile virus (6%) и с по-малка честота на засягане от бактериален произход (*Salmonella*, *Cryptococcus neoformans*, *Borrelia burgdorferi* (3%)). Описани са единични случаи с Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) некротизираща инфекция, която по-често ангажира темпоралния и фронталния лоб (2). В 11% от случаите заболяването се асоциира с прием на различни медикаменти и субстанции, като са описани в литературата два клинични случая при прием на Isoniazid, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, на лечение с хронична хемодиализа, като най-вероятно е свързано с невротоксичността на медикамента и дефицит на вит. Б6 (1). В 9% от случаите се свързва с паранеопластичен процес и 6% като паринфекциозен с развитието на остра церебеларна атаксия след инфекциозен продром. Shaikha Daoud Al-Shokri, et al описват клиничен случай на 29-годишен мъж с оплаквания от замаяност и неколкостратни епизоди на повръщане, болки в мускулите, еднократно повишаване на телесната температура до 38.2 градуса и брадикардия до 41 удара/мин. при обективно установяване на промяна в походката, лек дискоординационен синдром и адиадохокинезия. При провеждане на лумбална пункция не са изолирани инфекциозен причинител, но се позитивирали антитела от серума, клас Ig G/Ig M към EBV. Диагнозата била поставена основно на базата на образна находка. (10)

Диагностиката на ОЦ може да бъде извършена с подробно снета анамнеза и неврологичен преглед. До момента не съществуват специфични диагностични кръвни маркери. За ОЦ може да се подозира след добра диференциално-диагностична оценка и изключване на състояние като токсична експозиция, инфекции и структурни промени на анатомичния субстрат. Магнитно-резонансната техника (МРТ) при пациенти с остър церебелит показва различен набор от малкомозъчно засягане, като билатералните дифузни хемисферни изменения са най-често срещаните (4). Магнитно-резонансната томография си остава златен стандарт в диагностиката и проследяването на пациентите, тъй като компютърната томография може да не визуализира промени в задна черепна яма (8). Билатерални, симетрични T2 дифузни промени в церебелума, повишен сигнал на церебеларния кортекс с оток в T2 секвенция, FLAIR и DWI се интерпретира като „остър церебелит“ (8), въпреки че се описват и единични случаи с унилатерално малкомозъчно засягане (9).

При изследване на цереброспиналната течност (ЦСТ) констатацията е различна зависимост от етиологичната причина. Провеждането на лумбална пункция се използва като метод за потвърждаване на диагнозата и евентуално идентифициране на причинителя. Процедурата трябва да се провежда при данни за централно-нервна инфекция в комбинация с атаксия, под повишено внимание с оглед на риск от повишаване на интракраниално налягане и индуциране на мозъчно вклиняване.

При идентифициране на причината за развитието на това

рядко заболяване се пристъпва към етиопатогенетично лечение. Няма консенсус за вида и продължителността на провежданата терапия. В съображение влиза венозно кортикостероидно и имуноглобулиново лечение, както и придружаващо антибиотичното и антивирусното лечение. В борбата с прогресиращия малкомозъчен оток, който може да доведе до фатален изход, се включват противооточна и кортикостероидна терапия. До момента няма консенсус и за провеждане на кортикостероидно лечение при пациенти с ОЦ (5). Kornreich et al. (7) описват случаи на деца емпирично лекувани с кортикостероид – метилпреднизолон във високи дози. В описан от Yiş et al. (13) клиничен случай на 8-годишно дете с ОЦ, се предлага, че употребата на дексаметазон вместо високи дози на метилпреднизолон е добър избор на лечение при средно тежки форми на заболяването. Проследяването на общото състояние на пациента, виталните показатели, нивото на съзнание (GLCS) и неврологичния статус са от изключително значение за бърз ориентир за прогресиращо повишаване на вътречерепното налягане и застрашаващо мозъчно вклиняване. Регистриране на брадикардия се наблюдава рефлексно като Cushing reflex, характеризиращ се с брадикардия, хипертензия и апнея при повишаване на интракраниалното налягане и притискане на ствола (1). В тези остро настъпващи и животозастрашаващи случаи, поставянето на външен вентрикулен дренаж, вентрикуло-перитонеален шънт или декомпресия на задна черепна ямка трябва да бъдат извършени в спешен порядък (6, 12).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острият церебелит при възрастни е рядко заболяване, което при ранна диагноза и провеждане на консервативно лечение, в повечето случаи има добра прогноза с пълно обратно развитие или остатъчен нискостепенен дефицит. Чести усложнения могат да бъдат прогресиращия мозъчен оток, вътрешната хидроцефалия и тонзиларното вклиняване, които са потенциално животозастрашаващи. Отбременителните неврохирургични процедури могат да бъдат единствения изход при застрашаващо мозъчно херниране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal, A., Timothy, J., Cincu, R., et al. Bradycardia in neurosurgery. Clin Neurol Neurosurg. 2008, 110, 321-327.
2. Paketci, C., Edem, P., Okumus, C., Sarioglu, F.C., Bayram, E., Hiz, S., Yis, U. Herpes simplex virus-1 as a rare etiology of isolated acute cerebellitis: case report and literature review. Journal of NeuroVirology. 2019, 20.
3. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology. 2007, 68, 16, 2, S7-S12.
4. De Bruecker, Y., Claus, F., Demaerel, P. et al. MRI findings in acute cerebellitis. European Radiology. 2004, 14, 8, 1478-1483.
5. Göhlich-Ratmann, G., Wallot, M., Baethmann, M. et al. Acute cerebellitis with near-fatal cerebellar swelling and benign outcome under conservative treatment with high dose steroids. European Journal of Paediatric Neurology. 1998, 2, 3, 157-162.
6. Hachon, Y., Niotakis, G., Aujla, A., et al. Acute life-threatening cerebellitis presenting with no apparent cerebellar signs. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2011, 113, 10, 928-930.
7. Kornreich, L., Shkalim-Zemer, V., Levinsky, Y., Abdallah, W., Ganelin-Cohen, E., Straussberg, R. Acute cerebellitis in children: a many-faceted disease. J Child Neurol. 2016, 31, 8, 991-997.
8. Patel, P., Rayamajhi, S., Tokala, H., Laird-Fick, H. An unusual cause of altered mental status in elderly-acute cerebellitis: a case report and review. Case Rep Med. 2013, 653925.
9. Sawaishi, Y., Takada, G. Acute cerebellitis. Cerebellum. 2002, 1, 223-228.
10. S. D. Al-Shokri, S. A. Karumanni, S. S. Mohammed, M. S. Sadek. Post-Epstein-Barr Virus Acute Cerebellitis in an Adult Case Rep. 2020, 21, e918567-1–e918567-4. Published online 2020 Jan 6.
11. Van Samkar, A., Poulsen, M.N.F., Bienfait, H.P. et al. Acute cerebellitis in adults: a case report and review of the literature. BMC Res Notes. 2017, 10, 610.
12. Waqas, M., Hadi, Y. B., Sheikh, S., Shamim, S. M. Acute cerebellitis successfully managed with temporary cerebrospinal fluid diversion using a long tunnel external ventricular drain: a long-term radiological follow-up of two cases. BMJ Case Reports. 2016.
13. Yiş, U., Kuru, S. H., Çakmakçi, H., Dirik, E. Acute cerebellitis with cerebellar swelling successfully treated with standard dexamethasone treatment. Cerebellum. 2008, 7, 3, 430-432.

Адрес за кореспонденция
УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София
Клиника по нервни болести
krisi.v.dimitrova22@gmail.com

ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ, АСОЦИИРАН С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Вълкова¹, Е. Цолова¹, В. Гергелчева^{1,2}

¹ Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“, София

² Софийски университет „Св. Климент Охридски“

ISCHEMIC STROKE, ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS – A CASE REPORT

M. Valkova¹, E. Tzolova¹, V. Guergeltcheva^{1,2}

¹ Neurology Clinical, University Hospital „Sofamed“, Sofia

² Sofia University „St. Kliment Ohridski“

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with multiple central and peripheral nervous system complications. It can accelerate a carotid stenosis and contribute to cardiac embolism and cerebral vas-

culitis. We present a case of 56 years old man with acute ischemic stroke (IS), carotid stenosis and progressive multiple organ dysfunction (weight loss, pleural edema, nephritis, cardiac involvement, severe arthritis, polyneuropathy and anemia). The patient was diagnosed with systemic RA with high rheumatoid factor (RF). RA can be considered as an additional risk factor for IS in this case.

