

Българска Неврология Bulgarian Neurology

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



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО
ПО НЕВРОЛОГИЯ

ТОМ 22 / БРОЙ 1
АПРИЛ, 2021

VOLUME 22 / NUMBER 1
APRIL, 2021

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СПАСТИЧНОСТ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ИНЖЕКЦИОННИ МЕТОДИКИ <i>Н. Каменова, И. Миланов</i>	1
СПИНАЛНА ЕПИДУРАЛНА ЛИПОМАТОЗА – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ <i>К. Пекова, В. Тодоров, Н. Калайджиев, Т. Евденева, Н. Горанова, А. Атанасов, Н. Топалов, О. Ставрева, Ц. Асенов, И. Миланов, Д. Богданова</i>	5
РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ ФОРМИ (I част) <i>И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева, Е. Славкова, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова, И. Миланов</i>	8
РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ И АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ ФОРМИ (II част) <i>И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева, Е. Славкова, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова, И. Миланов</i>	14

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

GNE МИОПАТИЯ: ПРОСПЕКТИВНО КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОГРЕСИЯТА НА МУСКУЛНАТА СЛАБОСТ И СЕРУМНИТЕ НИВА НА КРЕАТИНКИНАЗА <i>К. Кастрева, Т. Чамова, К. Чобанов, Т. Димитрова, И. Търнев</i>	20
КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПРОБИОТИК (OMNIBIOTIC MIGRA) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА МИГРЕНА <i>Д. Богданова, В. Тодоров, А. Капрелян, И. Миланов</i>	23
ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ ВРОДЕНА МИОТОНИЯ, ОБУСЛОВЕНА ОТ МУТАЦИЯ В SCN4A ГЕНА <i>С. Благоева, Т. Чамова, Т. Тодоров, А. Тодорова, М. Господинова, И. Търнев</i>	29
ПОЛИМИКРОГИРИЯ ПРИ ПАТОГЕННИ ВАРИАНТИ В COL18A1 ГЕНА, АСОЦИИРАНИ С КНОБЛОХ СИНДРОМ ТИП I <i>Д. Денева, В. Божинова, И. Александрова, Р. Въжарова</i>	32
РАННА МАЛКОМОЗЪЧНА АТАКСИЯ ПРИ МУТАЦИЯ В COQ8A ГЕН <i>И. Александрова, А. Асенова, Н. Топалов, Н. Иванова, К. Михова, В. Митев, А. Йорданова, Р. Кънева, В. Божинова</i>	35
ОСТРА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, АСОЦИИРАНА СЪС SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЯ <i>М. Вълкова, Е. Цолова, Т. Кунчев, Д. Овчаров, Ю. Цветанов, В. Гергелчева</i>	39

ИНФОРМАЦИИ

НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ 2-3 септември 2021 г., парк-хотел „Москва“, София.....	42
XX НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ, С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ 7-10 октомври 2021 г., х-л „Интернационал“, к. к. „Златни пясъци“.....	43

CONTENT

REVIEWS

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS – INJECTION METHODS <i>N. Kamenova, I. Milanov</i>	1
SPINAL EPIDURAL LIPOMATOSIS – LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT <i>K. Pekova, V. Todorov, N. Kalaydzhiev, T. Evdenova, N. Goranova, A. Atanasov, N. Topalov, O. Stavreva, Ts. Asenov, I. Milanov, D. Bogdanova</i>	5
EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA – AUTOSOMAL RECESSIVE FORMS (Part I) <i>I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva, E. Slavkova, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova, I. Milanov</i>	8
EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA – AUTOSOMAL-RECESSIVE AND AUTOSOMALDOMINANT FORMS (Part II) <i>I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva, E. Slavkova, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova, I. Milanov</i>	14

ORIGINAL PAPERS

GNE MYOPATHY: PROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF THE PROGRESSION OF MUSCLE WEAKNESS AND SERUM CREATINE KINASE LEVELS <i>K. Kastreva, T. Chamova, K. Chobanov, T. Dimitrova, I. Tournev</i>	20
CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY WITH A PROBIOTIC MIXTURE (OMNIBIOTIC MIGRA) IN PATIENTS WITH EPISODIC MIGRAINE <i>D. Bogdanova, V. Todorov, A. Kaprelyan, I. Milanov</i>	23
CASE REPORT CONGENITAL MYOTONIA CAUSED BY A MUTATION IN THE SCN4A GENE <i>S. Blagoeva, T. Chamova, T. Todorov, A. Todorova, M. Gospodinova, I. Tournev</i>	29
POLYMICROGYRIA IN CASES OF PATHOGENIC VARIANTS IN COL18A1 GENE, ASSOCIATED WITH KNOBLOCH SYNDROME TYPE I <i>D. Deneva, V. Bojinova, I. Aleksandrova, R. Vazharova</i>	32
A CASE OF AN EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA DUE TO COQ8A MUTATION <i>I. Aleksandrova, A. Asenova, N. Topalov, N. Ivanova, K. Mihova, V. Mitev, A. Jordanova, R. Kuneva, V. Bojinova</i>	35
ACUTE DEMYELINATING POLYNEUROPATHY, ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION <i>M. Valkova, E. Colova, T. Kunchiev, D. Ovcharov, J. Tsvetanov, V. Guerguelicheva</i>	39

INFORMATION

NATIONAL CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND DEVELOPMENTAL PSYCHOLOGY September 2-3, 2021, Park Hotel Moskva, Sofia.....	42
XX NATIONAL CONGRESS OF NEUROLOGY October 7-10, 2021, Golden sands.....	43

При пристъпни форми на множествена склероза
Когато има нужда от
високо ефективна терапия...



CREVUS▼
CETA

Първата и единствена терапия,
одобрена едновременно за **ПМС** и **ППМС**

ONCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ГМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики.

OCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност.

Научете повече на www.rochemd.bg

За пълна информация относно този лекарствен продукт, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта!

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 чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Даман Грейв“ № 8, 11303 София, тел. +359 2 8903471, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рощ България ЕООД на тел. 359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, горещия линия: 0700 10 280 (адресно извън територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com.

*Началната доза 600 mg се прилага като две отделни интравенозни инфузии; първоначално като инфузия на 300 mg, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg. Последващите дози Oscevus се прилагат след това като единична интравенозна инфузия на 600 mg през 6 месеца.

References: 1. Оксепвиз КХЛ. 2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234. 3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_1 (nejm.1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

M-BG-00000422 Уведомление към ИАЛ -24742/19.05.2021

Лекарствен продукт по лекарско предписание за възрастни пациенти. Окревус КХП от 20.04.2021 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Рош България EOOD: София 1618, ул. "Бяло поле" 16, Тел: (02) 818 4444, факс: (02) 859 1199, гореща линия: 0700 10 2800 (номерно за територията на цялата страна, на цената на едни градски разговори), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

OCREVUS®
ocrelizumab



Българска Неврология Bulgarian Neurology

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

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Дирк Дреслер	ХанOVER, Германия	Dirk Dressler	Hannover, Germany
Фабио Антоначи	Павиа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов Пл.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Топалов Н.	София	Topalov N.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Чернинкова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местонаиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: 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. Местонаиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на Българска Неврология
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" № 1, II V км
София 1113
<http://www.neurologiabg.com>

INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

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
<http://www.neurologiabg.com>

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, свързани предимно с главоболието и болката. 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, избирани 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

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Българска Неврология са всички реклами да идентифицират ясно рекламоателя 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

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СПАСТИЧНОСТ
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ИНЖЕКЦИОННИ
МЕТОДИКИ

Н. Каменова, И. Миланов1

СПИНАЛНА ЕПИДУРАЛНА ЛИПОМАТОЗА –
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙК. Пекова, В. Тодоров, Н. Калайджиев, Т. Евденева,
Н. Горанова, А. Атанасов, Н. Топалов, О. Ставрева,
Ц. Асенов, И. Миланов, Д. Богданова5РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ –
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ ФОРМИ (I част)И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева,
Е. Славкова, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова,
И. Миланов8РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ –
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ И
АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ ФОРМИ (II част)И. Александрова, А. Асенова, Д. Денева, М. Колева,
Е. Славкова, Е. Родопска, В. Томов, В. Божинова,
И. Миланов14

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

GNE МИОПАТИЯ: ПРОСПЕКТИВНО КЛИНИЧНО
ПРОУЧВАНЕ НА ПРОГРЕСИЯТА НА МУСКУЛНАТА
СЛАБОСТ И СЕРУМНИТЕ НИВА НА КРЕАТИНКИНАЗАК. Кастрева, Т. Чамова, К. Чобанов, Т. Димитрова,
И. Търнев20КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ
НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПРОБИОТИК (OMNIBIOTIC MIGRA)
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА МИГРЕНА

Д. Богданова, В. Тодоров, А. Капрелян, И. Миланов23

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ВРОДЕНА МИОТОНИЯ, ОБУСЛОВЕНА ОТ МУТАЦИЯ В
SCN4A ГЕНАС. Благовоева, Т. Чамова, Т. Тодоров, А. Тодорова,
М. Господинова, И. Търнев29ПОЛИМИКРОГИРИЯ ПРИ ПАТОГЕННИ ВАРИАНТИ
В COL18A1 ГЕНА, АСОЦИИРАНИ С KNOBLOCH
СИНДРОМ ТИП I

Д. Денева, В. Божинова, И. Александрова, Р. Въжарова32

РАННА МАЛКОМОЗЪЧНА АТАКСИЯ ПРИ
МУТАЦИЯ В CoQ8A ГЕНИ. Александрова, А. Асенова, Н. Топалов, Н. Иванова,
К. Михова, В. Митев, А. Йорданова, Р. Кънева,
В. Божинова35ОСТРА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ,
АСОЦИИРАНА СЪС SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЯМ. Вълкова, Е. Цолова, Т. Кунчев, Д. Овчаров,
Ю. Цветанов, В. Гергелчева39

ИНФОРМАЦИИ

НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА
НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗ-
ВИТИЕТО С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ

2-3 септември 2021 г., парк-хотел „Москва”, София42

XX НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО НЕВРОЛОГИЯ,
С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ7-10 октомври 2021 г., х-л „Интернационал”,
к. к. „Златни пясъци”43

REVIEWS

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS –
INJECTION METHODS

N. Kamenova, I. Milanov1

SPINAL EPIDURAL LIPOMATOSIS –
LITERATURE REVIEW AND
CASE REPORTK. Pekova, V. Todorov, N. Kalaydzhiev, T. Evdenova,
N. Goranova, A. Atanasov, N. Topalov, O. Stavreva,
Ts. Asenov, I. Milanov, D. Bogdanova5EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA –
AUTOSOMAL RECESSIVE FORMS (Part I)I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva,
E. Slavkova, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova,
I. Milanov8EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA –
AUTOSOMAL-RECESSIVE AND
AUTOSOMALDOMINANT FORMS (Part II)I. Aleksandrova, A. Asenova, D. Deneva, M. Koleva,
E. Slavkova, E. Rodopska, V. Tomov, V. Bojinova,
I. Milanov14

ORIGINAL PAPERS

GNE MYOPATHY: PROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF
THE PROGRESSION OF MUSCLE WEAKNESS AND
SERUM CREATINE KINASE LEVELSK. Kastreva, T. Chamova, K. Chobanov, T. Dimitrova,
I. Tournev20CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY WITH
A PROBIOTIC MIXTURE (OMNIBIOTIC MIGRA)
IN PATIENTS WITH EPISODIC MIGRAINE

D. Bogdanova, V. Todorov, A. Kaprelyan, I. Milanov23

CASE REPORT

CONGENITAL MYOTONIA CAUSED BY A MUTATION
IN THE SCN4A GENES. Blagoeva, T. Chamova, T. Todorov, A. Todorova,
M. Gospodinova, I. Tournev29POLYMICROGYRIA IN CASES OF PATHOGENIC
VARIANTS IN COL18A1 GENE, ASSOCIATED
WITH KNOBLOCH SYNDROME TYPE I

D. Deneva, V. Bojinova, I. Aleksandrova, R. Vazharova32

A CASE OF AN EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA DUE
TO COQ8A MUTATIONI. Aleksandrova, A. Asenova, N. Topalov, N. Ivanova,
K. Mihova, V. Mitev, A. Jordanova, R. Kuneva,
V. Bojinova35ACUTE DEMYELINATING POLYNEUROPATHY,
ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTIONM. Valkova, E. Colova, T. Kunchev, D. Ovcharov,
J. Tsvetanov, V. Guergeltcheva39

INFORMATION

NATIONAL CONFERENCE OF CHILD NEUROLOGY,
PSYCHIATRY AND DEVELOPMENTAL
PSYCHOLOGY

September 2-3, 2021, Park Hotel Moskva, Sofia42

XX NATIONAL
CONGRESS OF
NEUROLOGY

October 7-10, 2021, Golden sands43

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СПАСТИЧНОСТ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ИНЖЕКЦИОННИ МЕТОДИКИ

Н. Каменова¹, И. Миланов^{1,2}

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

² Катедра Нервни болести, МУ – София

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS – INJECTION METHODS

N. Kamenova¹, I. Milanov^{1,2}

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

² Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

Spasticity is the result of damage to the upper motor neuron at different levels by affecting extrapyramidal fibres located anatomically close to the pyramidal ones, thereby disrupting supra-spinal control of the spinal reflexes. It is characterized by an increased muscle tone as a result of the excitability of the stretch reflex. Spasticity is a common symptom in multiple sclerosis, especially in the progressive forms of the disease, with a strong impact on the quality of life and performance of patients. According to their mechanism of action, myorelaxants can be divided into two main groups - centrally acting and peripherally acting. The main goals of spasticity therapy are to increase functional capacity, to facilitate rehabilitation, to prevent contractures, to relieve pain and to facilitate daily activities. The method that will be used to manage spasticity must be tailored to the individual characteristics of each patient. The purpose of this review is to provide summary information on the injection methods used to treat increased muscle tone in patients with multiple sclerosis. There is a need for large, multicenter, well-structured studies with better assessment tools that include functional ability and quality of life to confirm the effectiveness and long-term effects of injectable methods to treat spasticity.

KEY WORDS: spasticity, treatment, mechanism of action, efficacy, tolerability

РЕЗЮМЕ

Спастичността е резултат от увреждане на централния двигателен неврон на различни нива със засягане на екстрапирамидни влакна, разположени в анатомична близост с пирамидните, при което се нарушава супраспиналният контрол върху спиналните рефлексии. Характеризира се с повишаване на мускулния тонус в резултат на свръхвъзбудимост на stretch рефлекс. Тя е чест симптом при множествена склероза, особено при прогресивните форми на заболяването, като има силно влияние върху качеството на живот и работоспособността на пациентите. Според механизма си на действие миорелаксантите могат да се разделят в две основни групи – централно действащи и периферно действащи. Главните цели на терапията на спастичността са да се увеличи функционалният капацитет, да се улесни рехабилитацията, да се предотврати формирането на контрактури, да се облекчи болката и да се улеснят ежедневните дейности. Методът, който ще бъде

използван за повлияване на спастичността трябва да бъде съобразен с индивидуалните особености на всеки пациент. Целта на този обзор е да предложи обобщена информация относно използваните инжекционни методики за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза. Има нужда от големи, мултицентрови, добре структурирани проучвания с по-добри инструменти за оценка, които да включват функционалната способност и качество на живот, за да се потвърди ефективността и дългосрочните ефекти на инжекционните методи за лечение на спастично повишения мускулен тонус.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: спастичност, лечение, механизъм на действие, ефикасност, поносимост

ВЪВЕДЕНИЕ

Спастичността е често срещан симптом при увреда на централния двигателен неврон (при инсулт, травматични увреждания на ЦНС, множествена склероза, церебрална парализа и др.), в резултат на което се засягат екстрапирамидни влакна, разположени в анатомична близост с пирамидните, при което се нарушава супраспиналният контрол върху спиналните рефлексии (2, 27). Тя се дефинира, като състояние на повишен мускулен тонус, характеризиращо се със скоростно зависимо увеличение на съпротивлението на мускула при пасивно движение и често се съпровожда от хиперрефлексия, клонус, флексорни и екстензорни спазми, рефлексът на Babinski (22). Спастичността често се съпътства от слабост, болка и мускулни спазми, а при по-тежки случаи може да се наблюдават и контрактури (5). Тези симптоми могат значително да затруднят ежедневните дейности.