Conclusion: Along with the classical vascular risk factors for IS, some cases require a search for systemic diseases, including RA. RA may accelerate the risk for IS. In such cases along with antithrombotic therapy, immunomodulatory therapy for the RA should be considered.

KEY WORDS: Ischemic stroke, rheumatoid arthritis

РЕЗЮМЕ

Ревматоидният артрит (РА) се асоциира с множество централни и периферни неврологични усложнения. Той може да се обвърже със засилен каротидна атеросклероза, кардиоемболизъм и с церебрален васкулит. Представяме клиничен случай на 56-год. мъж с остър исхемичен инсулт (ИМИ), при налична стеноза на каротиди и последващо прогресиращо мултиорганно засягане (консумативен синдром, рецидивиращ плеврален излив, нефрит, сърдечно засягане, полиневропатия, анемия и изразен ставен синдром). Широката клинична картина ни даде основание да разширим диференциалната диагноза в насока системно заболяване. Пациентът бе с висок ревматоиден фактор и високи възпалителни маркери и се диагностицира с РА. РА вероятно играе роля на допълнителен рисков фактор за развитие на ИМИ в този случай.

Заклучение: Освен класическите съдови рискови фактори за ИМИ, в някои специфични случаи, с по-широка клинична картина, е уместно търсенето на системно заболяване, включително РА. Патогенетично РА води до засилване риска от ИМИ. В тези случаи, наред с антитромботичната терапия е уместно включването на специфична имуномодулираща терапия срещу РА.

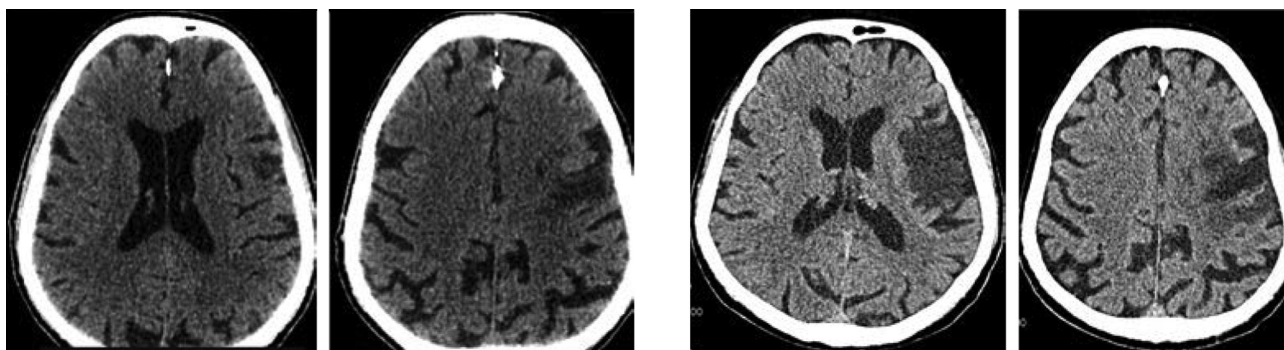
КЛЮЧОВИ ДУМИ: Исхемичен инсулт, ревматоиден артрит

УВОД

Ревматоидният артрит (РА) се асоциира с множество неврологични усложнения – васкулит, тромбоза на мозъчни вени и си-

нуси, хеморагии, менингит, полиневропатия (ПНП), синдром на карпалния канал, когнитивни и психични нарушения (2, 4). Пациентите с РА имат завишен риск от исхемични инсулти (ИМИ) и транзиторни исхемични атаки (1). Връзката между РА и ИМИ е мултифакторна (1, 3, 4). Основна роля в патогенезата на ИМИ при РА играят хроничното системно възпаление, завишения кардиоемболичен риск, развитието на РА асоцииран васкулит, имунитет активираната атеросклероза, развитието на ендотелна дисфункция и др. (1).

Представяме клиничен случай на мъж на 56 год., който на фона на вирусоза с пневмония и плеврален излив (ПИ), развива ИМИ в басейна на лява средна мозъчна артерия (ЛСМА) – м.02/24 год. (фиг. 1 и 2). Проведена плеврална пункция – негативна за неоплазма или лимфоцитна инфилтрация на плеврата и тест за туберкулоза – отрицателен. Установени са тромбоза на лява вътрешна каротидна артерия (ICA) и 40% стеноза на дясна ICA, определени като водещи съдови фактори (РФ) за ИМИ. Оставен на вторична профилактика с Aspirin 100 mg вечер, Arixaban 2x2.5 mg и статин. От мес.02 до 09/24 пациентът отслабва с 20 kg, развива асиметричен ставен синдром с водещо засягане на малките стави на пръстите, нефрит, рецидивиращ ПИ и лека микроцитна анемия. С тази клиника пациентът се хоспитализира през м. 09/24 год. в неврологична клиника (НК) за диагностично уточняване и лечение. Наред с централната неврологична симптоматика и системното засягане на други органи, се установи аксонална ПНП за 4-те крайника, лек анемичен синдром (хемоглобин 116 g/l), завишени възпалителни маркери, липса на левкоцитоза или олевяване. Изключени специфични инфекции и микоплазма. Установи се висок ревматоиден фактор



1А

1В

Фигура 1. Нативна компютърна томография на глава на пациента. 1А – м. 03/24; 1В – м. 12/2024. Установява се увеличение на зоната на инсулта в ЛСМА.



2А

2В

2С

Фигура 2. Образни изследвания на бял дроб при пациента. 2А Рентгенография на бял дроб от м.02/24 показваща масивен плеврален излив в ляво. 2В Компютърна томография от м.03/24 показваща плевралния излив вляво, липсват нодуларни засенчвания или увеличени лимфни възли. 2С Рентгенография от м. 12/24 (след КС терапия) – Липсват плеврални изливи.



Фигура 3. Каротидаграфия от м.12/24, визуализираща тромбоза на лява вътрешна сънна артерия.

(RF= 123,89 UI/ml), леко завишени антинеутофилцитоплазмени антитела. След обсъждане с ревматолог се започна кортикостероидна терапия (КС) с ефект върху ставния синдром и ПИ (фиг. 2), постепенно пациентът раздвижи дясна ръка и подобри походката. Насочен за терапия с Tocilizumab в ревматология. м. 10/24 болният спира терапията с Aspirin самоволно и от м. 11/24 започва да утежнява неврологичната симптоматика. Реприет в неврологична клиника в началото на м. 12/24 с утежнена симптоматика от ЛСМА (утежнена централна лезия на 7, поява на лезия на 12 краниален нерв, утежнена дизартрия и моторна афазия, леко утежнена десностранна хемипареза). Извърши се ново компютър томографско (КТ) изследване на глава (фиг. 1) и каротидаграфия (фиг. 3). След ново обсъждане с кардиолог и съдов хирург – пациентът се остави на трайна двойна антиагрегантна терапия с Aspirin+Clopidogrel, КС и на проследяване с доплерова сонография на 3 месеца. Изчаква включване на биологична терапия.

ОБСЪЖДАНЕ

Ведещите съдови РФ за ИМИ са атеросклероза и сърдечни заболявания, водещи до кардиоемболизъм. Въпреки това, в някои специфични случаи следва да се търсят други ТФ, като системни заболявания, неоплазми, тромбофилия, антифосфолипиден синдром. РА е рядка допълнителна причина за ИМИ (1, 3, 4). Той може да засили развитието на каротидна атеросклероза, да засегне сърцето (водейки до по-висок кардиоемболичен риск) или да доведе до церебрален васкулит (1, 3, 4). Около 1 до 5% от всички пациенти с РА развиват системен васкулит на малките и средни съдове (3). Церебралният васкулит е още по-рядко усложнение на РА (под 1%), което при липса на лечение може да доведе до фатален изход (3, 4). Той се асоциира с висок RF и наличие на завишени ANCA (3, 4). Често той се развива като израз на системен васкулит, водещ до засягане на други органи и тъкани (1, 3, 4). В болшинството от случаите пациентите показват и значима възпалителна реакция с високи нива на острофазови белтъци (3, 4). При пациентите с РА често се развива

аксонална полиневропатия (2). РА се явява значим допълнителен рисков фактор за засилена атеросклероза и кардиоемболизъм (1). Всички тези фактори увеличават риска от ИМИ (1, 3, 4). Класическото антитромботично лечение (макар и задължително) е недостатъчно ефективно за профилактика на ИМИ в случаите с РА, поради изразеното системно възпаление (3). Приложението на имуномодулираща терапия и специфично биологично лечение на РА води до подобряване на преживяемостта, намаляване на риска от нови ИМИ и системно засягане на други органи и подобряване на качеството на живот (2). Този тип лечение следва да започне максимално бързо, след установяване на заболяването с цел профилактика на ново системно засягане на ИМИ (1, 2, 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Освен класическите съдови РФ за ИМИ, в някои специфични случаи, с по-широка клинична картина, е уместно търсенето на системно заболяване, включително РА. Патогенетично РА се асоциира със засилване на атеросклеротичния процес, сърдечни промени и васкулит, които могат да увеличат риска от ИМИ. В тези случаи, наред с антитромботичната терапия, е уместно включването на специфична имуномодулираща терапия срещу РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Ewaidat, O.A., Naffaa, M.M. Stroke risk in rheumatoid arthritis patients: exploring connections and implications for patient care. Clin Exp Med, 2024, 24, 1, 30.
2. Samões, B., Sousa, A.P., Samões, R., Santos, E. Neurological manifestations of rheumatoid arthritis – Nearly 50 years of experience. Reumatol Clin (Engl Ed), 2024, 20, 3, 169-171.
3. Takeuchi, Y., Murahashi, S., Hara, Y., Ueda, M. Possible Cerebral Vasculitis in a Case with Rheumatoid Arthritis. Intern Med, 2021, 60, 6, 935-940.
4. Varshney, M., Ray, S., Reddy, M., Chatterjee, D., Chakravarty, K., Bhatia, V., Lal, V. A Neurological Complication in Rheumatoid Arthritis – A Scenario of Catastrophic Proportions. Ann Indian Acad Neurol, 2023, 26, 4, 560-563.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мирена Вълкова

Неврологична клиника, Университетска болница „Софиямед”

бул. Г. М. Димитров 16А, София, България

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM: +359 898782372

Correspondence address:

Mirena Valkova

Neurology Clinic, University Hospital „Sofamed”

16A, G.M. Dimitrov Bul., Sofia, Bulgaria

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372

СИНДРОМ НА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, ОРГАНОМЕГАЛИЯ, ЕНДОКРИНОПАТИЯ, М-ПРОТЕИН И КОЖНИ ПРОМЕНИ (POEMS) – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

М. Вълкова¹, Е. Цолова¹, В. Гергелчева^{1,2}

¹ Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“

² Софийски университет „Свети Климент Охридски“

POLYNEUROPATHY, ORGANOMEGALY, ENDOCRINOPATHY, M-PROTEIN AND SKIN CHANGES SYNDROME (POEMS) – CASE REPORT

M. Valkova¹, E. Tzolova¹, V. Guergeltcheva^{1,2}

¹ Clinic of Neurology, University Hospital „Sofamed“

² Sofia University „St. Kliment Ohridski“

ABSTRACT

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes syndrome (POEMS) is a rare paraneoplastic syndrome, associated with plasma cell dyscrasia. We present a clinical case of POEMS syndrome with specific subacute painful polyneuropathy, weight loss, diarrhea, edema, JAK2 negative polycythemia and M-protein.

Conclusion: POEMS should be considered incases with specific subacute painful sensory and motor polyneuropathy and characteristic bone lesions or skin changes.

KEY WORDS: POEMS, polyneuropathy

РЕЗЮМЕ

Синдромът на полиневропатия (ПНП), органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени (POEMS) е рядък паранеопластичен синдром, свързан с плазмноклетъчна дискразия. Представяме клиничен случай на POEMS със специфична подостра болезнена ПНП, загуба на тегло, диария, кожни промени, отоци, JAK2 негативна полицитемия и М-протеин.

Заключение: Всеки случай на специфична подостра болезнена сензомоторна ПНП, особено при наличие на характерни костни и кожни промени, изисква изследване за POEMS.

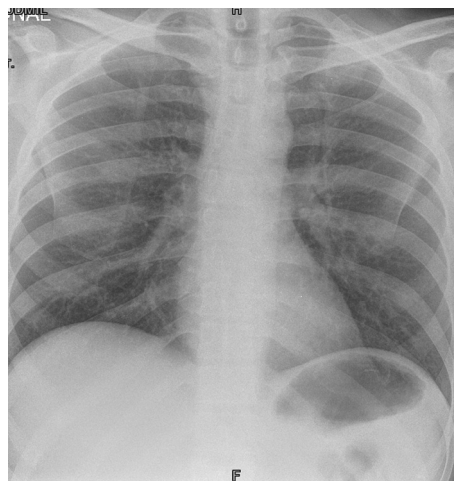
КЛЮЧОВИ ДУМИ: POEMS, полиневропатия

УВОД

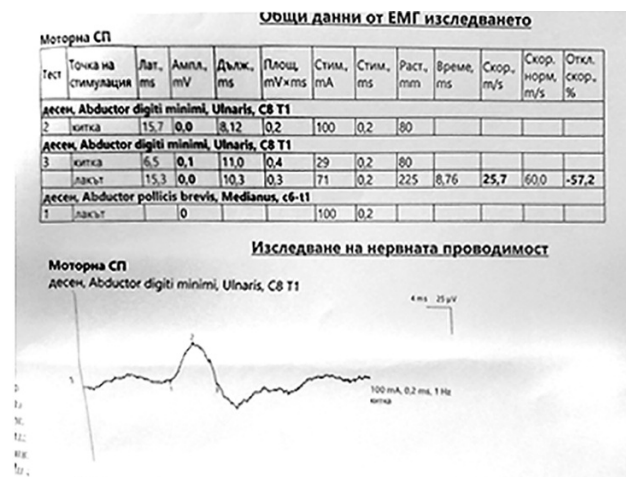
Синдромът на полиневропатия (ПНП), органомегалия, ендокринопатия, М-протеин и кожни промени (POEMS) е рядък паранеопластичен синдром, свързан с плазмноклетъчна дискразия (1). Диагнозата се поставя на базата на критериите на Dispenzieri (4). Алгоритмите за терапия на заболяването изискват тясна колаборация между невролог, интернист и хематолог (6).

Представяме клиничен случай на мъж на 39 год. с подостро развитие на болезнена сензомоторна ПНП, с начало 6 мес. преди хоспитализацията. Проведена електромиография (ЕМГ) на 2 месец от оплакванията е с данни за водещо демиелинизираща ПНП, от лумбална пункция (ЛП) – протеиноракия (5 g/l), JAK негативна полицитемия. Налична е малка остеолитично-склеротична лезия около дясна илиачна става. Поради суспекция за Guillain-Barre проведена терапия с интравенозни имуноглобулини – без ефект. От стернална пункция с данни за полицитемия, нормален брой плазмцити. Пациентът развива кожни промени, отоци, диарийен синдром и снижение на теглото. Постъпва в нашата клиника на 6 мес. От соматичният статус –

лицева липодистрофия, акроцианоза, квадратни нокти с побеляване, дистална кожна хиперпигментация, лека интермитентна диария, дистални отоци. Неврологичният статус показва тежка симетрична вяла квадрипареза (дистално>проксимално), арефлексия, хипестезия с алодиния и дизестезии, инвалидизиран до седеж с помощ. Персистираща полицитемия. Скрининг за вирусни хепатити и HIV – негативен. Болният бе с ехографски данни за спленомегалия, нормална пулмонална рентгенография (фиг. 1) и офталмологичен преглед. Проведената ЕМГ е с липса на сумарни моторни акционни потенциали (СМАП) за долни крайници и п. medianus и снижени скорости и амплитуди на СМАП за улнарис (терминална латенция 6.5 msec, скорост на провеждане в сегмент китка-лакът 25.3 m/sec, амплитуди на СМАП 0.1 mV, фиг. 2). Контролна ЛП – протеиноракия (6.4 g/l), левко-



Фиг. 1. Рентгенография на пациента. Нормална находка.