Спастичността е чест симптом при множествена склероза, особено при прогресиращите форми на заболяването, като силно влияние върху качеството на живот и работоспособността на пациентите (12). Около 1/3 от пациентите с множествена склероза страдат от спастично повишен мускулен тонус в умерена или тежка степен (34). При пациенти със спастичност може да се наблюдава влошаване на симптомите при подлежащи инфекции или други вредни стимули от средата (18). Използват се различни методи и скали за оценка на спастично повишения мускулен тонус (33).

Главните цели на терапията на спастичността са да се увеличи функционалният капацитет, да се улесни рехабилитацията, да се предотврати формирането на контрактури, да се облекчи болката и да се улеснят ежедневните дейности. Най-често подходът е мултимодален, като се комбинират фармакологични и нефармакологични подходи (23). Важно е да не се забравя, че поддържането на определено ниво на спастичност понякога може да бъде от полза при някои пациенти, тъй като тя им помага да поддържат нормална стойка и подпомага походката.

Спастичността е сложно явление, при което се наблюдава голяма вариабилност в отговора на пациентите към използва-

ните терапевтични подходи. Методът, който ще бъде използван за повлияване на спастично повишения мускулен тонус трябва да бъде съобразен с индивидуалните особености на всеки пациент. Инжекционните методики за повлияване на спастичност могат да се използват като алтернатива при липса на ефект от прилаганото перорално лечение, както и при наличие на непреодолими странични ефекти от него. От изключително значение при прилагането на тези методи е добрата теоретична и практическа подготовка на лекаря.

Целта на настоящата статия е да предостави обобщена информация относно използваните инжекционни методики за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза, на базата на наличната към момента информация в научната литература и да предложи съвети за най-правилното им използване въз основа на доказателства.

Централно действащи миорелаксанти

Baclofen - интратекално приложение

Baclofen е структурен аналог на гама-аминомаслената киселина (GABA), който преминава през кръвно-мозъчната бариера и инхибира моносинаптичните и полисинаптичните спинални рефлексии. Като мощен агонист той се свързва както с пре-синаптичните, така и с постсинаптичните GABA_B-рецептори (23). Те са широко разпространени в гръбначния мозък и са свързани с калциеви и калиеви канали (6). При пресинаптичното свързване настъпва хиперполяризация на клетъчната мембрана и се ограничава инфлуксът на калций в пресинаптичните терминали, което води до намаляване на освобождаването на екситаторни невротрансмитери и намаляване на активността на α -мотоневроните (16). При свързване с постсинаптичен GABA_B-рецептор на IA аферентен терминал се увеличава пропускливостта на клетъчната мембрана за калиеви йони, тя се хиперполяризира и се повишава пресинаптичното инхибиране. Активирането на GABA_B-рецепторите също така може да доведе до инхибиране на активността на гама-мотоневроните, водещо до намалена контракция на интрафузалните мускулни влакна и съответно намалена активността на анулоспиналния рецептор (1, 41). Baclofen намалява активността както на мотоневроните, така и на интерневроните и потиска едновременно моносинаптичните и полисинаптичните рефлексии (24).

Baclofen се използва широко в клиничната практика за лечение на спастично повишен мускулен тонус от 1967 г. (26). Перорално приложения baclofen трудно преминава кръвно-мозъчната бариера и е необходимо да се достигнат високи плазмени концентрации, за да се постигнат търсените ефекти, но това от своя страна води до изява на нежелани странични ефекти. В това отношение интратекалното приложение превъзхожда пероралното. Чрез интратекално приложение на baclofen, посредством хирургично имплантирана помпа се постига много по-висока концентрация на медикамента в ликвора. Това позволява до 4 пъти по-висока концентрацията на лекарството да се постигне само с 1% от пероралната доза, без съпътстващо повишаване на серумните концентрации. По този начин намаляват и нежеланите лекарствени реакции (31).

Лечението е ефективно при спастичност както от церебрален, така и от спинален произход (10, 31). Показва дългосрочен ефект върху спастично повишения мускулен тонус и стабилност на доза без развитие на толерантност (13, 21). Прилага се при пациенти с изразен спастичитет, при които не са постигнати задоволителни резултати с перорални миорелаксанти в оптимални дози.

Лечението започва с дози от 25 $\mu\text{g}/\text{дн.}$ и през първите 6 месеца се повишава средно до 400-500 $\mu\text{g}/\text{дн.}$ (20). Повечето лекарства свързани странични ефекти са наблюдавани по време на титрацията и включват сънливост, гадене, главоболие, отпадналост, хипотония. Други усложнения могат да бъдат свързани с хирургичната процедура, инфекции, дисфункция на помпата или катетъра (10, 30).

Три рандомизирани контролирани проучвания (10, 25, 31) изследват ефекта на baclofen приложен интратекално чрез програмируема инфузионна помпа след първоначален етап на скрининг за идентифициране на отговарящите на терапията пациенти. В дългосрочното многоцентрово плацебо контролирано клинично изпитване (25) включващо 22 пациента, в групата на активното лечение се регистрира значително подобрение по отношение на скала на Ashworth, спазмите и самооценката на болката (доказателство клас I). Тези резултати са били потвърдени в по-голямо многоцентрово изпитване (клас III (доказателства) (10) и краткосрочното плацебо-контролирано изпитване (доказателства от клас II) (31).

Периферно действащи миорелаксанти

Ботулинов токсин

Ботулиновият токсин е мощен невротоксин, произвеждан от бактерията *Clostridium botulinum*. Поглъщане на микроорганизма или неговите спори води до ботулизъм. Има седем имунологично различни серотипа, които включват типовете A, B, C, D, E, F и G. Тип A е най-добре проучен до момента и вероятно има най-голяма продължителност на биологичната си активност (38). Ботулиновият токсин се синтезира като единична полипептидна верига с молекулно тегло около 150 000 далтона (14). В това състояние има малка потентност, но след това се разцепва до активната си форма – двуверижно съединение, съставено от тежка и лека верига, свързани от дисулфидна връзка. Тежката верига определя свързването с ацетилхолиновия рецептор, а легката верига е отговорна за вътреклетъчната токсичност (15).

Ботулиновият токсин се свързва с пресинаптичните холинергични нервни окончания и блокира отделянето на ацетилхолин. Това става чрез триетапен процес, включващ свързване, навлизане в клетката чрез ендцитоза и в крайна сметка, инактивиране на освобождаването на ацетилхолин чрез разрушаване на протеините, които са отговорни за транспортването и свързването с пресинаптичната клетъчна мембрана на везикулите, транспортиращи и освобождаващи ацетилхолина в нервно-мускулния синапс (7). Не се променят синтеза или съхранението на ацетилхолин в нервните окончания (39). Блокирането на трансмисията на ацетилхолин води до функционална денервация. Въпреки че всички видове ботулинов токсин имат подобен механизъм на действие (блокират освобождаването на ацетилхолин), свързващите протеини са уникални за всеки серотип и мястото на вътреклетъчната активност също се различава между отделните серотипове. Ефектът на ботулиновия токсин тип A зависи от високия му афинитет към рецепторите върху човешкия нервно-мускулен синапс (11).

Ботулиновият токсин е утвърден с ниво на сигурност A за повлияване на спастично повишен мускулен тонус и с ниво на сигурност B за подобряване на двигателните функции (2, 37). Локалното инжектиране на ботулинов токсин тип A в изолирани мускули е ефективен метод за повлияване на фокалния спастичитет и болезнените мускулни спазми, като той има напълно обратим ефект, траещ няколко седмици (29, 42). Па-

рализата на отделни мускулни влакна започва след 24 до 72 часа, максималният ефект се наблюдава след 5 до 14 дни. Той е преходен и продължава около 12-16 седмици. Локализирането на определен мускул с помощта на електрмиографско ориентиране може да е полезно за постигането на оптимален ефект (20).

Установено е, че ботулиновият токсин тип А (BoNT-A) е ефективен и безопасен за лечение на фокална спастичност, но има ограничения върху общата доза, която може да се инжектира по време на една процедура, което може да ограничи броя на мускулите, които могат да се инжектират при пациенти с по-генерализирана спастичност (36). Употребата на ботулинов токсин е противопоказана при пациенти със заболявания на нервно-мускулното предаване, като миастения гравис или миастеноподобни синдроми. В допълнение, той не трябва да се прилага на пациенти с болест на двигателния неврон или пациенти, приемащи аминогликозиди, тъй като може да се задълбочи мускулната слабост (17).

Страничните ефекти са свързани предимно с локални реакции на мястото на инжектиране, отдалеченото разпространение на ботулиновия токсин от мястото на инжектиране, прекомерна мускулна слабост, но тя е преходна. Също така може да се образуват антитела срещу използвания имунологичен серотип на ботулиновия токсин, което ограничава ефикасността му. Макар че най-често страничните ефекти са леки, понякога се съобщават и смъртни случаи (20, 23).

Основните причини за липсата на ефективност на BoNT-A при пациенти с фокална спастичност е неточен подбор и идентифициране на мускулите за инжектиране, недостатъчната доза, неправилна техника на инжектиране и образуването на неутрализиращи антитела (42).

Рандомизирани клинични изпитвания, включващи пациенти със спастичност в резултат на различни неврологични заболявания (главно инсулт и множествена склероза) ясно показват, че ботулиновият токсин тип А може временно да намали спастично повишения мускулен тонус във флексорните мускули на лакътя, гъривената става и пръстите на горните крайници, както и в аддукторите на тазобедрената става и плантарните флексори на долните крайници (35). Snow и др. изследват ботулиновия токсин тип А (400 U) при 9 пациенти с напреднала множествена склероза (приковани към инвалидна количка или леглото) в двойно-сляпо рандомизирано, кръстосано клинично изпитване. За оценка на ефикасността са използвани резултатите от оценяването на мускулния тонус, честота на мускулните спазми и самообслужването. След инжектирането на ботулинов токсин е отчетено значително намаляване на спастичността и улесняване на сестринските грижи, като не са отчетени неблагоприятни събития (40) (доказателства от клас III). Друго плацебо-контролирано рандомизирано клинично изпитване с три рамена също оценява ефекта от лечението с ботулинов токсин (съответно с 500 U, 1000 U и 1500 U) срещу плацебо при пациенти с множествена склероза. Отчетена е сходна степен на подобрение по отношение на оценката по модифицираната скала на Ashworth и честотата на мускулните спазми в четирите групи, но сигнификантни промени по отношение на мускулния тонус са наблюдавани само при пациентите от групите лекувани с ботулинов токсин (19) (доказателства от клас I).

Наблюдаваните ефекти в клиничните изпитвания и профила на безопасност (подобен на плацебо с изключение на мускулна слабост) по-скоро подкрепят използването на локалното приложение на ботулинов токсин тип А при пациенти с

множествена склероза и фокална спастичност, като трябва да се има предвид, че инжектирането на ботулинов токсин изисква отлични познания по анатомия и лекарствите, предлагащи това лечение трябва да бъдат добре обучени в използването му (19, 29).

Phenol – локално приложение

Инжектирането на phenol в моторната плочка на избрания мускул или в нерва, който го инервира води до аксонно увреждане. Разтворите между 2% и 8% phenol имат селективен ефект, който може да бъде подсилен чрез комбиниране на phenol с glycerine, като това ограничава разпространението на phenol в тъканите (43). Продължителността на ефекта може да варира значително от дни до години. Процедурата обаче е силно неселективна и може да засегне както моторните, така и сензорните влакна, въпреки че има предпочитание към тънните γ -влакна (23).

Едно проспективно проучване, включващо 62 пациенти, проследявани повече от 3 месеца след инжектиране на phenol, показва значително намаляване на спастичността на аддуктори на тазобедрената става след първата седмица, с максимално подобрение след първия месец. Наблюдавано е увеличение на обема на движение за абдукторите на тазобедрената става (3) (доказателства от клас IV). Поредицата от случаи, включваща 69 пациенти с множествена склероза, отчита общо облекчение на спастичността, продължило от 3 до 14 месеца при по-голямата част от пациентите (4) (доказателства от клас IV).

Няма рандомизирани контролирани проучвания, които да оценяват ефекта от инжектирането на phenol върху спастично повишения мускулен тонус при пациенти с множествена склероза.

Доказателствата в подкрепа на използването на локално инжектиран phenol за лечение на спастичност са ограничени и са с много ниско качество. Независимо от това, тези проучвания показват положителен ефект при намаляване на спастичността, спазмите и болката при голяма част от пациентите (28). Поради нежелани странични ефекти, напр. парестезии (която често изчезва за няколко дни или седмици), тази процедура се ограничава най-вече до чисти двигателни нерви, какъвто е n. obturatorius. Местното инжектиране на phenol е заменено най-вече от прилагането на ботулинов токсин (23). Необходими са по-висок клас доказателства, които да подкрепят неговото използване (28).

Phenol – интратекално приложение

Не са идентифицирани рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ефекта на интратекалния phenol върху спастичността при пациенти с множествена склероза. В две серии от случаи са описани резултати по отношение на общото облекчение на спастично повишения мускулен тонус (8, 9) (доказателства от клас IV). В ретроспективно проучване с 40 пациенти, лекувани с интратекален phenol е отчетено подобрение, като е използвана проста скала за оценка и постигнатите цели при рехабилитация (32) (доказателства от клас IV).

Доказателствата в подкрепа на използването на интратекалното приложение на phenol са ограничени и са с много ниско качество. Според някои автори този метод трябва да бъде запазен за пациенти с множествена склероза и тежка спастичност, които имат неоптимален отговор от оралните лекарства и не показват задоволителен ефект след тест с интра-

текално приложение на baclofen (28).