Фиг. 2. ЕМГ от п. ulnaris dex. Изразено удължаване на дисталната латенция, ниска скорост на провеждане в сегмент китка-лакът и силно снижение на амплитудите на СМАП за нерва.

цити – $19 \times 10^6/l$. Поради суспекция за POEMS, се извърши електрофореза на серум (ЕФ) с данни за моноклонален протеин IgG lambda. Болният покрива критериите на Dispenzieri за POEMS (4). Започна се кортикостероидна терапия (КС) и е насочен за терапия при хематолог. В рамките на проследяване от 1 мес. бе с влошаване в клиничната картина, след което отпадна от проследяване.

ДИСКУСИЯ

Представеният от нас случай с POEMS е с типично противичане на подостра водещо демиелинизираща болестна, симетрична ПНП. За разлика от CIDP, ПНП при POEMS се характеризира с по-бърза прогресия, изразена сетивна симптоматика, ЕМГ е със забавяне на моторните скорости (изразено повече в интермедиерни сегменти) и снижение на СМАП, рядко има блокове в провеждането (2, 5, 6). Болният има други специфични белези – кожни промени, полицитемия (Jak negative), спленомегалия. ЕФ е с данни за М-протеин. Изследването е диагностично и специфично за POEMS, при наличие на характерна ПНП (2, 6). Стерналната пункция при болния е била в норма, което често се среща при POEMS (2, 3, 4, 6, 15). В тези случаи се препоръчва илиачна биопсия и биопсия на костни лезии или на лимфни възли при суспекция за Castleman (2, 4, 6). Костните лезии са обичайно множествени и малки, по-рядко се наблюдават единични остеохондротични и остеохондролитични лезии (2, 6, 16). За диагноза POEMS, обаче, не се изисква доказана плазмноклетъчна дискразия, при вече налична моноклоналност (2, 6). Другият водещ синдром е съчетанието от няколко вида кожни промени. Пациентът имаше изразена парциална и симетрична лицева липодистрофия – рядък симптом, асоцииран с колагенози, инфекции и POEMS (9, 17). Останалите кожни симптоми при болния са характерни (2, 6, 14, 18). Другите симптоми, насочващи към POEMS, са спленомегалия, отоци и полицитемия (2, 5, 6, 10, 12). Допълнителните симптоми при болния включват квадратни нокти, загуба на тегло и хронична диария (4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

POEMS е рядък паранеопластичен синдром, асоцииран с плазмноклетъчна дискразия. В всеки случай на водещо демиелинизираща сензомоторна подостра болестна ПНП е уместно изключване на POEMS. Това изисква провеждане на ЕФ с оглед търсене на М-протеин. При негативна ЕФ се препоръчва скинтиграфия, илиачна костномозъчна биопсия и при негативна биопсия – аспирати от костни лезии. Диференциалната диагноза включва CIDP, амилоидна ПНП, MGUS асоциирана ПНП и ПНП при HIV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bardwick, P.A., Zvaifler, N.J., Gill, G.N., Newman, D., Greenway, G.D., Resnick, D.L. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1980, 59, 4, 311-322.
2. Brown, R., Ginsberg, L. POEMS syndrome: clinical update. *J Neurol*, 2019, 266, 1, 268-277.
3. Dao, L.N., Hanson, C.A., Dispenzieri, A., Morice, W.G., Kurtin, P.J., Hoyer, J.D. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*, 2011, 117, 24, 6438-6444.
4. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis,

- risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2017, 92, 814-829.
5. Dispenzieri, A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2019, 94, 7, 812-827.
6. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.*, 2021, 96, 7, 872-888.
7. Dispenzieri, A., Fajgenbaum, D.C. Overview of Castleman disease. *Blood*, 2020, 135, 16, 1353-1364.
8. D'Souza, A., Hayman, S.R., Buadi, F., Mauermann, M., Lacy, M.Q., Gertz, M.A., Kyle, R.A., Kumar, S., Greipp, P.R., Lust, J.A., Russell, S.J., Zeldenrust, S., Dingli, D., Witzig, T.E., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*, 2011, 118, 17, 4663-4665.
9. Farrugia, D., Camilleri, D.J., Azzopardi, J., Camilleri, F. POEMS syndrome: a unique presentation and a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.*, 2019, 12, 12, e230284.
10. Gangat, N., Szuber, N., Pardanani, A., Tefferi, A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*, 2021, 35, 2166-2181.
11. Kim, Y.R. Update on the POEMS syndrome. *Blood Res.*, 2022, 57, S1, 27-31.
12. Kulkarni, G.B., Mahadevan, A., Taly, A.B., Yasha, T.C., Seshagiri, K.S., Nalini, A., Satishchandra, P., Veerendrakumar, M., Shankar, S.K. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J Clin Neurosci.*, 2011, 18, 3, 356-360.
13. Li, J., Zhou, D.B., Huang, Z., Jiao, L., Duan, M.H., Zhang, W., Zhao, Y.Q., Shen, T. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol.*, 2011, 90, 7, 819-826.
14. Miest, R.Y., Comfere, N.I., Dispenzieri, A., Lohse, C.M., el-Azhary, R.A. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol.*, 2013, 52, 11, 1349-1356.
15. Nasu, S., Misawa, S., Sekiguchi, Y., Shibuya, K., Kanai, K., Fujimaki, Y., Ohmori, S., Mitsuma, S., Koga, S., Kuwabara, S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 3, 476-479.
16. Rahul, K., Handa, N., Chandrashekhara, S.H., Usha, T., Singh, A. An Atypical Case of POEMS Syndrome with an Osteolytic Bone Lesion. *J Clin Diagn Res.*, 2015, 9, 6, XD01-XD02.
17. Szczerkowska-Dobosz, A., Olszewska, B., Lemańska, M., Purzycka-Bohdan, D., Nowicki, R. Acquired facial lipoatrophy: pathogenesis and therapeutic options. *Postepy Dermatol Alergol.*, 2015, 32, 2, 127-133.
18. Suichi, T., Misawa, S., Beppu, M., Takahashi, S., Sekiguchi, Y., Shibuya, K., Amino, H., Tsuneyama, A., Suzuki, Y.I., Nakamura, K., Sato, Y., Kuwabara, S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology*, 2019, 93, 10, e975-e983.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мирена Вълкова

Неврологична клиника, Университетска болница „Софиямед“

бул. Г. М. Димитров 16А, София, България

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM: +359 898782372

Correspondence address:

Mirena Valkova

Neurology Clinic, University Hospital „Sofamed“

16A, G.M. Dimitrov Bul., Sofia, Bulgaria

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372

ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА С КЛИНИЧНА НЕВРОЛОГИЧНА ИЗЯВА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

И. Кади¹, Я. Грънчарова¹, Ив. Тонев³, В. Плачков², М. Димитрова¹

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

² Отделение реанимация и интензивно лечение към Клиника по неврохирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

³ Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA WITH CLINICAL NEUROLOGICAL PRESENTATION - CASE REPORT

I. Kadi¹, Ya. Grancharova¹, Iv. Tonev³, V. Plachkov², M. Dimitrova¹

¹ Clinic of Neurology, UMHATEM „N. I. Pirogov“

² Department of Resuscitation and Intensive Care at the Clinic of Neurosurgery,
UMHATEM „N. I. Pirogov“

³ National specialized hospital for active treatment of hematological diseases – EAD

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a microangiopathic hemolytic anemia classically characterized by the pentad of fever, hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal, and neurologic deficits. TTP is a life-threatening multisystem disease characterized by thrombocytopenia and fluctuating neurological symptoms due to micro infarcts (12). TTP is a thrombotic microangiopathy that can be classified as idiopathic or secondary to another disease (8, 9, 17). In many cases of this coagulation disease, a greatly reduced activity of the ADAMTS 13 enzyme is observed (<10%) (8). The disease is extremely rare, with a frequency of 3.7/1,000,000/year (25). Cases of ischemic stroke (IS) due to TTP have been reported in scientific papers (6, 11, 20). However, IS due to arterial thrombosis is rarely observed in patients with TTP (11).