В заключение методическото качество на описаните изследвания е лошо, с малки групи пациенти и кратка продължителност, което ограничава изводите за дългосрочна ефективност на методиките. Наблюдава се и хетерогенност в характеристиките на пациентите и схемите на лечение. Има нужда от големи, мултицентрови, добре структурирани проучвания, които да използват по-добри инструменти за оценка, включващи функционалната способност и качество на живот, за да се потвърдят ефективността и дългосрочните ефекти на инжекционните методики за повлияване на спастично повишения мускулен тонус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Георгиев, Д. Двигателна дейност. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 24-77.
2. Миланов, И., Миланова, А. Лечение и невромодулация с ботулинов токсин. Медицина и Физкултура, София, 2017, 319 стр.
3. Akkaya, T., Unlu, E., Alptekin, A., et al. Neurolytic phenol blockade of the obturator nerve for severe adductor spasticity. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2010, 54, 79-85.
4. Awad, E. A., Phenol block for control of hip flexor and adductor spasticity. *Arch Phys. Med. Rehabil.*, 1972, 53, 554-557.
5. Biering-Sørensen, F., Nielsen, J. B., Klinge, K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord*, 2006, 44, 12, 708-722.
6. Bormann, J. Electrophysiology of Gaba-a and Gaba-b receptor subtypes. *Trends Neurol. Sci.*, 1988, 11, 112-116.
7. Brin, M. F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 6, 146-168.
8. Browne, R.A., Catton, D.V. The use of intrathecal phenol for muscle spasms in multiple sclerosis. A description of two cases. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1975, 22, 208-218.
9. Cain, H.D. Subarachnoid phenol block in the treatment of pain and spasticity. *Paraplegia*, 1965, 3, 152-160.
10. Coffey, R.J., Cahill, D., Steers, W., et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. *J. Neurosurg.*, 1993, 78, 226-232.
11. Coffield, J.A., Considine, R.V., Simpson, L.L. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin, In: *Therapy with Botulinum Toxin*. Jankovic, J., Hallett, M., eds., New York, Marcel Dekker, 1994, 3-13.
12. Comi, G., Solari, A., Leocani, L., Centonze, D., Otero-Romero, S., Amadeo, R., Amato, M. P., et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2020, 27, 3, 445-453.
13. Dario, A., Di Stefano, M.G., Grossi, A., Casagrande, F., Bono, G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol. Scand.*, 2002, 105, 83-87.
14. DasGupta, B.R. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Jankovic, J., Hallett, M., eds., New York, Marcel Dekker, 1994, 15-39.
15. DasGupta, B.R., Tepp, W. Protease activity of botulinum neurotoxin type E and its light chain: cleavage of actin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 190, 470-474.
16. Davidoff, R.A. Antispasticity drugs: mechanism of action. *Ann. Neurol.*, 1985, 17, 107-117.
17. Gelber, D.A., Jeffery, D.R. *Clinical Evaluation and Management of Spasticity*. Humana Press, 2002, 173-186.
18. Haselkorn, J.K., Balsdon, R.C., Fry, W.D., et al. Overview of spasticity management in multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J. Spinal Cord Med.*, 2005, 28, 167-199.
19. Hyman, N., Barnes, M., Bhakta, B., et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: A prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 68, 707-712.
20. Kita, M., Goodkin, D. E. Drugs Used to Treat Spasticity. *Drugs*, 2000, 59, 487-495.
21. Koulousakis, A., Kuchta, J. Intrathecal antispastic drug application with implantable pumps: results of a 10 years follow-up study. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2007, 97, 181-184.
22. Lance, J.W. The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenberg lecture. *Neurology*, 1980, 30, 1303-1313.
23. Lapeyre, E., Kuks, J.B., Meijler, W.J. Spasticity: Revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. *NeuroRehabilitation*, 2010, 27, 193-200.
24. Li, Y., Li, X., Harvey, P.J., Bennett, D.J. Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity. *J. Neurophysiol.*, 2004, 92, 2694-2703.
25. Middel, B., Kuipers-Upmeyer, H., Bouma, J., et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 63, 204-209.
26. Milanov, I.G. Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1992, 85, 305-310.
27. Mills, P.B., Finlayson, H., Sudol, M., O'Connor, R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin. Rehabil.*, 2016, 30, 537-548.
28. Otero-Romero, S., Sastre-Garriga, J., Comi, G., et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult. Scler.*, 2016, 22, 1386-1396.
29. Pathak, M.S., Nguyen, H.T., Graham, H.K., et al. Management of spasticity in adults: Practical application of botulinum toxin. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 42-50.
30. Penn, R.D. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: Seven years of experience. *J. Neurosurg.*, 1992, 77, 236-240.
31. Penn, R.D., Savoy, S.M., Corcos, D., et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 1517-1521.
32. Pinder, C., Bhakta, B., Kodavali, K. Intrathecal phenol: An old treatment revisited. *Disabil. Rehabil.*, 2008, 30, 381-386.
33. Platz, T., Eickhof, C., Nuyens, G., et al. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: A systematic review of the literature. *Disabil. Rehabil.*, 2005, 27, 7-18.
34. Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C., Preiningerova, J., Vollmer, T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2004, 10, 5, 589-595.
35. Sheean, G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit risk assessment. *Drug Saf.*, 2006, 29, 31-48.
36. Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016, 86, 1818-1826.
37. Simpson, D.M., Gracies, J.M., Graham, H.K., Miyasaki, J.M., Naumann, M., Russman, B., Simpson, L.L., So, Y. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 80, 380-385.
38. Simpson, L.L. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 212, 16-21.
39. Simpson, L.L. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*, Simpson, L.L., eds., New York, Academic Press, 1989, 153-178.
40. Snow, B.J., Tsui, J.K., Bhatt, M.H., et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. *Ann. Neurol.*, 1990, 28, 512-515.

41. Van Hemet, J. C. J. A double-blind comparison of baclofen and placebo in patients with spasticity of cerebral origin. In: Spasticity: disordered motor control. Feldman, R.G., Young, R.R., Koella, W.P., Chigaco (IL), Year Book Medical Publishers, 1980.
42. Wissel, J., Ward, A.B., Erztgaard, P., Bensmail, D., Hecht, M.J., Lejeune, T.M., Schnider, P. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity, J. Rehabil. Med., 2009, 41, 13-25.
43. Wood, K.M. The use of phenol as a neurolytic agent: A review. Pain, 1978, 5, 205-229.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Невена Каменова

МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, ул. „д-р Л. Русев“ №1

e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com

Correspondence address:

Nevena Kamenova, MD

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

e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com

СПИНАЛНА ЕПИДУРАЛНА ЛИПОМАТОЗА – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Пекова^{1,3}, В. Тодоров^{1,3}, Н. Калайджиев^{1,3}, Т. Евденкова¹, Н. Горанова¹, А. Атанасов¹, Н. Топалов^{2,3}, О. Ставрева¹,
Ц. Асенов^{1,3}, И. Миланов^{1,3}, Д. Богданова^{1,3}

¹ Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“

³ Медицински университет – София

SPINAL EPIDURAL LIPOMATOSIS – LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

K. Pekova^{1,3}, V. Todorov^{1,3}, N. Kalaydzhiyev^{1,3}, T. Evdenova¹, N. Goranova¹,
A. Atanasov¹, N. Topalov^{2,3}, O. Stavreva¹, Ts. Asenov^{1,3}, I. Milanov^{1,3},
D. Bogdanova^{1,3}

¹ Neurodegenerative and Peripheral Nerve Disorders Clinic, MHATNP St Naum

² Imaging department, MHATNP St Naum

³ Medical university – Sofia

ABSTRACT

Spinal epidural lipomatosis is a rare disease leading to the compression of the dural sac. The clinical manifestation in patients is displayed by a variety of neurological symptoms – from mild radicular complaints to severe neurological deficit with bladder disorders. It occurs as a result of exogenous steroid use or endogenous production of corticosteroids. Various concomitant diseases, such as diabetes mellitus and obesity, contribute to the rapid development of severe stenosis. As a result, adipose tissue gradually begins to form and accumulate in the epidural space, leading to compression of the nerve roots and myelon. Treatment primarily involves reducing or stopping (if possible) concomitant corticosteroid therapy or establishing the cause of the endogenous pathology. A different approach is applied to the individual patient in treatment: symptomatic therapy to control the pain, and in the case of worsening complaints (gait disturbance and bladder disorders) surgery is required to remove the compression.

KEY WORDS: corticosteroids, epidural lipomatosis, pain, radiculopathy, stenosis

РЕЗЮМЕ

Спиналната епидурална липоматоза е рядко срещано заболяване, водещо до компресия на дуралния сак. Клиничната изява при болните се проявява с разнообразна неврологична симптоматика – от леки радикуларни оплаквания до тежък неврологичен дефицит с тазово-резервоарни нарушения.

Проявява се в резултат на екзогенно внасяне или ендогенно производство на кортикостероиди. За бързото развитие на тежка стеноза допринасят различни придружаващи заболявания, като често това е захарният диабет и затлъстяването. В резултат на това постепенно започва да се образува и натрупва мастна тъкан в епидуралното пространство, водещо до притискане на нервните коренчета и миелона. Лечението на първо място включва редукция или спиране (ако това е възможно) на придружаващата кортикостеридна терапия или установяване на причината за ендогенна патология. Спрямо индивидуалния пациент се прилага различен подход при лечение: симптоматична терапия за овладяване на болката, като при влошаване на оплакванията (нарушение на походката и тазово-резервоарни смущения) е необходима хирургична намеса за отстраняване на компресията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: болка, епидурална липоматоза, кортикостероиди, радикулопатия, стеноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Епидуралната липоматоза е рядко срещано заболяване, описано за първи път от Lee и съавт. през 1975 г. при пациент на лечение с кортикостероиди (КС) след трансплантация на бъбрек (8).

Заболяването се характеризира с прекомерно отлагане на епидурална мастна тъкан в гръбначния канал. Постепенно натрупването на мастна тъкан води до компресия на дуралния сак и прилежащите към него гръбначно-мозъчни нерви (3). Най-често се засяга лумбалната област. Оформя се постепенно развиваща се клинична картина на радикуларен синдром с неврологичен дефицит (3).

Целта на тази статия е да се представят данни за етиологията, клиниката и съвременното лечение на това заболяване, поради неговата социална значимост, както и да се представи клиничен случай.

Етиология: Причините водещи до развитие на заболяването са различни (1, 3, 5, 6). Сред тях най-чести са продължителна употреба на кортикостероиди и затлъстяване (Таблица 1).

Таблица 1. Причини, водещи до развитие на заболяването.

• Най-често са симптоматични: при продължително приложение на КС – 55%,
• затлъстяване 25%,
• идиопатичен 17%,
• след гръбначна операция 10%,
• болест на Scheuermann 10%,
• ендегенен синдром на Кушинг 3%,
• хипотирозидизъм,
• аденом на хипофизата,
• трансплантация на органи,
• Болест на Crohn,
• Улцерозен колит,
• нефротичен синдром,
• пролактином на хипофизата
• и други.

Необходим е дълготраен прием (между 5-11 години) на кортикостероиди в средна доза от 30-100 mg (за prednisolone) дневно, за да доведе до клинична изява. Има доказателства, че стероидите могат да увеличат съществуваща вече безсимптомна епидурална мастна тъкан, както и са описани редки случаи на проявяване на заболяването само след няколко месечна употреба (3).

Свръхпродукцията на ендегенни стероиди по същия механизъм води до натрупването на адипозна тъкан в епидуралното пространство (5).

Повишената епидурална мастна тъкан в гръбначния канал се свързва също с метаболитен синдром, като при тези пациенти се наблюдава значително повече висцерални мазнини и има и повишени нива на инсулин, пикочна киселина и феритин. Пациенти с повишен BMI (body mass index) и повишени нива на триглицеридите в по-голям процент биха развили заболяването. При тези пациенти не е необходимо допълнително или продължително прилагане на кортикостероиди за развитие на заболяването (3).

Мета-анализите изчисляват, че приблизително 17% от известните случаи на спиналната епидурална липоматоза са идиопатични (3). Различни проучвания показват, че по-често се засягат мъже, отколкото жени (1).

Съществува класификация на лумбалната спинална епидурална липоматоза, основана на критерии спрямо образите от магнитно-резонансната томография (МРТ) (2).

Клинична картина: Симптомите често са неспецифични и могат да приличат на други дегенеративни състояния на гръбначния стълб, които водят до стеноза на гръбначно-мозъчния канал (4). Пациентите могат да представят комбинация от болка, радикулерни оплаквания, парестезии, миелопатия, синдром на кауда еквина, параплегия. Чест първи симптом е болката. Локализацията и силата ѝ зависи от мястото и количеството на натрупаната мастна тъкан. Постепенно болката може да премине в слабост в долни крайници със затруднена походка. Появяват се и сетивни симптоми. Прогресиращата миелопатия води до тазово-резервоарни нарушения (4).

Диагностични методи: Най-важният метод за доказване на епидуралната липоматоза остава магнитно-резонансната томография (7). Натрупването на мастна тъкан в екстрадуралното пространство се визуализира лесно чрез образно изслед-

ване. Наблюдава се периферно компресиране на дуралния сак, който има формата на „Y“ в аксиална равнина, което е патогномично за лумбалната епидурална липоматоза (фиг. 1). При T1 нативно скениране натрупаната мастна тъкан показва повишен сигнал на интензитет, докато на T2-образите е предимно изоинтензна (7). Нормално може да се наблюдава натрупване на мастна тъкан, но тя е между 3-6 mm. Когато има клинична изява на заболяването, тогава натрупването е в по-голяма степен – между 7 до 15 mm (7).

Електромиографията (ЕМГ) ни позволява да получим данни за степента на увреда на коренчевите нерви в засегнатите зони.



Фигура 1. Периферно компресиране на дуралния сак, който има формата на "Y" в аксиална равнина, което е патогномично за лумбалната епидурална липоматоза.

Лечение: Необходимо е да се прецени спрямо клиничното състояние на пациента и първопричината за развитието на заболяването (ако е известна). То бива консервативно и хирургично. При по-плавно прогресиране на оплакванията се предпочита преустановяване на екзогенния прием на кортикостероиди или редуциране на дозата. Намалването на телото, при възможност в по-голям процент, води до намаляване, дори до изчезване на натрупаната епидурална мастна тъкан (7). Описано е значително клинично подобрене и драстично намаляване на мастната тъкан в областта L5-S1 на МРТ след значителна загуба на тегло за период от 2 години (3). При остро развитие на клиничните симптоми е необходимо хирургично лечение с декомпресия. Много пациенти съобщават за намаляване на болката след ламинектомия (3). Към основното лечение е уместно включване и на симптоматични медикаменти, необходими за облекчаване състоянието на пациента.

Ендегенната синтеза на стероиди може да доведе до покачване на килограмите. Например след резекция на ендокринни туморни лезии, пациентите със спинална липоматоза са имали намаляване на епидуралната мазнина при МРТ изследване и съобщават за облекчение на неврологичните симптоми (4).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъж на 66 години. Постъпва в клиниката за първи път за диагностично уточняване и лечение поради оп-

лаквания от слабост и изтръпване в краката, силно нарушена походка с използване на две помощни средства. С непрекъснатата прогресия на оплакванията от около 2 години. Съобщава за придружаващо заболяване – аутоимунна хемолитична анемия – хетерозиготна бетаталасемия, което наложило лечение с кортикостероиди в продължение на 3 години.

От соматичния статус се установява фациес луната. Неврологичният преглед разкрива следните синдроми – долна вяла парализа – тежка степен, лумбо-сакрален полирадикуларен синдром L3-L5, смутена дълбока сетивност – нарушение на ставно-мускулният и вибрационният усет в долни крайници. Липсват тазово-резервоарни нарушения.

От проведените клинични изследвания се установи анемичен синдром. При опит за лумбална пункция не изтича ликвор – суха пункция!

МРТ показва данни за компресионни фрактури на телата на Th12 и L2 и в лека степен на тялото на L2 вероятно остеопоротични, изразени остеохондрозни изменения и обща дискова протрузия на ниво L4-L5, дорзална епидурална липоматоза с релативна стеноза в целия лумбален сегмент до абсолютна стеноза на гръбначния канал на нива L3-L4, L4-L5 (фиг. 2).



Фигура 2. МРТ гръбначен стълб на пациента Г.С. – сагитално T2 на лумбален сегмент.

Налице са ЕМГ данни за предкоренчева увреда на L5-S1, с последваща аксонна дегенерация на n. tibialis и n. peroneus двустранно. Увредата на периферните нерви най-вероятно се дължи на вторично увреждане в резултат на компресията на коренчетата в стенозиращия спинален канал.

В диференциално диагностичен план, преди налични данни от МРТ изследване, се обсъдиха наличието на спинален тумор, абсцес, хематом. Тук най-важна роля има образната диагностика, в резултат на която може да се постави по-лесно диагнозата – епидурална липоматоза.

Поради тежкото увреждане на долни крайници с почти невъзможна походка, пациентът се насочи към консултация в неврохирургична клиника.

ОБСЪЖДАНЕ

Епидуралната липоматоза е заболяване, макар и не толкова често срещано, което трябва да присъства в диференциално диагностичен план, както при състояния с тежък неврологичен дефицит, така и при пациенти с леки радикуларни оплаквания в лумбалната област. Навременното разпознаване и повлияване на рисковите фактори за възникване на заболяването може да предотврати евентуална тежка инвалидизация и да подобри качеството на живот на пациента. С най-висока диагностична стойност е МРТ диагностика, където при T1 нативно скениране натрупаната мастна тъкан показва повишен сигналнен интензитет. Необходимо е прецизиране на лечението и нуждата от оперативна намеса. Спирането/намаляването на дозата кортикостероиди и редукция на телото са едни от най-важните първи стъпки в успешното лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Khawaja, D., Seex, K., Eslick, G.D. Spinal epidural lipomatosis – a brief review. J Clin Neurosci., 2008, 15, 12, 1323-1326.
2. Borré, D.G., Borré, G.E., Aude, F., Palmieri, G.N. Lumbosacral epidural lipomatosis: MRI grading. European Radiology, 2002, 13, 7, 1709-1721.
3. Kim, K., Mendelis, J., Cho, W. Spinal Epidural Lipomatosis: A Review of Pathogenesis, Characteristics, Clinical Presentation, and Management. Global Spine J., 2019, 9, 6, 658-665.
4. Koch, C.A., Doppman, L., Watson, J.C., Patronas, N.J., Nieman, L.K. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. N Engl J Med., 1999, 341, 18, 1399-1400.
5. Mallard, F., Buni, M., Nolet, P.S., Emary, P., Taylor, J.A., Moammer G. Lumbar spinal epidural lipomatosis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep., 2021, 78, 71-75.
6. Morishita, S., Arai, Y., Yoshii, T., Sakai, K., Hirai, T., Okawa, A. Lumbar epidural lipomatosis is associated with visceral fat and metabolic disorders. Eur Spine J., 2018, 27, 7, 1653-1661.
7. Payer, M., Van Schaybroeck, P., Reverdin, A. et al. Idiopathic symptomatic epidural lipomatosis of the lumbar spine. Acta Neurochir (Wien), 2003, 145, 315-321.
8. Rajput, D., Srivastava, A.K., Kumar, R. Spinal epidural lipomatosis: An unusual cause of relapsing and remitting paraparesis. J Pediatr Neurosci., 2010, 5, 2, 150-152.

Адрес за кореспонденция:

УМБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ №1, София, 1113

Д-р Калина Пекова

Емайл: kalina.pkv@gmail.com

Correspondence address:

MHATNP “St. Naum”

1, Louben Roussev Str., Sofia 1113

Dr. Kalina Pekova

Email: kalina.pkv@gmail.com

РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ ФОРМИ (I част)

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Д. Денева¹, М. Колева¹, Е. Славкова¹, Е. Родопска¹, В. Томов¹, В. Божинова¹, И. Миланов^{2,3}

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

² Катедра по неврология, МУ-София

³ УМБАЛНП „Св. Наум“

EARLY ONSET CEREbellAR ATAXIA – AUTOSOMAL RECESSIVE FORMS (Part I)

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, D. Deneva¹, M. Koleva¹, E. Slavkova¹,
E. Rodopska¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹, I. Milanov^{2,3}

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

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

³ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Autosomal recessive (AR) cerebellar ataxias are a heterogeneous group of rare neurological diseases affecting both the central and peripheral nervous systems. Typical for them is the early onset of clinical symptoms (before 20 years of age). The main clinical manifestation is cerebellar ataxia, in some of the cases combined with involvement of the retina, optic nerves, cerebrum, basal ganglia, brainstem, spinal cord and peripheral nerves. Based on clinical and genetic criteria, four main types of AR ataxias are distinguished – congenital, ataxia, associated with metabolic disorders, degenerative ataxias and ataxias with DNA repair defect. The diagnosis is based on the clinical course, the imaging findings, the results of electrophysiological tests and is confirmed by genetic testing. Although there is no definitive and specific treatment for most AR cerebellar ataxias, early diagnosis is essential given the possibility of prenatal diagnosis and specific drug treatment for ataxia due to coenzyme Q deficiency, vitamin E deficiency and abetalipoproteinemia.

KEY WORDS: autosomal recessive cerebellar ataxia, early cerebellar ataxia, ataxia-telangiectasia

РЕЗИЮМЕ

Автозомно-рецесивните (АР) церебеларни атаксии са хетерогенна група от редки неврологични заболявания, засягащи както централната, така и периферната нервна система. Типично за тях е ранното начало на клиничната симптоматика (преди 20-годишна възраст), а основната клинична проява е церебеларната атаксия, като са възможни съчетания с увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. На базата на клинично-генетични критерии се оформят четири основна групи АР атаксии – конгенитални, метаболитни, дегенеративни атаксии и атаксии с нарушения в ДНК възстановяването. Диагнозата се базира на клиничното протичане, образната находка и резултатите от електрофизиологични изследвания и се потвърждава с генетични изследвания. Въпреки че няма дефинитивно лечение за повечето АР церебеларни атаксии, своевременното поставяне на диагнозата е от особена важност предвид възможността за пренатална диагностика, както и за медикаментозно повлияване на симптоматиката при атаксията, резултат на дефицит на коензим Q и на витамин E, както и на абеталипопротеинемия.

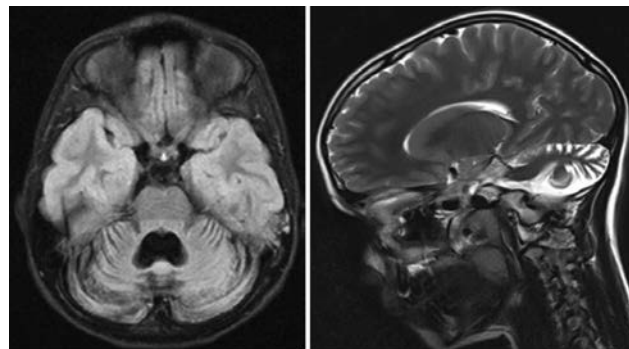
КЛЮЧОВИ ДУМИ: автозомно рецесивни церебеларни атаксии, ранна малкомозъчна атаксия, атаксия-телангиектазия

ВЪВЕДЕНИЕ

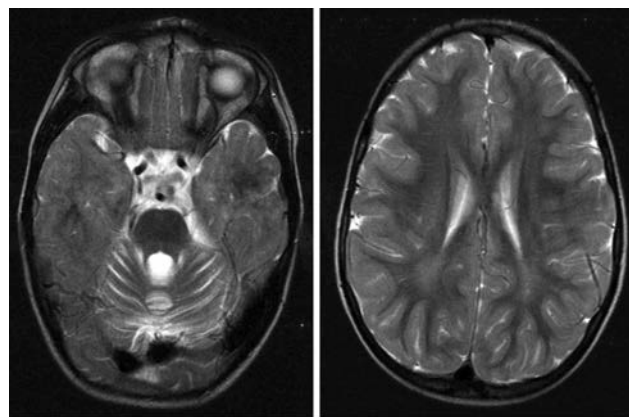
Ранните малкомозъчни атаксии са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция в резултат на изолирана дегенерация на малкия мозък, на неговите аферентни и еферентни пътища (Фиг. 1, Фиг. 2). Основната клинична проява е церебеларната атаксия, но са възможни съчетания с увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии, мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Заболяванията се унаследяват автозомно-доминантно (АД), автозомно-рецесивно (АР) и Х-рецесивно, налице е и майчино унаследяване.

Кратка практическа класификация на церебеларните дегенеративни заболявания въз основа на етиологията, възрастовото начало и начина на предаване разделя церебеларните атаксии на 3 основни групи (4):

1. Автозомно-рецесивни атаксии с ранно начало;
2. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии и



Фиг. 1. МРТ данни за вермисна и малкомозъчна хемисферална атрофия при момиче на 11 години с едногодишна давност на палео- и неocereбеларен синдром и на полиневропатен синдром с електроневрографски данни за периферно-стволова увреда в долни крайници със засягане на сетивни влакна.



Фиг. 2. МРТ данни за малкомозъчна атрофия, засягаща вермиса и малкомозъчните хемисфери, широк 4-ти вентрикул и дискретна хипомиелинизация около задните рога на страничните вентрикули при момче на 4 години с тежък палеocereбеларен синдром, окуломоторна апраксия, пирамидни рефлексни промени и забавено невро-психично развитие.

епизодични атаксии;

3. Спорадични/идиопатични церебеларни атаксии с късно начало.

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ЦЕРЕБЕЛАРНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ

Описват се различни патогенетични механизми, водещи до дегенерация на церебеларните неврони и на аферентните и еферентните пътища на малкия мозък, основни от които са: митохондриална дисфункция и оксидативен стрес, нарушение на функцията на йонни канали, дисрегулация на фосфорилирането, увреждане на ДНК възстановяването и на убиквитин-протеозомните пътища (4).

1) Митохондриалната дисфункция и оксидативният стрес са в основата на атаксията на Friedreich, атаксията с дефицит на витамин Е, някои АД спино-церебеларни атаксии и атаксиите при митохондриални болести. Дефицитът на фратаксин при атаксията на Friedreich води до натрупване на желязо, нарушена функция на митохондриалните дихателни вериги, повишаване на свободните радикали, оксидативен стрес и клетъчна смърт. Мутацията в α -токоферол трансфер протеиновия ген при атаксията с дефицит на витамин Е също причинява митохондриална дисфункция и оксидативен стрес. Митохондриална дисфункция се наблюдава при митохондриална енцефаломиопатия с лактатна ацидоза и инсултноподобни епизоди (MELAS), миоклонична епилепсия с разкъсани червени влакна (MERRF), леберова наследствена оптична невропатия, синдром на Leigh, синдром на Kearns-Sayre, синдром на Pearson, спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q и други.

2) Нарушение на функциите на йонните канали (каналопатии) се наблюдава при някои АД спиноцеребеларна атаксия. Например при спиноцеребеларна атаксия (SCA) тип 6 екстремната CAG повтаряемост в *CaCNA1A* ген, кодиращ α -субединицата на волтаж-зависимите Ca^{2+} канали, води до увреждане на нормалната функция на Ca^{2+} канали, успоредно с натрупването на поли-Q-агрегати в цитоплазмата на невроните. Увреждане на K^{+} канали *KCNA1/Kv1.1* се наблюдава при епизодичната атаксия тип 1, а на *KCNC3/Kv3.3* – при SCA13. Натриева каналопатия вследствие на мутация в *SCN2A* е описана при случаи на неонатални епилепсии с последваща изява на епизодична атаксия.

3) Дисрегулация на фосфорилирането се наблюдава при SCA12 и SCA14 в резултат на нарушаване се функциите на гени, кодиращи мозъчно-специфични субединици на протеините серин/треонин фосфатази, регулиращи фосфорилирането в голям брой клетъчни процеси.

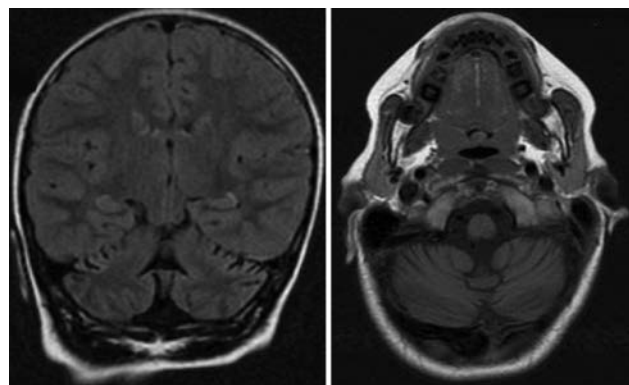
4) Увреждане на ДНК възстановяването е основният патогенетичен механизъм при атаксия-телангиектазия, атаксия-телангиектазия подобен синдром и атаксия с окуломоторна апраксия.

5) Увреждане на убиквитин-протеозомните пътища води до нарушаване на протеиновия клиърънс и протеолитичния капацитет, необходими за поддържане на нормалната клетъчна протеинова хомеостаза.

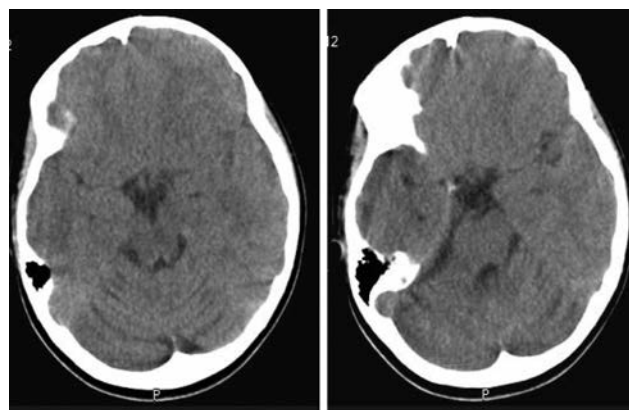
6) Тринуклеотидното свръхмерно повторение (амплификация) е най-честият изяснен генен дефект при церебеларните дегенеративни заболявания. При атаксията на Friedreich се повтаря триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) в ген *FXN* в 9q13. Повторението на триплета цитозин-аденин-гуанин (CAG) е причина за седем от автозомно-доминантните спиноцеребеларни атаксии – SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 и денто-рубро-палидо-уйзиева атрофия.

АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ АТАКСИИ – КЛАСИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ

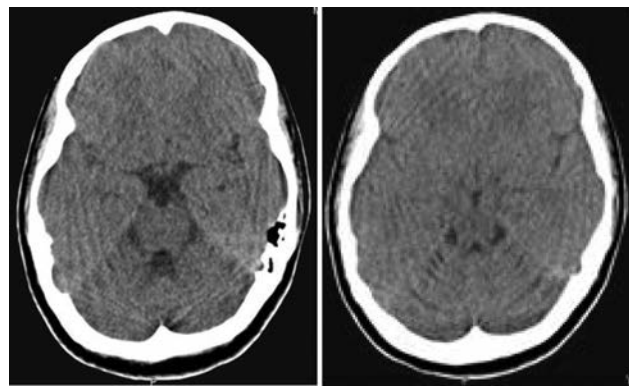
Автозомно-рецесивните атаксии представляват генетично и фенотипно хетерогенна група от редки заболявания, ангажиращи едновременно централната нервна система (ЦНС) (мозъчния ствол, малкия и гръбначния мозък и спиноцеребеларните пътища), периферната нервна система и други органи и системи (Фиг. 3). Типично за тях е ранното начало на атаксията (преди 20-годишна възраст). В тази група се включват конгенитални, метаболитни, дегенеративни атаксии и атаксии с нарушения в ДНК възстановяването (4).



а) МРТ на 7-годишна възраст с данни за церебеларна атрофия и разширен четвърти вентрикул.



б) КТ на 8-годишна възраст – без съществена динамика в образната находка.