Objective: To present a clinical case of a patient with ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage, as the first clinical manifestation of thrombotic thrombocytopenic purpura, emphasizing how key is rapid and accurate diagnosis and good collaboration between specialists from different clinical units for timely and correct treatment of patients with a similar type of multisystem disease.

KEY WORDS: ADAMTS 13, ischemic stroke, microangiopathy, subarachnoid hemorrhage, thrombotic thrombocytopenic purpura

РЕЗЮМЕ

Тромботичната тромбцитопенична пурпура (ТТП) е микроангиопатична хемолитична анемия, класически характеризираща се с пентада от треска, хемолитична анемия, тромбцитопения, бъбречни и неврологични дефицити. ТТП е животозастрашаващо мултисистемно заболяване, характеризиращо се с тромбцитопения и флукуиращи неврологични симптоми, дължащи се на микроинфаркти (12). ТТП представлява тромботична микроангиопатия, която може да бъде класифицирана, като идиопатична или вторична, вследствие на друго заболяване (8, 9, 17). В голяма част от случаите на това коагулационно заболяване се наблюдава силно намалена активност на ензима ADAMTS 13 (<10%) (8). Заболяването е изключително рядко, със честота 3,7/1 000 000/година (25). В научни трудове са докладвани случаи на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), вследствие на ТТП (6, 11, 20). Въпреки това, ИМИ

вследствие на тромбоза на магистрален съд се наблюдава рядко при пациенти с ТТП (11).

Цел: Да се представи клиничен случай на пациент с исхемичен мозъчен инсулт и субарахноидна хеморагия, като първа клинична проява на тромботична тромбцитопенична пурпура, като се акцентира колко ключова е бързата и точна диагностика и добра колаборация между специалисти от различни клинични звена за своевременното и правилно лечение на пациенти с подобен тип мултисистемно заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ADAMTS 13, исхемичен мозъчен инсулт, микроангиопатия, субарахноидна хеморагия, тромботична тромбцитопенична пурпура

ВЪВЕДЕНИЕ

Тромботична тромбцитопенична пурпура (ТТП) е вид микроангиопатична хемолитична анемия, която класически се характеризира с пет основни нарушения: треска, тромбцитопения, хемолитична анемия, бъбречно увреждане и неврологични оплаквания. През 1924 г., Moschcowitz описва случай на 16 г., починало за по-малко от 2 седмици, след внезапно настъпили петехиални кръвоизливи, анемия, бледост последвани от парализа и кома (14). Аутопсията показала наличие на хиалинни тромби разпръснати в терминалните артериоли и капиляри, състоящи се от тромбоцитни агрегации. През 1960 г., Schulman and colleagues докладват случай на 8-годишно момиче с хронични епизоди на анемия и тромбцитопения, която временно отговаряла на инфузия с плазма (19). През 1978, Upshaw докладва случай на 29-годишна жена с подобни симптоми, като първият епизод се появил на 6-месечна възраст (26). Предполагало се, че липса на плазмен фактор, стимулиращ тромбоцитите или продължителността на живота на червените кръвни клетки е причина за заболяването (19, 26). Това състояние по-късно е определено като вродена ТТП (13). ТТП се проявява вследствие на вродена или придобита липса, или намалена активност на ензима ADAMTS 13, отговарящ за разцепването на субединиците на фактора на von Willebrand (vWF). Понижените нива на ADAMTS 13 водят до микротромбоза и нарушена органна функция (23, 4, 29). Централната нервна система (ЦНС) и бъбреците са сред най-честите и най-силно засегнати органни системи от ТТП. Навременната диагноза е изключително важна, защото ТТП е спешно състояние, което ако не бъде лекувано има смъртност от 90% (5). 80% от пациентите, при които е започнато навременно и правилно лечение се повлияват добре, като смъртността след проведено лечение е 10-15% (2). ТТП се проявява най-често след 40-годишна възраст, но вродените форми могат да се проявят и при деца. ТТП се проявява по-често при жени, като отношението жени: мъже е 2:1 (22). Придобитата ТТП е по-често срещана от вродената и се причинява от автоантитела насочени към ензима ADAMTS 13. Сред най-честите причини за отделяне на автоантитела към ADAMTS 13 са прием на антиагреганти, орални контрацептиви, имуносупресорни

препарати, ХИВ и бременност. По-рядко срещаната вродена форма е вследствие на мутации в ензима на ADAMTS13 (1, 7) (Фиг. 1).



Фиг. 1. Предразполагащи състояния, свързани с ТТП и тяхната относителна честота. Фигурата представя пропорцията на случаите на ТТП според предразполагащата етиология. Процентите са приблизителни и са синтезирани на базата на проучвания. Sadler JE. von Willebrand factor. J Biol Chem. 1991; 266:22777-80.

Наличието само на понижена активност на ADAMTS13 не може да доведе клинично до симптоми на ТТП. Пациентите с вроден дефицит на ADAMTS 13 остават асимптомни, докато не се появи отключващ фактор, като инфекциозен процес или бременност (27).

Основният момент в патогенезата на ТТП е намалената активност на ADAMTS 13 протеазата под 10% (24). Нейната функция е да разцепи ултра големите мултимери на vWF до по-малки субединици (Фиг. 2).

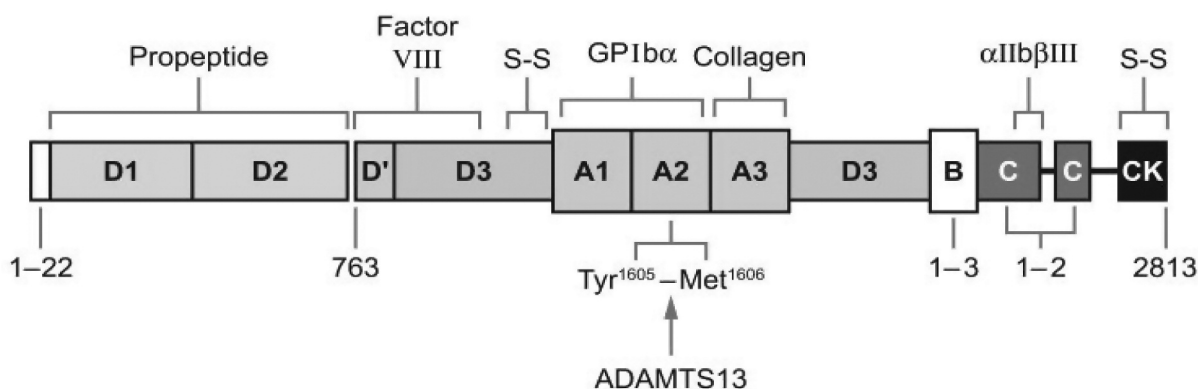
Когато протеазната активност е редуцирана, мултимерите на vWF се свързват с повърхността на ендотела, което води до тромбоцитна агрегация и образуване евентуално на тромби (21). ADAMTS13 се синтезира в черния дроб, ендотела и мегакариоцитите (21, 30). Микротромбозата води до исхемия и нарушена органна функция. Мозъкът е най-честият таргет на настъпилата исхемия, като оплаквания от страна на нервната система са най-често наблюдаваните при ТТП. Оплакванията включват главо-

болие, обърканост, атаксия, гърчове и нарушения в менталния статус. Други чести симптоми са: треска, слабост, артралгия, миалгия, повръщане и коремна болка. Може да се наблюдава и кървене от кожа и видими лигавици – вследствие на понижения брой тромбоцити (16, 28). Тромбоцитопения се наблюдава в повечето случаи, като брой на тромбоцитите е под $20\,000 \times 10^9$. Отлагането на фибрин в кръвоносните съдове води до механична травма на еритроцитите, като се наблюдават фрагментирани еритроцити в кръвна натрилка. Нивото на хемоглобин е под 80 g/l (8 g/dl). Повишените нива на лактатдеhidрогеназа и билирубин представят вътресъдова хемолiza (16, 28, 18).