в) КТ на 13-годишна възраст – дискретна прогресия в малкомозъчната атрофия; неврологичният статус показва изразен палео- и неocereбеларен синдром при обща мускулна хипотония, пирамиден синдром с положителен рефлекс на Бабински и атактична походка, възможна само с подкрепа.

Фиг. 3. МРТ и КТ при пациент с АР-спиноцеребеларна атаксия.

1) Конгенитални (инфантилни) херeditарни дегенеративни атаксии

Това са непрогресиращи заболявания, характеризиращи се често с церебеларна хипоплазия в съчетание с умствена изостаналост, вродена катаракта, аниридия, абнормни очни движения, спастицитет, микроцефалия и хиперпнея (синдром на Joubert, на Marinesco-Sjogren, на Gillespie) (4, 23, 24). При синдрома на Joubert е налице вродена вермисна хипоплазия, мускулна хипотония, атаксия, епизодична хиперпнея и аритмично дишане, абнормни движения на очите и езика и умствена изостаналост.

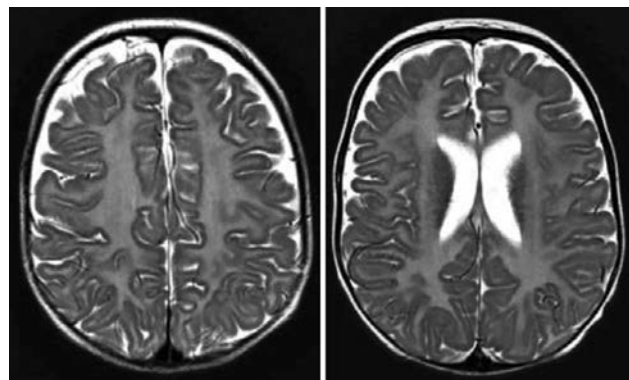
2) Церебеларни дегенеративни атаксии с известен метаболитен дефект

Към тази група спадат интермитентните атаксии при метаболитни заболявания – хиперамониемия, аминокислотурии, пируват-дехидрогеназен дефицит, пируват-карбоксилазен дефицит, синдром на Leigh и прогресивните (неинтермитентни) церебеларни атаксии – беталипопротеинемия, хипобеталипопротеинемия, атаксии при невролипидози (болест на Niemann-Pick C, ганглиозидози и невронална цероидлипофусциноза), при левкодистрофии (метахроматична левкодистрофия, болест на Krabbe) и при левкоенцефалопатии (детска атаксия с централна хипомиелинизация и хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и малък мозък) (1, 2, 3, 4, 12, 18, 23, 26).

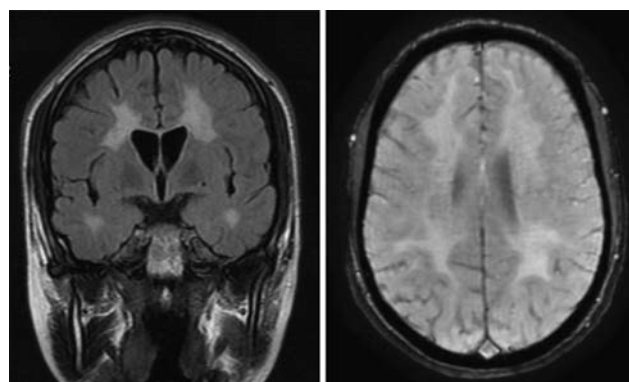
Болестта на Niemann-Pick тип C е рядко невродегенеративно лизозомно заболяване с хетерогенна клинична презентация, дължащо се на мутация в *NPC1* ген (в 95% от случаите) и *NPC2* ген (в 5% от случаите) (12, 21). И при двете мутации се наблюдава абнормно натрупване на холестерол, гликофинголипиди, фосфолипиди и сфингомиелин в лизозомите в слезката, черния дроб и ЦНС. Характерни за заболяването са (13, 21, 23): 1) симптоматика от страна на вътрешните органи – изолирана необяснима спленомегалия, хепатомегалия и спленомегалия, пролонгирана неонатална жълтеница, интерстициална пневмония, нисък HDL холестерол, лекостепенна тромбоцитопения; 2) неврологична симптоматика – вертикална погледна пареза, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, хипотония, катаплексия, епилептични пристъпи, нарушения на съня, забавено невро-психично развитие; 3) психиатрична симптоматика – когнитивен регрес, органична психоза, агресивно поведение. При ранната инфантилна форма на болестта на Niemann-Pick тип C е възможна неонатална холестаза и протрахирана жълтеница, спленомегалия или хепатоспленомегалия, мускулна хипотония и забавено моторно развитие, а при късната инфантилна форма – промени в походката, забавено развитие на речта, изява на катаплексия и епилептични пристъпи, много рядко и периферна невропатия (13). При ювенилната форма се комбинират атаксия, дистония, дизартрия, вертикална погледна парализа, епилептични пристъпи, катаплексия, когнитивни нарушения, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофрено-подобни психози. Болест на Niemann-Pick тип C е доказана при две сестри, проследявани в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, с дебют на заболяването на 10-годишна възраст с промяна на походката, която става нестабилна, с чести залитания. Неврологичният статус при двете сестри показва вертикална погледна пареза, координационен синдром със статична и локомоторна атаксия, двустранен интенционен тремор и дисметрия, налице са данни за пирамиден синдром (живи сухожилни рефлекс и положителни рефлекс на Бабински и Росоломо), както и за се-

тивен синдром с нарушение на дълбоката сетивност. При друг пациент с мутация в *NPC1* ген, диагностициран в Клиниката по нервни болести за деца, заболяването също дебютира с поява на нестабилност при ходене и промяна в говора. Неврологичният статус при момчето показва вертикална погледна пареза, координационен синдром (интенционен тремор, дисметрия, лека локомоторна атаксия, скандиран говор) и пирамиден синдром с хиперрефлексия в горни и долни крайници.

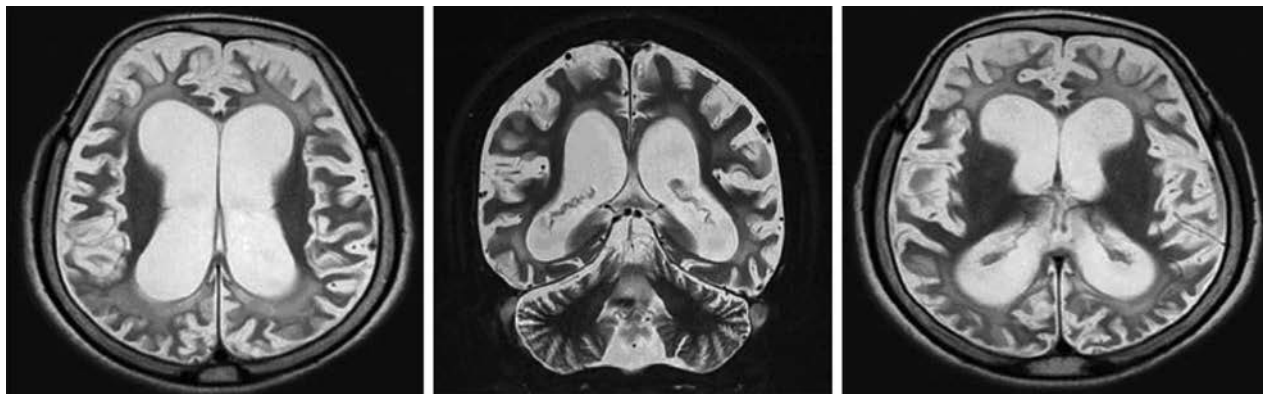
Атаксията може да е първоначална проява или водеща симптоматика при някои форми на левкодистрофия и левкоенцефалопатии (1-3, 23). Болестта на Pelizaeus-Merzbacher се дължи на мутация в *Xq22*, водеща до дефектен синтез на протеолипиден протеин PLP1 в олигодендроцитите, като заболяването е от групата на левкодистрофиите с хипомиелинизация (Фиг. 4) (1, 3, 9, 28). Клинично се характеризира с ранна изява на нистагъм, атаксия, тремор на главата, хореоатетоза, пирамидна симптоматика, оптична атрофия, гърчове и деменция. При метахроматичната левкодистрофия се наблюдава демиелинизация с дегенерация на пирамидните и малкомозъчните пътища и на гръбначния мозък (Фиг. 5) (1, 2). При инфантилната форма на заболяването водещи са пирамидните увреждания и интелектуалният регрес. Възможна е начална хипотония и последващ спастицитет с изразени пирамидни рефлексни промени с положителни рефлекс от групите на Бабински и Росоломо. Обикновено при прогресия на заболя-



Фиг. 4. МРТ данни за дифузна хипомиелинизация при момче на 1 година и 3 месеца с болест на Pelizaeus-Merzbacher, с доказана мутация в *PLP1* ген. При момчето е налице ранен нистагъм, а неврологичният статус показва централна квадрипареза с тежка мускулна хипотония и хиперрефлексия (9).



Фиг. 5. МРТ данни за дифузна демиелинизация при пациентка на 15-годишна възраст с метахроматична левкодистрофия с намалена серумна арилсулфатаза. Дебютът за заболяването е с когнитивен регрес и поведенчески промени, а неврологичният статус показва дискретен пирамиден и координационен синдром с лек интенционен тремор и дисдиадохикинезия.



Фиг. 6. МРТ данни за изразена мозъчна атрофия с хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество при пациент с късна инфантилна цероидлипофусциноза с клиника на прогресираща миоклонична епилепсия, квадрипареза, церебеларен синдром, ретинална дегенерация и деменция (5).

ването се проявяват и полиневропатен синдром, увреждане на зрителните пътища, церебеларен синдром с атаксия, нистагъм, екстрапирамидна дистония и хореоатетоза. При юношите и възрастните първоначални са когнитивните нарушения, поведенческите отклонения и прогресиращата деменция, а квадрипирамидният, церебеларният, екстрапирамидният и полиневропатният синдром са с по-късна изява. При инфантилната форма на болестта на Krabbe дебютът на заболяването е между три и шест месечна възраст с възбудимост, хиперестезия, повръщания, прогресиращ пирамиден синдром с мускулна хипертония (1-3). Наблюдават се и тонични спазми до опистотонус при тактилни стимули, тонично-клонични припадъци, атрофия на зрителните нерви, слепота и нистагъм. Установява се ранен полиневропатен синдром със снижени сухожилни рефлексии и вторична микроцефалия. При късната инфантилна и ювенилната форма ранни прояви са еквиноварусна деформация на стъпалата, прогресираща спастична парализа и церебеларен синдром. По-рядко се наблюдават дистония и амблиопия поради оптична атрофия и подкорова окципитална демиелинизация. Поведенческите и когнитивните нарушения и прогресиращата деменция се развиват след пирамидните увреждания. При част от случаите има терапевтично-резистентни епилептични пристъпи и полиневропатен синдром.

Невроналните цероидлипофусцинози са прогресиращи невродегенеративни заболявания, при които се натрупват автофлуоресцентни гранули от цероид и липофусцин в лизозомите на невроните, което води до загуба на неврони в мозъка и ретината (1, 3, 5-7, 23). Описани са 15 генетично различни заболявания, които според възрастта на дебют на заболяването са: ранна инфантилна форма (болест на Santavuori с дефицит на Palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1), късна инфантилна форма (болест на Jansky-Bielschowsky с дефицит на Tripeptidyl peptidase 1, TPP1), юношеска форма (болест на Batten или болест на Spielmeyer-Vogt-Sjogren) и форма при възрастни (2, 3). Невроналните цероидлипофусцинози се изразяват с комбинация от епилептични пристъпи (основно миоклонични), прогресираща централна квадрипареза, когнитивен регрес, деменция, атаксия, екстрапирамиден синдром, амблиопия и амавроза, глухота, а при възрастните са налице и психиатрични синдроми (Фиг. 6) (1, 7). Най-честа е късната инфантилна цероидлипофусциноза, която започва около 2-годишна възраст с начални епилептични пристъпи (миоклонии, генерализирани тонично-клонични и фокални пристъпи) (1-3). Скоро след тях се изразяват и бързо прогресират атаксия, спастична

квадрипареза, зрителни нарушения до слепота и когнитивен регрес. В Клиниката по нервни болести за деца са диагностицирани пациенти с цероидлипофусцинози – с ранна инфантилна форма (болест на Santavuori с дефицит на Palmitoyl protein thioesterase 1, PPT1) – 2 случая, с късна инфантилна форма (болест на Jansky-Bielschowsky с дефицит на Tripeptidyl peptidase 1, TPP1) – 4 случая (Фиг. 6), както и момче на 5 години с доказана мутация в *CLN6* ген (7). Заболяването при детето дебютира с промяна в походката, която става нестабилна, с чести падания. Неврологичният статус показва пирамиден синдром (хиперрефлексия и патологични рефлексии на Бабински и Росоломо), координационен синдром (интенционен тремор, дисметрия, титубацио, скандиран говор), спастично-атактична походка и когнитивен регрес. При момчето се изразяват епилептични пристъпи с характеристиката на миоклонични при данни от ЕЕГ за генерализирана пароксизмална активност от комплекси острие/бавна вълна при някои от честотите на фотостимулация.

Атаксията е синдром при редица митохондриални болести с мултисистемно засягане – синдром на Kearns-Sayre, синдром на митохондриална рецесивна атаксия, AP хронично прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром, синдром на Alpers, миоклонична епилепсия, миопатия и сензорна атаксия, спиноцеребеларна атаксия с дефицит на коензим Q (CoQ), синдром на Leigh, АД оптична атрофия и глухота, MELAS, MERRF, лебедова наследствена оптична невропатия (4, 23). Церебеларната атаксия е най-честата клинична проява при дефицит на CoQ, като при част от пациентите се изразява в съчетание с невропатия, епилептични пристъпи, умствена изостаналост, мускулна слабост и хипогонадизъм (15, 19, 29).

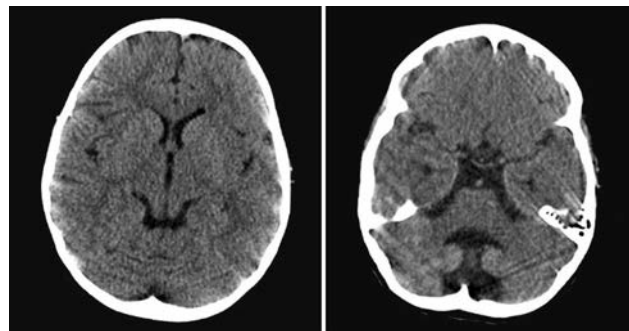
3) Церебеларни атаксии, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване

В тази група се включват атаксия-телангиектазия, атаксия-телангиектазия-подобен синдром, атаксия с окуломоторна апраксия I-IV тип (4, 23, 27).