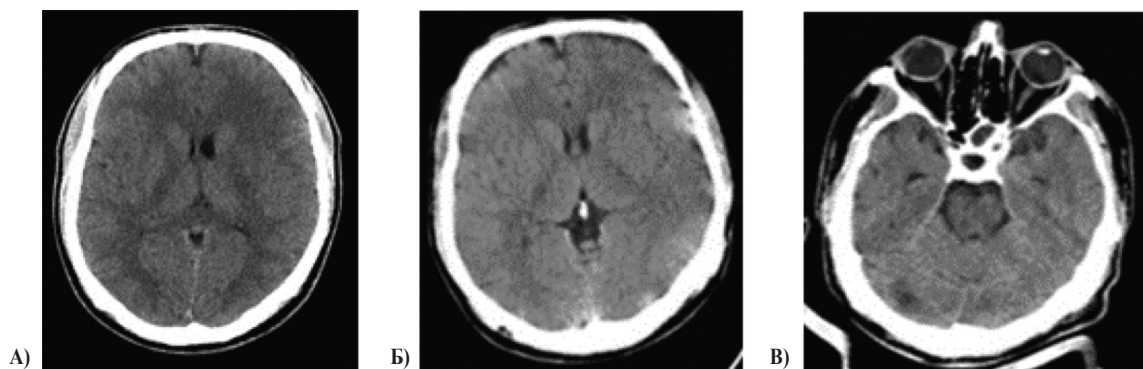
Към момента провеждането на плазмафереза е показана при възрастни пациенти с клинична диагноза на ТТП. Провеждането на такова лечение води до намаляване на смъртността от 90% на 10%. Отлагането на започване на лечението корелира с липса на резултат от провеждането му, поради което бързото поставяне на диагнозата е ключово за благоприятния изход (10).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

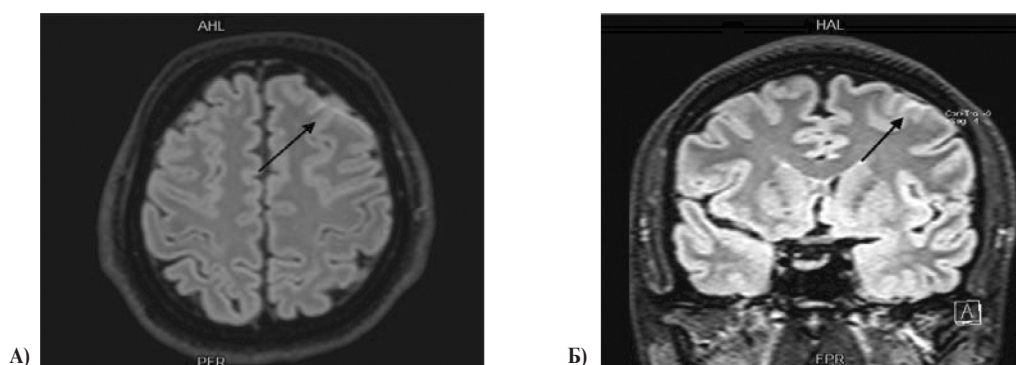
Касае се за мъж на 42 г., без анамнез за придружаващи заболявания, постъпил в Спешен неврологичен кабинет с оплаквания от силно главоболие, замъглено зрение, световъртеж с посока наляво и намалена чувствителност за леви крайници. От неврологичното изследване обективно се установи диплопия при поглед във всички посоки, лезия на VII краниален нерв вляво, левостранна централна хемипареза лека степен и левостранна хемипарестезия. От проведените параклинични изследвания се установиха понижени стойности на Хемоглобин – 109 g/l, тромбоцитопения – $25\,000 \times 10^9$. Проведено бе компютърно томографско (КТ) изследване на главен мозък с ангиография, като не бяха установени исхемични промени в мозъчния паренхим или данни за тромбоза на голям мозъчен съд. На втори ден от болничния престой се наблюдава влошаване на общото състояние на пациента. Появи се обърканост, дезориентация, нарушен говор, пациентът стана сомнолентен, разви картината на психоорганичен синдром. На 32-ри час от хоспитализацията се наблюдава профузен епистаксис, неповлияващ се от тампонада и медикаменти. На 34-ти час, се появила петехиални изменения по кожата, пациентът изпадна в сопор, след което реализира генерализиран тонично-клоничен пристъп (ГТКП). Проведе се контролен КТ на глава с данни за исхемичен мозъчен инсулт в басейна на дясна задна мозъчна артерия и оскъдна субарахноид-



Фиг. 2 Структурно-функционална връзка на фактора на фон Вилеранд (vWF). Местата на свързване са посочени за колаген, фактор VIII, тромбоцитен гликопротеин Iba (GPIb) и интегрин (αIIbβIII). Мястото на разцепване (Tyr1605-Met1606) за ADAMTS13 е разположено в централния A2 домейн на фактора vWF. Показани са местата на дисулфидните връзки между субединиците (S-S) Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30; 2018(1): 530-538.



Фиг. 3. А) КТ-изследване при хоспитализация; Б) Контролно КТ-изследване на втори ден от хоспитализация; В) Контролно КТ-изследване на втори ден от хоспитализация.



Фиг. 4. А) МРТ-находка с данни за САХ вляво фронтално; Б) МРТ-находка с данни за САХ вляво фронтално.

дална хеморагия вляво фронтално (Фиг. 3). Проведе се МРТ на главен мозък, който потвърди находката от КТ (Фиг. 4).

От проведените кръвни изследвания се установи спад в хемоглобин – 88 g/l и тежка тромбоцитопения – $9\,000 \times 10^9$. Поради прогресивното влошаване на общото състояние и неврологичният статус и поява на стволова симптоматика, пациентът бе преведен в Реанимационно отделение, където бе интубиран и поставен на апаратна вентилация. В диференциално-диагностичен план се обсъдиха възможна невроинфекция и хематологично заболяване. Поради наличната тромбоцитопения, пациентът бе противопоказан за провеждане на лумбална пункция, за евентуално изключване на невроинфекция. Взети бяха проби за хемо- и урокултура. Проведе се консултация с хематолог. Поради изказано съмнение за ТТП, се препоръча кръвна натривка и изследване на ADAMTS 13. След провеждане на горепосочените изследвания, се установи намаляване на активност на ADAMTS 13, като се потвърди диагнозата Тромботична тромбоцитопенична пурпура. Проведе се консултиум с мултидисциплинарни екипи като бе взето решение за провеждане на лечение с плазмафереза и заместване с прясно замразена плазма. На 4-ти ден от болничното лечение, под наблюдение от хематолог се извърши първа лечебна плазмафереза и заместване с прясно замразена плазма (ПЗП). Бяха проведени общо 30 курса плазмафереза, като постепенно започна подобрене в показателите на пациента – повишение в броя на тромбоцити и хемоглобин. След приключване на курса на лечение с плазмафереза, се продължи с ежедневни вливания на ПЗП, под наблюдение от хематолог. Не се наблюдаваха преки усложнения от лечението. Поради нестабилна хемодинамика и нарушения в съзнанието, пациентът бе на интермитентна седация. На 50-ти ден от болничния престой, на фона на стабилна хемодинамика, постепенно

се стартира редукция в седацията, като пациентът постепенно започна възстановяване на съзнание. На 56-ти ден бе поставен на неинвазивна вентилация. Наблюдава се ретроградна амнезия, като пациентът нямаше никакви спомени след момента на хоспитализация, липсваха също и отделни спомени от преди хоспитализацията. От неврологичното изследване обективно се установи левостранна горна монопареза. На 85-ти ден, при стабилни кръвни показатели и рехабилитиран до самостоятелна походка, пациентът бе дехоспитализиран с обективно установяваща се горна латентна монопареза, като бе насочен за проследяване в Клиника по хематология.

ОБСЪЖДАНЕ

ТТП е рядко животозастрашаващо заболяване, за откриването и проследяването на което е необходим голям екип от специалисти в различни медицински направления. Разпознаването на първи остър епизод на ТТП е предизвикателство, поради липсата на специфични симптоми, насочващи към диагнозата. Подозрения за ТТП следва да се появят на фона на множество оплаквания и лабораторни резултати. Мозъкът е най-чест обект на исхемия и наличието на неврологични оплаквания се проявява при повечето случаи на ТТП. В научната литература са публикувани множество случаи на исхемичен мозъчен инсулт, като дебютен епизод на ТТП. Idowu and Reddy представят случай на жена на средна възраст с оплаквания от дизартрия и афазия. Пациентката показала значително подобрене в неврологичния статус, след провеждане на лечение с плазмафереза (6). Crum and O'Brien описват два случая, при които основните оплаквания при пациенти с ТТП, са неврологични, включително афазия, което довело до забавяне при поставяне на точната диагноза и

съответно лечението с плазмазаместителна терапия (29). Проучване на Boattini and Procaccianti показва, че ТТП често се проявява с образни промени в мозъчния паренхим и провеждането на плазма заместителна терапия спомага за подобряване в отпадната симптоматика(30).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТТП е рядко хематологично заболяване, което винаги трябва да се подозира при млади пациенти с данни за исхемичен мозъчен инсулт. Без лечение, смъртността от ТТП е близо 90% (5). Своевременното поставяне на диагноза и стартиране на лечение с плазмафереза и кортикостероиди намалява смъртността с около 15%. Всяко забавяне в диагностичния процес или лечението на пациента увеличава процента на неблагоприятен резултат за него. Бързото поставяне на диагнозата и навременно започване на лечение са възлови за успешният изход от заболяването, намаляване процента възможна инвалидност, която може да развие пациента и вероятността за летален изход.

ЛИТЕРАТУРА

- Amin Asnafi, A., Jalali, M.T., Pezeshki, S.M.S., Jaseb, K., Saki, N. The Association Between Human Leukocyte Antigens and ITP, TTP, and HIT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Mar, 41, 2, 81-86.
- Bell, W.R., Braine, H.G., Ness, P.M., Kickler, T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991 Aug, 325, 6, 398-403.
- Boattini, M., Procaccianti, G. Stroke due to typical thrombotic thrombocytopenic purpura treated successfully with intravenous thrombolysis and therapeutic plasma exchange. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 28, 2013, 2012008426.
- Coppo, P., Cuker, A., George, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jan, 3, 1, 26-37.
- Cox, E.C. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of three additional cases and a short review of the literature. *J S C Med Assoc*. 1966 Dec, 62, 12, 465-470.
- Downes, K.A., Yomtovian, R., Tsai, H.M., Silver, B., Rutherford, C., Sarode, R. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident. *J Clin Apher*. 2004, 19, 2, 86-89.
- Gavrilaki, E., Anagnostopoulos, A., Mastellos, D.C. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019, 10, 337.
- George, J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010 Nov 18, 116, 20, 4060-4069.
- George, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006, 354, 1927-1935.
- Gurkan, E., Baslamisli, F., Guvenc, B. et al Thrombotic thrombocytopenic purpura in southern Turkey: a single-center experience of 29 cases. *Clin Lab Haematol* 2005, 27, 121-125.
- Idowu, M., Reddy, P. Atypical thrombotic thrombocytopenic purpura in a middle-aged woman who presented with a recurrent stroke. *Am J Hematol*. 2013 Mar, 88, 3, 237-239.
- Joly, B.S., Coppo, P., Veyradier, A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 May 25, 129, 21, 2836-2846.
- Kinoshita, S., Yoshioka, A., Park, Y.D. et al. Upshaw-Schulman syndrome revisited: a concept of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol*. 2001, 74, 101-108.
- Moschcowitz, E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc. N.Y. Pathol. Soc*. 1924, 24, 21-24.
- O'Brien, T.E., Crum, E.D. Atypical Presentations of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Int J Hematol*. 2002, 76, 5, 471-473.
- Peyvandi, F., Ferrari, S., Lavoretano, S. et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) and ADAMTS-13 neutralizing autoantibodies in 100 patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004, 127, 433-439.
- Rosove, M.H. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2014, 43, 797-805.
- Sadler, J.E., Moake, J. L., Miyata, T. et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004, 407-423.
- Schulman, I., Pierce, M., Lukens, A. et al. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood*. 1960, 16, 943-957.
- Sevy, A., Doche, E., Squaricioni, C. et al. Stroke in a young patient treated by alteplase heralding an acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 2011, 26, 152-155.
- Shelat, S.G., Ai, J., Zheng, X.L. Molecular biology of ADAMTS13 and diagnostic utility of ADAMTS13 proteolytic activity and inhibitor assays. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Dec, 31, 6, 659-672.
- Swart, L., Schapkaiz, E., Mahlangu, J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A 5-year tertiary care centre experience. *J Clin Apher*. 2019 Feb, 34, 1, 44-50.
- Tanner, L., Müller, M.M. [Blood Transfusion: a Guide to Clinical Decision Making]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019 Mar, 54, 3, 194-205.
- Terrell, D.R., Vesely, S.K., Kremer Hovinga, J.A., Lämmle, B., George, J.N. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol*. 2010 Nov, 85, 11, 844-847.
- Torok, T.J., Holman, R.C., Chorba, T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data. *Am J Hematol*. 1995, 50, 84-90.
- Upshaw, J.D., Jr. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 1978, 298, 1350-1325.
- van Dorland, H.A., Taleghani, M.M., Sakai, K., Friedman, K.D., George JN, Hrachovinova, I., Knöbl, P.N., von Krogh, A.S., Schneppenheim, R., Aebi-Huber, I., Büttikofer, L., Largiadèr, C.R., Cermakova, Z., Kokame, K., Miyata, T., Yagi, H., Terrell, D.R., Vesely, S.K., Matsumoto, M., Lämmle, B., Fujimura, Y., Kremer Hovinga, J.A. Hereditary TTP Registry. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*. 2019 Oct, 104, 10, 2107-2115.
- Vesely, S.K., George, J. N., Lammle, B. et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003, 102, 60-68.
- Wiernek, S.L., Jiang, B., Gustafson, G.M., Dai, X. Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Cardiol*. 2018 Dec 26, 10, 12, 254-266.
- Zander, C.B., Cao, W., Zheng, X.L. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol*. 2015 Sep, 22, 5, 452-459.

Адрес за кореспонденция:

д-р И. Кади

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София

Клиника по нервни болести

isa_12345@abv.bg

IN MEMORIAM



проф. д-р Марин Даскалов, дм, дмн

На 1 ноември ни напусна нашият уважаван колега, дългогодишен преподавател и член на Катедрата по неврология към МФ МУ-София, проф. д-р Марин Даскалов, дм, дмн.

Проф. Даскалов завършва висшето си образование в Медицинска академия – София през 1974 г. От 1977 до 1980 год. е редовен аспирант към НИИПН, Катедра по неврология, МА, София и след защита на дисертационния му труд, работи като асистент, старши асистент и главен административен асистент в Неврологична клиника на Александровска болница.

През 1993 год. е избран за доцент, а през 2010 год. – за професор по неврология. Дисертационният труд, с който придобива научната степен „доктор на медицинските науки” е на тема „Неврологични усложнения при системни заболявания” и е защитен през 2008 год.

От 1993 г. проф. Даскалов започва работа в Университетска болница „Царица Йоанна – ИСУЛ”, като от 2010 до 2020 г. е началник на Клиниката по интензивно лечение на нервни болести. Заема административните длъжности: заместник директор по научната и учебна дейност в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” и заместник-декан на Медицински факултет при МУ – София.

Проф. Даскалов специализира в няколко университетски болници в Германия: Хале, Лайпциг, Бон и Тюбинген. Научните му интереси обхващат различни направления – неврологични усложнения при системни заболявания, мозъчно-съдови заболявания, болести на периферната нервна система, невродегенеративни заболявания и много др., като е съавтор в над 150 научни публикации и участва в повече от 10 учебни ръководства и колективни монографии.

Благодарение на задълбочените му познания във всички области на неврологията, проф. Марин Даскалов успешно ръководи Клиниката по интензивно лечение на нервни болести в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” в продължение на десет години. Достоен продължител на делото на своите предшественици – проф. Настев, проф. Овчарова, проф. Стаменов, проф. Рашев, проф. Стаменова, бе начело на Клиника, всепризнат национален център, в която се лекуват болни с максимално широк кръг неврологични заболявания, особено в остра фаза, първата в България със специализирано отделение за реанимация и интензивно лечение на нервните болести.

Поклон пред светлата му памет!

О Б Я В А

НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО

С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ

ще се проведе на 16, 17 и 18 октомври 2025 г. в парк-хотел „Москва”, София.