Атаксия-телангиектазия (синдром на Louis-Bar) се дължи на мутации в *ATM* ген в 11 хромозома, водещи до дефицит на серин-треонин протеинкиназа, което причинява дефектно ДНК възстановяване (4, 11, 22, 27). Заболяването протича с прогресираща малкомозъчна атаксия, хореоатетоза, окуломоторна апраксия, мускулна хипотония, отслабени сухожилни рефлексии, телангиектазии по конюнктивите и кожата (10, 22, 27). Първоначално се изразяват статична и локомоторна атаксия, а впоследствие, обикновено след 5-годишна възраст, се

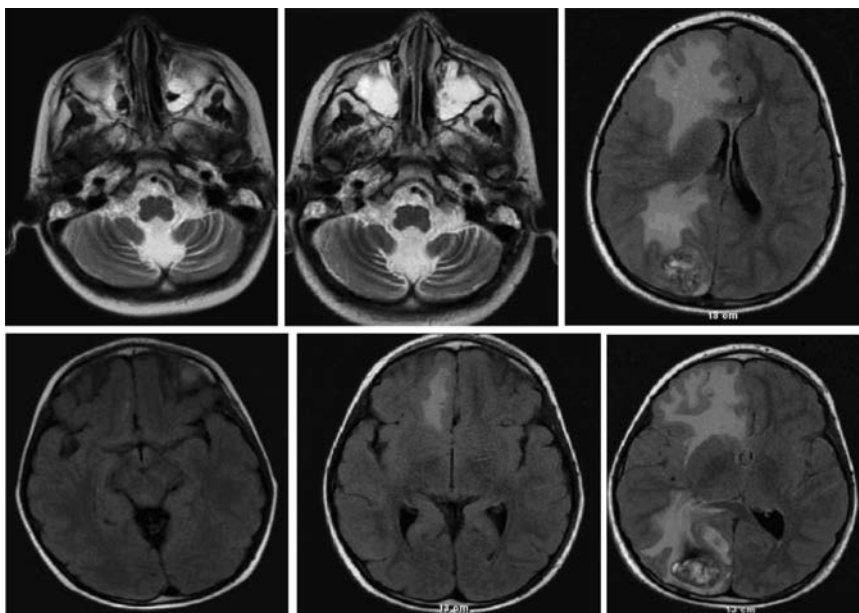
наблюдават интенционен тремор, дисметрия и дисдиадохикинезия (10, 11). Въпреки че церебеларната атаксия е най-честият първоначален симптом при малките деца, при по-късна възраст на изява на заболяването е възможен дебют и с екстрапирамидна симптоматика (16, 22). В 10% от случаите заболяването може да дебютира с хореоатетоза, поради което атаксия-телангиектазия трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен план при изява на хорея в детска възраст, особено ако е налице и дистония (16). Вероятността за първоначална изява на дистония нараства с възрастта на дебют на заболяването, като в тези случаи обикновено дистонията е цервикална или аксиална, по-рядко обхваща крайниците. Възможна е и друга екстрапирамидна симптоматика – изява на миоклонус или тремор (кинетичен, постурален, тремор в покой) (16). Паркинсонизмът е чест при атаксия-телангиектазия, не е описан като първоначална изява, но се проявява при прогресия на заболяването с клиника на брадикинезия, хипомимия и промяна в позата и походката (10). Средната възраст на поява на телангиектазии е 6 години, като варира от раждането до 15-годишна възраст (10, 16, 22). Телангиектазиите могат обаче и да са слабо изразени или да липсват, което забавя диагнозата. Окуломоторна апраксия се наблюдава рядко в началото на заболяването. Аксонална сензомоторна невропатия обикновено се проявява през второто десетилетие, като се манифестира с арефлексия, *pes cavus* и развитие на контрактури (30). Характерни за атаксия-телангиектазия са нарушен клетъчен имунитет, IgA и IgE дефицит, повишено ниво на алфа-фетопротеин и карциноембрионален антиген (4). Налице е повишен риск за инсулинозависим захарен диабет, лимфоретикуларни неоплазми (левкемии и В-клетъчни лимфоми) и други тумори (8). Атаксия-телангиектазия е диагностицирана при 13 деца в Клиниката по нервни болести за деца в периода от 2000 до 2020 година. Типичните за синдрома конюнктивални телангиектазии са налице при всички пациенти. Церебеларна атаксия е описана при всички деца, като се проявява в началото на заболяването или при неговата прогресия. Образните изследвания показват малкомозъчна атрофия (вермисна и хемисфериална) и широк IV-ти

вентрикул. При един от пациентите е доказан неходжкинов лимфом (Фиг. 7) (8), а едно от децата е с остра левкоза (Фиг. 8).



Фиг. 7. КТ при момиче на 5-годишна възраст с атаксия-телангиектазия и мутация в АТМ ген – данни за малкомозъчна и понтинна атрофия. Неврологичният статус показва пелеоцеребеларен синдром с титубация, статична и локомоторна атаксия и дизартричен говор. На 3-годишна възраст момичето е диагностицирано с неходжкинов лимфом (8).

При атаксия с окуломоторна апраксия тип I е налице мутация в ген *APTX* в 9p13, причиняваща дефектен синтез в протеина апраксин (4, 11, 25). Заболяването е с ранно начало, с дебют на симптоматиката обикновено в първото десетилетие, а клиничната картина включва прогресираща церебеларна атаксия, дизартрия, дисметрия, окуломоторна апраксия в съчетание с хипоалбуминемия и хиперхолестеролемия. Атаксията обикновено не е единственото двигателно нарушение, често се наблюдава хиперкинетичен синдром с изява на хореоатетоза и дистония. Хорея се описва при 40-80% от случаите в началото на заболяването, често при по-ранна възраст на дебют. Дистонията обикновено се изявява при прогресия на заболяването в около 25-50% от случаите. При повечето пациенти се развива и аксонална сензомоторна невропатия, водеща до дистална амиотрофия. При атаксия с окуломоторна апраксия тип II генетичният дефект води до дефектен синтез



Фиг. 8. МРТ в динамика при пациент с атаксия-телангиектазия – данни за малкомозъчна атрофия в началните стадии на заболяването и развитие на остра левкоза с мозъчен тумор при прогресия.

на протеина санатаксин (11, 14). Първите симптоми се изявяват в детско-юношеска възраст, като заболяването протича с атаксия, окуломоторна апраксия, повишени стойности на серумна креатинкиназа, гама-глобулини и алфа-фетопротеин (4). В 90% от случаите се наблюдава аксонална сензомоторна невропатия, по-рядко се описват тремор, хорея, дистония и пирамидни белези. При атаксия с окуломоторна апраксия тип IV е налице мутация в *PNKR*. Заболяването често дебютира с дистония, последвана от атаксия или окуломоторна апраксия, при всички пациенти е налице полиневропатия с ранна генерализирана арефлексия, дистална мускулна слабост и атрофии, често се наблюдава и когнитивен дефицит (14). Характерно за този тип е изразеният екстрапирамиден синдром с хорея и дистония, като заболяването е с по-бърза прогресия спрямо тази при атаксия с окуломоторна апраксия тип II. Атаксията с окуломоторна апраксия тип III се дължи на мутации в ген *PIK3R5*, заболяването протича с церебеларна атаксия и атрофия, окуломоторна апраксия и умерено изразена аксонална полиневропатия (11, 14).

Към групата на церебеларните атаксии, асоциирани с дефектно ДНК възстановяване, се включват и други, по-редки синдроми, като *xeroderma pigmentosum* и синдромът на Cockayne (4). Синдромът на Cockayne е автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в гени *ERCC6* и *ERCC8* (17, 21). Известни са 3 типа на заболяването: тип 1, класически тип, при който симптоматиката е с начало в ранна детска възраст, обикновено след едногодишна възраст; тип 2, който обхваща случаите с най-тежка клинична презентация, с начало след раждането; тип 3, при който са налице по-лека симптоматика и по-късно начало (21). Типичната фенотипна изява при синдрома на Cockayne включва кахетичен дварфизъм, загуба на подкожна мастна тъка и набръчкана кожа, някои пациенти са силно чувствителни на слънчева светлина (21). Характерни са сензоневрална глухота, когнитивни нарушения, очна симптоматика поради ретинална дегенерация, катаракта, ксерофталмия, корнеални язви. От страна на нервната система най-тежко е малкомозъчното засягане, следвано от засягане на базалните ганглии и таламуса. Описано е засягане на предните рога на гръбначния мозък и *funiculus posterior*, свързано с развитието на невропатия, водеща до хипо/арефлексия, локомоторна атаксия, мускулни хипотрофии и тазово-резервоарни нарушения. Поради прогресиращата дегенерация на миелина в ЦНС се наблюдава картина на левкодистрофия, а загубата на миелин, както и коровата атрофия са причина за прогресираща микроцефалия, която е един от водещите белези на заболяването (17). Наличието на калцификати в базалните ганглии, *nucleus dentatus* и подкоровото бяло мозъчно вещество е патогномоничен белег (17). Церебеларната симптоматика с изява на тежка атаксия и тремор може да е водеща в клиничната картина. Засегнати са и други органи – често се описват гастро-езофагеална рефлуксна болест и бъбречна недостатъчност, налице е изразена атеросклероза, включително с ранно засягане на лептоменингеалните съдове, честа е и артериалната хипертония (21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автозомно-рецесивните церебеларни атаксии са хетерогенна група от редки неврологични заболявания с ранно начало на клиничната симптоматика, която включва церебеларна атаксия, както и симптоматика в резултат на увреждане на ретината, зрителните нерви, главния мозък, базалните ганглии,

мозъчния ствол, гръбначния мозък и периферните нерви. Въпреки че няма дефинитивно лечение за повечето AP церебеларни атаксии, своевременното поставяне на диагностиката е от особена важност предвид възможността за пренатална диагностика и медикаментозно повлияване на симптоматиката при атаксията, резултат на дефицит на коензим Q и витамин E, както и на абеталипопротеинемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Стено, Варна, 2021, 1015-1032.
2. Божинова, В., Тодоров, Т., Тодорова, А., Миланов, И., Иванов, И. За диференциалната диагноза на левкодистрофиите с ранно начало с представяне на клинични случаи. Педиатрия, 2019, 59, 2, 51-58.
3. Божинова, В., Миланов, И., Тодорова, А., Тодоров, Т., Топалов, Н. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии – актуална класификация, диагностициране и лечение. Българска неврология, 2020, 21, 2, 44-51.
4. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Стено, Варна, 2021, 1032-1052.
5. Димова, П., Божинова, В. Невронална цериодлипофусциноза: първите два случая в България с потвърдена диагноза. Педиатрия 2006, 46, 3, 27-31.
6. Димова, П., Божинова, В., Лукач, З. Невронални цериодлипофусцинози в детска възраст: не толкова редки, но трудно разпознавани в България. Българска неврология, 2007, 7, 5, 225-230.
7. Колева, М., Божинова, В., Иванова, Н., Михова, К., Кънева, Р., Търнев, И. Генетично верифициран случай на неврнална цериодлипофусциноза с нова мутация в *CLN6* гена. Българска неврология, 2019, 20, 1, 25-29.
8. Колева, М., Божинова, В., Савов, А. Случай на Атаксия-телангиектазия у 5-годишно момиче с не-Ходжкинов лимфом. Педиатрия, 2017, 57, 1, 54-57.
9. Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Тодорова, А., Миланов, И. Болест на Pelizaeus Merzbacher – клинично и генетично верифициран случай. Българска неврология, 2019, 20, 1, 25-29.
10. Amirifar, P., Ranjouri, M., Yazdani, R., Abolhassani, H., Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019, 30, 3, 277-288.
11. Beaudin, M., Dupré, N. Autosomal Recessive Ataxias. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p. 545-552.
12. Boenzi, S., Dardis, A., Russo, P. et al. Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci*, 2019, 68, 266-267.
13. Burlina, A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features. *J Neurol*, 2014, 261, Suppl 2, 525-527.
14. Choudry, T., Hilton-Jones, D., Lennox, G., Houlden, H. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: an evolving axonal neuropathy. *Practical Neurology*, 2017, 1-5.
15. Cotta, A., Alston, C., Baptista-Junior, S. et al. Early-onset coenzyme Q10 deficiency associated with ataxia and respiratory chain dysfunction due to novel pathogenic COQ8A variants, including a large intragenic deletion. *JIMD Rep*, 2020, 54, 1, 45-53.
16. Demuth, I., Dutranoy, V., Marques, W. New mutations in the ATM gene and Clinical data of 25 AT-Patients. *Neurogenetics*, 2011, 12, 4, 273-282.
17. Donzuso, G., Mostile, G., Nicoletti, A., Zappia, M. Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): related conditions and clinical features. *Neurol Sci*, 2019, 40, 11, 2251-2263.
18. Finsterer, J. Linked Ataxias. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer,

- 2016, p. 553-560.
19. Galosi, S., Barca, E., Carrozzo, R. et al. Dystonia-Ataxia with early handwriting deterioration in COQ8A mutation carriers: A case series and literature review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68, 8-16.
 20. Geberhiwot, T., Moro, A., Dardis, A. et al. International Niemann-Pick Disease Registry (INPDR). Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13, 1, 50.
 21. Karikkineth, A., Scheibye-Knudsen, M., Fivenson, E. et al. Cockayne syndrome: Clinical features, model systems and pathways. *Ageing Res Rev*, 2017, 33, 3-17.
 22. Levy, A., Lang, A. Ataxia-telangiectasia: A review of movement disorders, clinical features, and genotype correlations. *Mov Disord*, 2018, 33, 8, 1238-1247.
 23. Menkes, J. Heredodegenerative diseases. In: *Child Neurology* 7th ed., Eds Menkes, J., Sarnat, H., Maria, B. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 163-226.
 24. Palau, F., Arpa, J. Differential Diagnosis of Cerebellar Ataxias on the Basis of the Age at Onset In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p.523-230.
 25. Pedros, J., Vale, T., da Costa, S., Santos, M., Alonso, I., Barsotini, O. Complex Movement Disorders in Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 1: Beyond the Cerebellar Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2020, 10, 39, 1-3.
 26. Poretti, A., Boltshauser, E. Overview of Ataxias in Children. In: *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, p. 531-538.
 27. Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M., McGrath-Morrow, S., Crawford, T., Lederman, H. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11, 1, 159.
 28. Sumida, K., Inoue, K., Takanashi, J. et al. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus-Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev*, 2016, 38, 6, 571-580.
 29. Träschütz, A., Schirinzi, T., Laugwitz, L. et al. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multi-center Study of 59 Patients. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 251-263.
 30. van Os, N., van Deuren, M., Weemaes, C. et al. Classic ataxia-telangiectasia: the phenotype of long-term survivors. *J Neurol*, 2020, 267, 3, 830-837.

Адрес за кореспонденция:

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:

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

РАННИ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ – АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ И АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ ФОРМИ (II част)

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Д. Денева¹, М. Колева¹, Е. Славкова¹, Е. Родопска¹, В. Томов¹, В. Божинова¹, И. Миланов^{2,3}

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

² Катедра по неврология, МУ-София

³ УМБАЛНП „Св. Наум“

EARLY ONSET CEREbellar ATAXIA – AUTOSOMAL-RECESSIVE AND AUTOSOMALDOMINANT FORMS (Part II)

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, D. Deneva¹, M. Koleva¹, E. Slavkova¹,
E. Rodopska¹, V. Tomov¹, V. Bojinova¹, I. Milanov^{2,3}

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

² Department of Neurology, Medical University-Sofia

³ UMHATNP „St. Naum“

ABSTRACT

Early cerebellar ataxias (autosomal recessive and autosomal dominant) are a heterogeneous group of neurodegenerative diseases, characterized by cerebellar dysfunction. Autosomal recessive (AR) cerebellar degenerative ataxias with early onset are the most common AR ataxias in childhood. Friedrich's ataxia is a complex, multisystem disease caused by a GAA triplet repeat expansion in the *FXN* gene. As a result a deficiency of frataxin occurs, leading to a disturbance in mitochondrial iron homeostasis and an increase in oxidative stress. Degenerative changes occur in the cells of the spinal cord and cerebellum, to a lesser extent in the

cerebral cortex, as well as in the heart and skeletal muscle cells, liver and pancreas. Initial symptoms include progressive spinocerebellar ataxia, hypo- to areflexia for the knee and Achilles reflexes, and a positive Babinski sign. With progression other symptoms of the central and peripheral nervous system are added, cardiomyopathy, scoliosis and pes cavus develop and an impaired glucose tolerance is observed. The differential diagnosis of cerebellar degenerative diseases in childhood includes malformations in the development of the cerebellum and posterior cranial fossa, persistent neuroinfections with subacute course, neurolipidosis and leukodystrophy. To date, there is no effective treatment for cerebellar degenerative diseases. Gene therapy in Friedrich's ataxia is studied, attempts are being made to influence the course of the disease using iron chelators, antioxidants, modulators of the inflammatory process. Autosomal dominant ataxias occur less often in childhood. They are a heterogeneous group of diseases that presents only with cerebellar ataxia or in combination with symptoms due to damage of the basal ganglia, cerebral cortex, optic nerves, ponto-medullary system, spinal tract and peripheral nervous system.