ОСНОВНИ ТЕМИ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА:

- Скрининг за нарушения в НПП – на кого, кога, как
- Невромускулни заболявания
- Генетични и дегенеративни заболявания на нервната система
- Възпалителни и автоимунни заболявания на нервната система в детската възраст
- Епилепсия в детската възраст – диагностика и лечение
- Главоболия в детската възраст
- Мозъчно-съдови заболявания
- Мозъчни тумори в детската възраст
- ДЦП – диагностициране, терапия
- Актуални проблеми в диагностиката и терапията на детските психиатрични заболявания. Разстройства от аутистичния спектър – диагностициране, лечение
- Проблеми на развитието в юношеска възраст

Ще се осигурят нощувки в парк-хотел „Москва” на 15, 16, 17 и 18 октомври 2025 г.

Регистрация за участие:

- Моля желаещите за участие с доклади или постери да изпратят **ЗАГЛАВИЯТА НА ДОКЛАДИТЕ/ ПОСТЕРИТЕ ДО 28 ФЕВРУАРИ 2025 г.**
- **КРАЕН СРОК ЗА ПРЕДСТАВЯНЕ НА РЕЗЮМЕТА** за доклади и постери: **01. 09. 2025 г.** в размер на една стандартна страница (30 реда).
- Хотелските разходи ще се покрият от организационния комитет на конференцията чрез спонсори.
- **Регистрация за участие и желанието си за ползване на хотел на адрес:**
Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св.Наум”, ул. „Д-р Л.Русев” № 1, 1113 гр.София;
проф. Венета Божинова или Стефка Петрова
e-mail: vsbojinova@abv.bg или fani20@mail.bg

РЕГИСТРАЦИОННА ФОРМА

ИМЕ:
адрес
месторабота
e-mail адрес:

**ЖЕЛАЯ ДА УЧАСТВАМ В КОНФЕРЕНЦИЯТА ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ
И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО – 16, 17 и 18 октомври 2025 г.**

• УЧАСТИЕ С ДОКЛАД	–	ДА	НЕ
• УЧАСТИЕ С ПОСТЕР	–	ДА	НЕ

ЖЕЛАЯ ДА ПОЛЗВАМ ХОТЕЛ: 16, 17 и 18 октомври 2025 г.

ДА: 15.10.2025; 16.10.2025; 17.10.2025, 18.10.2025

НЕ:

Организационен комитет:

проф. д-р В. Божинова, дм
проф. д-р Ивайло Търнев, дмн
доц. Петя Димова, дм



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

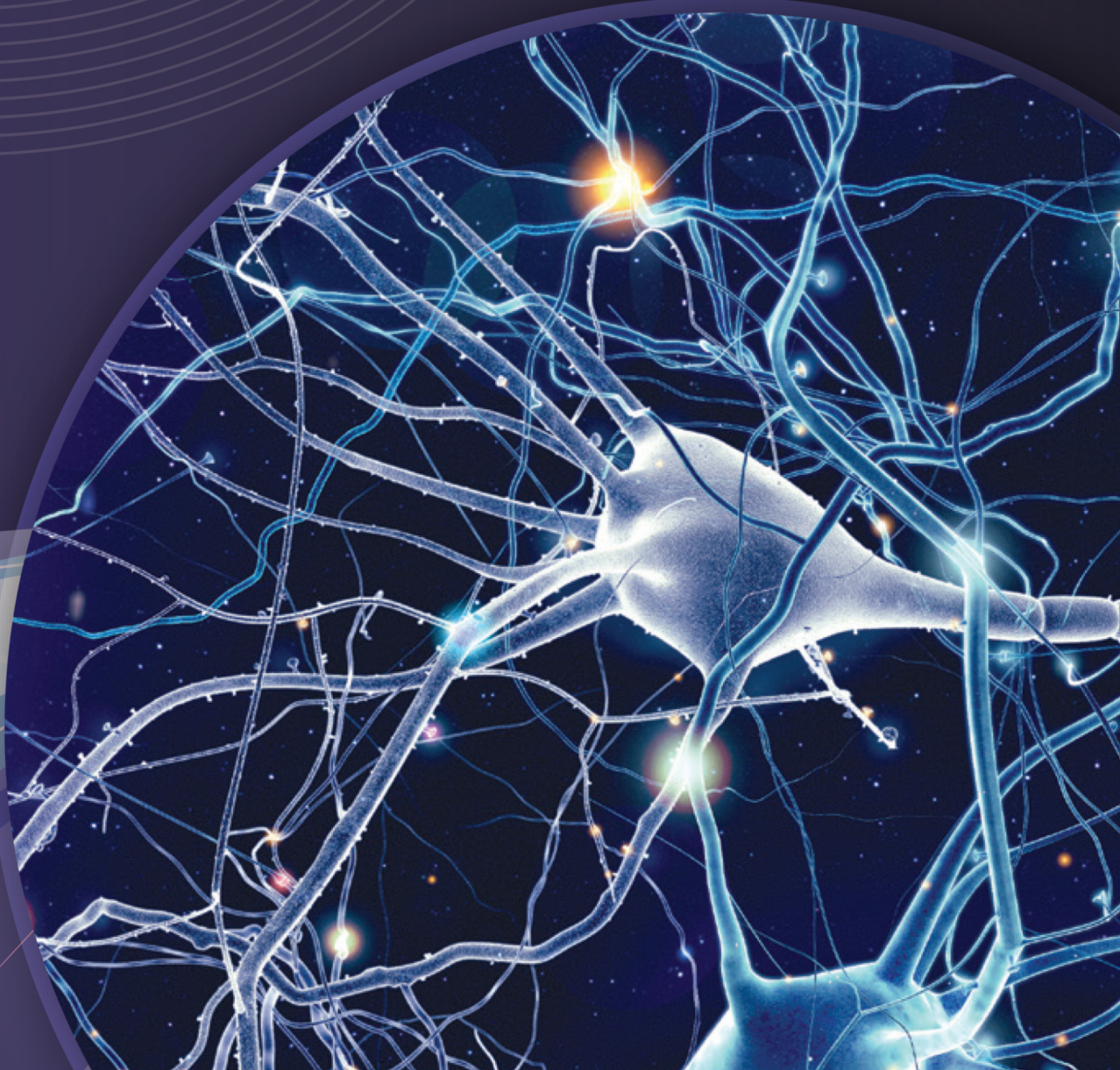
XXIV

НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО

НЕВРОЛОГИЯ

29 май – 1 юни 2025

КОНГРЕСЕН ЦЕНТЪР НА ХОТЕЛ ИНТЕРНАЦИОНАЛ
К.К. ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ



VYVGART:

лекувай причината
виж ефекта

Доказано подобрене
в способността на пациентите
да извършват
ежедневни дейности^{1*}



Първият и единствен IgG Fc фрагмент,
одобрен за лечение на възрастни пациенти
с **генерализирана Миастения гравис (gMG)**,
които са положителни за антитела срещу
рецептори за ацетилхолин (AChR).^{2,3}

*Vyvgart е показан като допълваща терапия към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с генерализирана миастения гравис (gMG), които са положителни за антитела срещу рецептори за ацетилхолин (AChR).

Първична крайна точка на проучването ADAPT: Дял на AChR антитяло-положителни пациенти (AChR-Ab+), отговарящи на MG-ADL в цикъл 1: VYVGART 67,7 % (44/65), placebo 29,7 % (19/64); $p < 0,0001$.¹

Съкращения:

Ab, антитяло; AChR, ацетилхолинов рецептор; Fc, домейн на IgG; gMG, генерализирана Миастения гравис; IgG, имуноглобулин G; MG-ADL, Миастения гравис ежедневни дейности.

Референции:

1. Howard JF et al. Lancet Neurol 2021;20(7):526-536.
2. VYVGART. Кратка характеристика на продукта.
3. Wolfe GI et al. J Neurol Sci 2021;430:118074.

Докладване на нежелани реакции

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция.

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Преди да предпришете лекарствения продукт, моля запознайте се с пълния текст на неговата КХП. Само за медицински специалисти.

Медисън Фарма България ЕООД:

Бул. Цариградско шосе 115М

Европейски Търговски Център, сграда Д. ет.1

1784 гр. София

email: safety.bulgaria@medisonpharma.com

Тел.: +359 29 928 032

EU-VYV-22-00003 BG-ARGX-001-01/2025

Дата на изготвяне: 01.2025 ИАЛ-1900-16.1.2025 г.