KEY WORDS: Friedrich ataxia, autosomal dominant cerebellar ataxias

РЕЗЮМЕ

Ранните малкомозъчни атаксии (автозомно-рецесивни и автозомно-доминантни) са хетерогенна група от невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с церебеларна дисфункция. Автозомно-рецесивните (АР) церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало са най-честата АР атаксия в детска възраст. Атаксията на Friedreich е комплексно, мултисистемно заболяване, което се дължи на експанзия на гуанин-аденин-аденин повтори в ген *FXN*. В резултат на това възниква дефицит на фратаксин, което води до нарушение в митохондриалната хомеостаза на желязото и увеличение на оксидативния стрес. Възникват дегенеративни промени в клетките на гръбначния и малкия мозък, в по-слаба степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса. Първоначалните симптоми включват прогресираща спино-церебеларна атаксия, хипо- до арефлексия за коленните и ахилевите рефлекс и положителен рефлекс на Бабински. При прогресия се наблюдават и други симптоми от страна на централната и периферна нервна система, развива се кардиомиопатия, сколиозата и *pes cavus*, налице е нарушен глюкозен толеранс. Диференциалната диагноза на церебеларните дегенеративни заболявания в детска възраст включва заболявания като малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка, персистиращи невроинфекции с подостро протичане, невролипидози и левкодистрофии. До настоящия момент няма ефективно лечение за церебеларните дегенеративни заболявания, при атаксията на Friedreich се провеждат изследвания за разработване на генна терапия, правят се опити за повлияване на хода на заболяването с използване на хелатори на желязото, антиоксиданти, модулатори на възпалителния процес. Значително по-редки в детска възраст са автозомно-доминантните атаксии, които са хетерогенна група заболявания, протичащи с клиника единствено на церебеларна атаксия или в съчетание с увреди на базалните ганглии, мозъчната кора, зрителните нерви, понто-медуларната система, спиналните пътища и периферните нерви.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: атаксия на Friedreich, автозомно доминантни церебеларни атаксии

ВЪВЕДЕНИЕ

Автозомно-рецесивните (АР) церебеларни дегенеративни атаксии с ранно начало са най-честата АР атаксия в детска възраст. В тази група се включват церебеларните дегенеративни атаксии с хипо- или арефлексия (атаксия на Friedreich), церебеларните атаксии с ранно начало, със запазени или повишени рефлекс и церебеларните дегенеративни атаксии с миоклонус епилепсия (синдром на Ramsay Hunt) (2, 11, 12, 14, 15). Автозомно-доминантните (АД) атаксии са хетерогенна група заболявания, които протичат с клиника единствено на церебеларна атаксия или в съчетание с увреждане на базалните ганглии, мозъчната кора, зрителните нерви, понто-медуларната система, спиналните пътища и периферните нерви (2, 11, 14). Въпреки че преобладаващата част от тях започват след 20-годишна възраст, е възможен дебют в детска и в юношеска възраст.

АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ ЦЕРЕБЕЛАРНИ ДЕГЕНЕРАТИВНИ АТАКСИИ С РАННО НАЧАЛО

1) Церебеларни дегенеративни атаксии с хипо- или арефлексия

Атаксията на Friedreich е най-честата АР херeditарна

атаксия, съставлява 50% от всички случаи на атаксия и около 75% от случаите на атаксия с начало преди 25-годишна възраст (2, 12, 16). Дължи се на мутация в ген *FXN*, отговорен за синтеза на протеина фратаксин (16). При 98% от случаите мутацията е повторение на триплета гуанин-аденин-аденин (GAA) между 800 и 1000 пъти в първия интрон на гена. Нормално повторението на триплета е от 7 до 22 пъти, а фенотипно заболяването се проявява при повторение над 90 пъти (4). В резултат на мутацията се синтезира недостатъчно количество на фратаксин в клетките на гръбначния и малкия мозък, в по-малка степен в мозъчната кора, както и в сърдечните и скелетните мускулни клетки, черния дроб и панкреаса (2, 7, 9, 10). По-големият брой повторения на триплета GAA води до по-значителен дефицит на фратаксин, по-ранно начало на заболяването и по-тежка клинична картина, включително до развитие на кардиомиопатия и захарен диабет (4). Фратаксинът е необходим за регулация на синтеза на аденозинтрифосфат и за хомеостазата на желязото, като участва в синтеза на желязно-серни комплекси и биосинтеза на хем, както и в детоксикацията на реактивни свободни радикали чрез активация на глутатион-пероксидазата и предотвратява окислителното фосфолиране (4, 7, 9, 10, 16). При дефицит на фратаксин в митохондриите се натрупва свободно желязо, нарушава се функцията на дихателните вериги, повишават се нивата на свободните радикали и възникват оксидативен стрес и клетъчна смърт (15, 16). Установява се дегенерация и глиоза във *funiculus posterior*, по-изразена във *fasciculus gracilis*, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури (2, 4, 9, 16). Дегенеративни промени настъпват в големите неврони в спиналните ганглии, в клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, в *nucleus dentatus* и в ядрата на VIII, X и XII краниален нерв, засегнати са и клетките на малкомозъчната кора (16). Дегенерацията на *funiculus posterior* корелира със загубата на проприорецепция и със сензорната атаксия, докато загубата на сензорните ганглии е свързана с хипо- и арефлексията (16). Церебеларна атаксия настъпва в резултат на дегенеративните промени в латералните и вентралните спиноцеребеларни пътища, денто-рубралните пътища, вермиса, *nucleus dentatus* и колоната на Clarke. Дегенеративни изменения, обхващащи VII, X, XII краниален нерв, довеждат до лицева слабост, промяна в говора и дисфагия (16). В периферните нерви се установява дегенерация на дебеломиелинизираните неврини влакна. В сърдечния мускул мускулните влакна се заменят от макрофаги и фибробласти, водещи до възпаление и интерстициална фиброза (7, 8). Засегнатите кардиомиоцити са с хиперхроматични ядра и вакуолизация, а цитоплазмата изглежда гранулирана поради отлагане на липофусцин, като тези промени стоят в основата на развитие на хипертрофична кардиомиопатия.

Атаксията на Friedreich дебютира обикновено преди 20-годишна възраст (най-често между 8 и 15 год.). Клиничната изява включва основни, второстепенни и третостепенни симптоми.

Основните симптоми са (2, 6, 10, 12):

- Прогресираща спино-церебеларна атаксия с начална промяна на походката поради дегенерация на клетки в спиналните ганглии, задните коренчета, задните стълбове и спино-церебеларните пътища и с положителен симптом на Romberg. Най-често атаксията е симетрична и бавно прогресираща, но е възможна асиметрична изява в началото или остро развитие след фебрилно заболяване. Атаксията в горните крайниците с интенционен и

акционен тремор се изявява при прогресия на заболяването, години след засягането на долните крайници;

- Хипо- до арефлексия за коленните и ахилевите рефлекс;
- Положителен рефлекс на Бабински.

Второстепенните симптоми се появяват по-късно във времето, обикновено след 5-10-годишна еволюция на заболяването. Развиват се дизартрия със скандиран говор, пирамидна симптоматика в краката, арефлексия в ръцете и дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката (2, 6). Сколиозата, поради спинален мускулен дисбаланс, прогресира и влошава кардио-пулмоналния статус на болните.

Третостепенните симптоми се наблюдават при по-малко от 50% от болните (2, 6). Налице е нистагъм, най-често хоризонтален и много по-рядко вертикален и ротаторен. Диагностицират се оптична атрофия и сензоневронална глухота. Полиневропатията се характеризира с дистална слабост и амиотрофия, нарушен усет за болка, температура и дискриминация. Мускулният тонус е намален или нормален. Походката е от церебеларен и полиневритен тип. Тазово-резервоарните нарушения поради автономна сфинктерна дисфункция протичат с императивни позиви за уриниране, ретенция и вторична инконтиненция. Наблюдават се мускулни спазми и крампи, особено през нощта. Характерна е деформацията на стъпалата от типа на *pes cavus* или *pes equinovarus* с поява на Фридрихово стъпало с висок свод, палец „чукче“ и флексия на пръстите. Захарен диабет има при 10% от болните, а при други 10% е налице нарушен глюкозен толеранс. Сколиозата и *pes cavus* в някои случаи предшестваат неврологичните синдроми, в други случаи се развиват 5-10 години след началото на заболяването. Основните усложнения от страна на сърцето са развитие на миокардити, миокардна фиброза, кардиомегалия, дилатативна или хипертрофична кардиомиопатия, водещи до сърдечна недостатъчност и ритъмни нарушения (6, 8). Кардиомиопатията се диагностицира ехокардиографски и може да е относително ранен белег. Прогресира във времето и най-често е причина за летален изход. Пациентите се оплакват от лесна уморямост, слабост и повишена сънливост, възможна е прогрессираща загуба на зрението.

Електронеурографията разкрива белези на аксонална сензивна невропатия (2, 16). В компютърната томография (КТ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) се визуализира атрофия на гръбначния мозък, а при прогресия на заболяването се наблюдават и атрофични церебеларни промени в областта на вермис и малкомозъчните хемисфери (16). Зрителните евокирани потенциали при 2/3 от пациентите са абнормни, със снижена скорост, амплитуда и забавена латентност. В случаите на сърдечна патология с ЕКГ се установяват аритмии, промени в реполяризацията (негативни Т вълни, S-T депресия), а ехокардиографията е с белези на вентрикулна хипертрофия.

Диференциалната диагноза на атаксията на Friedreich включва АД форми на спиноцеребеларни атаксии (SCA), при които е налице ранно начало на атаксия, офталмоплегия, загуба на слуха, аксонална невропатия, епилепсия, окуломоторна атаксия, хореоатетоза, дистонии, болест на Charcot-Marie-Tooth, абеталипопротеинемия, атаксия при дефицит на витамин Е, болест на Strumpell, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, спинален дизрафизъм (диастематомиелия, дипломелия), спинален тумор, авитаминоза В12, епизодични атаксии, атаксия телеангиектазия и болест на Refsum (2, 5, 12, 16). Лечението е симптоматично при кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност (16). Ортопедично лечение се прилага при кифосколиоза и деформации на стъ-

палата. До настоящия момент няма ефективно лечение за атаксията на Friedreich, провеждат се изследвания за разработване на генна терапия, правят се опити за повлияване на хода на заболяването с използване на хелатори на желязото, антиоксиданти и модулатори на възпалителния процес (6, 7, 15, 16). Заболяването е бавно прогрессиращо, а инвалидизация настъпва около 15 г. след началото (между 3 и 44 години). Пролетяването на пациентите изисква мултидисциплинарен подход с регулярни консултации с невролог, кардиолог, офталмолог, отоларинголог, психиатър, психолог и ортопед (11).

При пациентка на 14 години, диагностицирана с атаксия на Friedreich в Клиниката по нервни болести за деца, УМ-БАЛНП „Св. Наум“, заболяването дебютира на 12-годишна възраст с влошаване в походката, която става нестабилна, с чести залитания. Неврологичният статус при момичето показва хипорефлексия в горни крайници и липса на сухожилни рефлекс в долни крайници, нарушен двумерно-пространствен усет и снижен вибрационен усет в четирите крайника, координационен синдром с дисметрия при затворени очи, дидадохокинезия, положителен симптом на Ромберг и атактична походка. Момичето е със сколиоза и *pes cavus*. Електронеурографското изследване показва периферно-стволово увреждане на долните и горните крайници със засягане на сетивни влакна от типа на аксона дегенерация. Генетичното изследване доказва наличие на многократна експанзия на GAA повтори в ген *FHN*, което потвърждава диагнозата болест на Friedreich. Заболяването при друга пациентка, диагностицирана в Клиниката по нервни болести за деца, дебютира в ранна детска възраст с треперене на ръцете при целенасочени движения и постепенно влошаване в походката със залитане при резки движения. Неврологичният статус на 10-годишна възраст е с данни за церебеларен синдром със статична и локомоторна атаксия, титубацио и интенционен тремор, с наличие на рефлекс на Бабински, запазени сухожилни рефлекс и снижен вибрационен и двумерно-пространствен усет в долни крайници. На 13-годишна възраст се наблюдава влошаване в панцеребеларния синдром, походката при момичето е възможна само с помощно средство, сухожилните рефлекс в горните и долните крайници са отслабени, отчита се прогрессираща сколиоза при наличие и на фридрихови стъпала. МРТ е без сигурни данни за атрофия на малкия мозък. Електронеурографията показва периферно-стволово увреждане на долните крайници, със засягане на сетивни влакна от типа на аксона дегенерация. Генетичното изследване потвърждава болестта на Friedreich – налице е многократна експанзия на GAA повтори във *FHN* ген. При друга пациентка заболяването дебютира на 9-годишна възраст, а диагнозата е поставена на 13-годишна възраст при хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца. При прогресия на заболяването, на 31-годишна възраст, пациентката е с тежък панцеребеларен синдром (атаксия, интенционен тремор и дисметрия в четирите крайника, дизартричен говор), задностълбов синдром (грубо нарушен двумерно-пространствен усет) и полиневропатен синдром (арефлексия в четирите крайника, дистална хиперпатия в долни крайници), положителен рефлекс на Бабински в долни крайници и сколиоза. От 21-годишна възраст пациентката се предвижда с инвалидна количка, а от 28-годишна възраст не може да стои изправена. Ехокардиографското изследване показва наличие на кардиомиопатия, като при момичето е налице постоянно предсърдно мъждене. МРТ на главен мозък не показва данни за малкомозъчна атрофия, рентгенографията на гръбначен стълб е с данни за значителна дясноконвексна сколиоза. Заболяването е генетично потвърдено с установена характерна мутация в

интрон 1 на фратаксиновия ген и многократно увеличени три-нуклеотидни повтори GAA.

2) Автозомно-рецесивни церебеларни дегенеративни атаксии със запазени или повишени рефлексии и ранно начало

Това са хетерогенна група заболявания, които се различават от Фридрайховата атаксия по запазените или оживените сухожилни рефлексии, липсата на кардиомиопатия, кифосколиоза и захарен диабет (2). Клиничното протичане включва церебеларна атаксия с различна степен на изразеност, в съчетание с оптична атрофия, булбарна парализа (дизартрия, дисфагия), екстрапирамидна дистония и невропатия.

3) Церебеларни дегенеративни атаксии с миоклонус епилепсия

Синдромът на Ramsay Hunt (dyssinergia cerebellaris myoclonica) дебютира между 10 и 20-годишна възраст, като основната клинична проява е интенционен полимиоклонус, активиращ се от шум, движения, тактилни стимули и емоцио-

нални фактори. Наблюдават се и генерализирани тонично-клонични припадъци, бавно прогресираща церебеларна атаксия, деменция и глухота. Диференциалната диагноза в началните етапи е трудна, защото интенционният полимиоклонус е характерен и за други дегенеративни заболявания с начало в детско-юношеска възраст – прогресивна миоклонична епилепсия тип Lafora, фамилна миоклонична епилепсия тип Unverricht-Lundborg, ювенилна церебро-ретинална дегенерация, салидоза или неврамидидаза, MERRF и денторубро-паллидарна атрофия.

АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ АТАКСИИ С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Към групата на автозомно-доминантните атаксии спадат АД спиноцеребеларни атаксии, епизодични атаксии (EA1-7) и АД митохондриални болести с атаксия (синдром на Leigh, АД оптична атрофия и глухота, АД хронична прогресираща външна офталмоплегия плюс синдром) (2, 5, 10). В Таблица 1

Таблица 1 Автозомно-доминантни атаксии в детска възраст

SCA тип	Локус	Ген/Протеин	Мутация	Клиника	Възраст на изява, години
SCA1	6p22.3	ATXN1/ Ataxin 1	CAG повтори	Пирамидна увреда, нистагъм, бавни сакади, полиневропатия, деменция, офталмопареза	4-74
SCA2	12q24.13	ATXN2/ Ataxin 2	CAG повтори	Бавни сакади, паркинсонизъм, невропатия, миоклонус, деменция, офталмопареза	6-67
SCA3	14q32.12	ATXN3/ Ataxin 3	CAG повтори	Екстрапирамиден синдром, спастичитет, нистагъм, офталмопареза, полиневропатия	5-65
SCA7	3p14.1	ATXN7/ Ataxin 7	CAG повтори	Пигментна ретинопатия, офталмоплегия, глухота, пирамидна увреда	0.1-76
SCA8	13q21	KLHL1AS/ Kelch-like 1	CTG повтори	Сензорна невропатия с бавна прогресия	0-70
SCA10	22q13.31	ATXN10/ Ataxin 10	ATGCT повтори	Епилептични припадъци, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-40
SCA12	5q32	PPP2R2B/ PPP2R2B	CAG повтори	Тремор на ръцете и главата, паркинсонизъм, хиперрефлексия, деменция, полиневропатия	8-55
SCA13	19q13.33	KCNC3/ KCNC3	Безсмислена	Забавено моторно развитие и умствена изостаналост	4-60
SCA14	19q13.42	PRKCG/ PRKCG	Безсмислена	Лицева миокимия, миоклонус и фокална дистония, бавна прогресия	10-50
SCA15	3p24.2-pter	ITPR1/ ITPR1	Точкови мутации, делеции	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или с тремор на главата	10-66
SCA16	8q23-q24.1	ITPR1	Делеции, точкови мутации	Чист церебеларен синдром с бавна прогресия или с тремор на главата	10-66
SCA17	6q27	TBP/ TBP	CAG повтори	Деменция, хорея, психоза, поведенчески отклонения, гърчове, пирамиден и екстрапирамиден синдром	10-70
SCA18	7q31-q32	–	–	Аксонална сензорна невропатия	10-37
SCA21	7p21.3-p15.1	–	–	Екстрапирамиден синдром, когнитивна увреда	6-30
SCA22	1p21-q23	–	–	Чист церебеларен синдром	10-46
SCA25	2p21-p15	–	–	Тежка сензорна невропатия	1.5-39
SCA27	13q33.1	FGF14/ FGF14	Безсмислена	Постурален тремор, дискинезия, деменция и поведенчески отклонения, бавна прогресия	12-40
SCA28	18p11.22-q11.2	AFG3L2	–	Офталмопареза, нистагъм, птоза, бавна прогресия	12-36
DRPLA	12p13.31	ATN1	CAG повтори	Епилептични припадъци, хорея, деменция, миоклонус	0-59
SCA47		PUM1		Забавено развитие, умствен дефицит, епилептични пристъпи	Ранно начало
SCA48		STUB1		Прогресиращ когнитивен дефицит, предшестваш атаксията	Ранно начало
Левкоенцефалопатия с хипомиелинизация		TUBB4A		Хипомиелинизация, атрофия на базалните ядра, ригидност, дистония, хорея	Ранно начало
GRID2-свързана спиноцеребеларна атаксия		GRID2		Когнитивни нарушения, абнормни очни движения, загуба на слух	Ранно начало

са представени основните видове АД спиноцеребеларни атаксии с дебют в детска възраст, като са описани генетичните дефекти, клиничната презентация и възрастта на изява (2, 10, 11, 13).

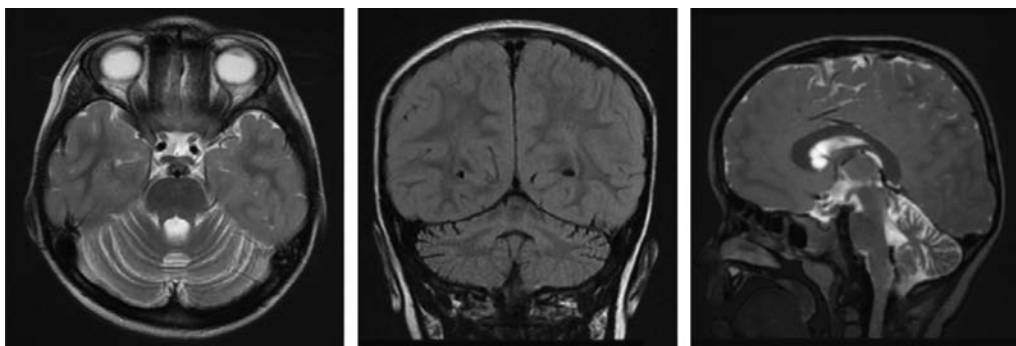
В Клиниката по нервни болести за деца е диагностицирано семейство със SCA13 и мутация с.1268G>A, p.Arg423His в екзон 2 на KCNC3 ген (3). Засегнати са двама братя на 3 години и 6 месеца и на 2 години, при които е налице палео- и неocereбеларен синдром с изразена статична и локомоторна атаксия, двустранен интенционен тремор и скандиран говор. Координационен синдром, но по-леко изразен отколкото при двамата братя, е налице и при тяхната майка. Описаният случай илюстрира типична клинична картина при SCA13 с ранно начало на церебеларен синдром и антиципация в следващото поколение с по-ранно начало и по-тежка клинична картина, при нормално интелектуално развитие и МРТ данни за малкомозъчна атрофия и при тримата засегнати пациенти (Фиг. 1 и Фиг. 2). SCA13 е рядка АД атаксия с установени мутации в

протеин кодиращия KCNC3 ген, разположен в 19 хромозома. Този ген кодира калий-зависимия волтажен канал Kv3.3, който играе важна роля в клетките на Purkinje в малкия мозък. Заболяването се характеризира с бавно прогресираща малкомозъчна атаксия с начало в детска възраст, с дизартрия, нистагъм, забавено моторно и когнитивно развитие, по-рядко с пирамидни рефлексни промени и единични епилептични пристъпи. Освен водещата церебеларна симптоматика, във възрастта след 50 години се описват и други прояви – дисфагия, чести позиви за уриниране, брадикинезия.

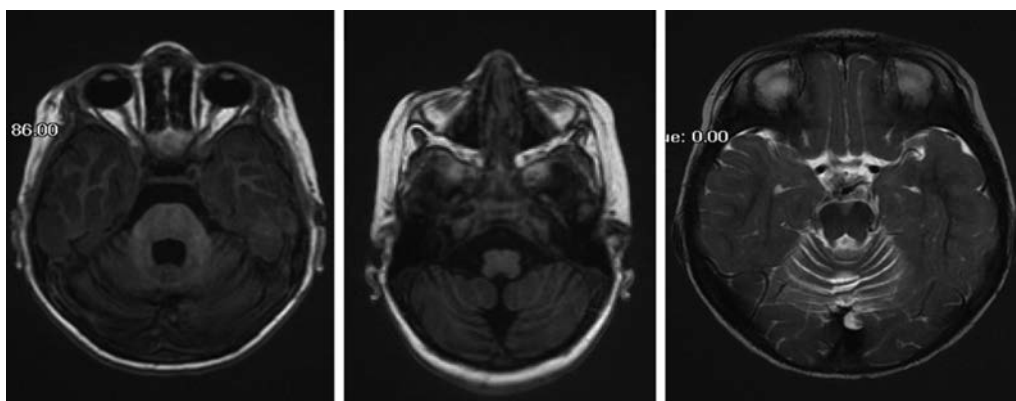
ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ЦЕРЕБЕЛАРНИТЕ АТАКСИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Диференциалната диагноза на церебеларните атаксии в детска възраст включва (2):

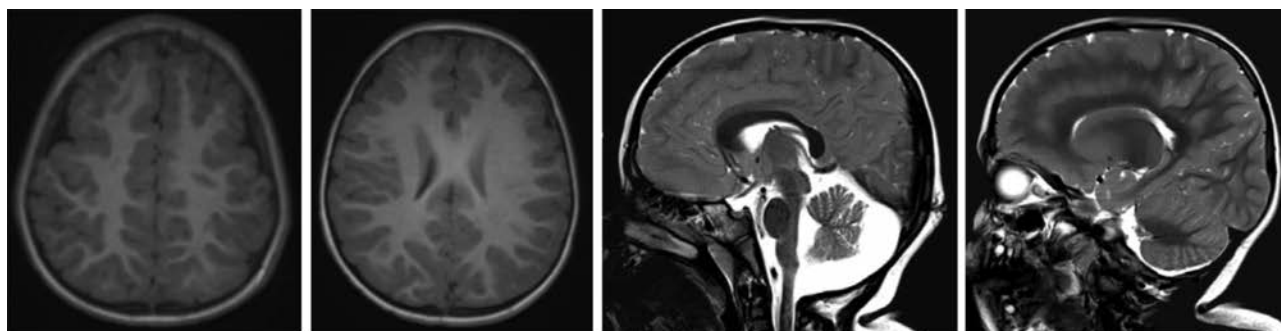
- Малформации в развитието на малкия мозък и задна черепна ямка (Синдром на Dandy-Walker, Arnold Chiari, Joubert, сиригобулбия, платибазия и базиларна импре-



Фиг. 1. МРТ при момче на 3 години и 6 месеца със SCA13 – данни за малкомозъчна атрофия.



Фиг. 2. МРТ при момче на 2-годишна възраст със SCA13 (брат на първия пациент) – данни за малкомозъчна атрофия и разширен четвърти вентрикул.



Фиг. 3. МРТ данни за двустранна фронтална полимикрогирия, мегацистерна магна, церебеларна и стволова хипоплазия при момче на 2 години с вроден нистагъм, забавено говорно развитие, атаксия, окципитален дермален синус, хипоспадия на уретрата и установени два вероятно патогенни варианта в ген COL18A1 в хетерозиготно състояние.

сия). В тези случаи диагнозата се поставя чрез невроизобразяващи изследвания – МРТ на главен мозък и кранио-спинално ниво. Малформации в коровото развитие също могат да се извият с атаксия (Фиг. 3).

- Персистиращи невроинфекции с подостро протичане (субакутен склерозиращ паненцефалит, прогресиращ рубеолен паненцефалит, енцефалопатия при СПИН) с начален прогресиращ церебеларен синдром. Диагнозата се поставя чрез вирусологични и ликворни изследвания с доказване на интратекален синтез и ликворни антитела срещу персистиращите вирусни причинители.

При прогресиращ ход се извършва диференциране с други дегенеративни заболявания или дизметаболически енцефалопатии, протичащи и с прогресиращ церебеларен синдром (1):

- Невролипидози – обикновено началният церебеларен синдром е съчетан с прогресираща квадрипареза, деменция, полимиоклонус, епилептични припадъци, ретинална и макуларна дегенерация. Доказват се определен генетичен дефект и ензимен дефицит на лизозомалните ензими.
- Левкодистрофии – при тях прогресиращият церебеларен синдром се развива успоредно с пирамидна увреда, прогресираща амавроза, полиневропатия при дефицит на арилсулфатаза (метахроматична левкодистрофия), β -галактоцереброзидаза (левкодистрофия тип Krabbe) и натрупване на дълговерижни мастни киселини (адрено-левкодистрофия).

ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ

Диагностицирането на церебеларните атаксии се основава на възрастта на начало, клиничната характеристика, начина на унаследяване и генетичните изследвания при фамилен случаи, както и на данните от невроизобразяващите изследвания и електромиографията/електроневрографията (2, 10). Невроизобразяващите изследвания са важни за диагнозата и диференциалната диагноза на церебеларните дегенеративни заболявания. В МРТ по-добре се визуализират атрофичните промени в структурите на малкия мозък, моста и гръбначния мозък (при атаксията на Friedreich), както и атрофичните промени в други структури на главния мозък (при церебро-церебеларните атрофии). Електроневрографията разкрива перифероневрна увреда, електроенцефалографията - епилептична активност при наличие на епилептични пристъпи. Диагнозата се потвърждава с генетични изследвания.

ЛЕЧЕНИЕ

Липсва сигурно лечение на церебеларните дегенеративни заболявания (5). С ацетазоламид се повлиява единствено периодичната церебеларна атаксия (2). Прилага се витамин Е при атаксия с дефицит на витамин Е. При атаксия с дефицит на CoQ се прилага коензим Q като заместително лечение. При атаксията на Friedreich се проучват различни групи медикаменти за повлияване на хода на заболяването с използване на хелатори на желязото (Deferiprone – използва се за намаляване на натрупването на желязо в митохондриите, като често се прилага в комбинация с витамин B2 и Idebenone), антиоксиданти (CoQ, витамин Е, витамин B2, витамин B1, Idebenone – синтетична форма на CoQ за редуциране на ефектите от свободните радикали, като се проучва и ефектът му при кардиомиопатията), модулатори на възпалителния процес (фосфодиестеразни инхибитори, стероиди, INF gamma) (6, 7, 15, 16). Провежда се симптоматично лечение на повишения мус-

кулен тонус и епилептичния синдром (5). Физикалната терапия има ограничени възможности. Ортопедично оперативно лечение се предприема при някои спинални деформации и деформации на стъпалата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диференциалната диагноза на ранните малкомоозъчни атаксии остава голямо предизвикателство предвид разнообразната клинична презентация. Досега няма дефинитивно лечение при атаксията на Friedreich, провеждат се клинични проучвания с използване на хелатори на желязото, антиоксиданти и модулатори на възпалителния процес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В. Невролипидози и левкодистрофии. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Стено, Варна, 2021, 1015-1032.
2. Божинова, В., Тодоров, Т., Тодорова, А., Миланов, И., Иванов, И. За диференциалната диагноза на левкодистрофиите с ранно начало с представяне на клинични случаи. Педиатрия, 2019, 59, 2, 51-58.
3. Божинова, В., Миланов, И., Тодорова, А., Тодоров, Т., Топалов, Н. Левкодистрофии и левкоенцефалопатии – актуална класификация, диагностициране и лечение. Българска неврология, 2020, 21, 2, 44-51.
4. Божинова, В. Церебеларни дегенеративни заболявания. В: Неврология, П.р. Миланов, И. Стено, Варна, 2021, 1032-1052.
5. Колева, М., Божинова, В., Тодоров, Т., Александрова, И., Тодорова, А., Йорданова, А. Рядък ген при семейство със SCA 13 – представяне на клиничен случай. Българска неврология 2016, 17, 2, 150-154.
6. Beaudin, M., Dupré, N. Autosomal Recessive Ataxias. In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 545-552.
7. Bhandari, J., Thada, P., Samanta, D. Spinocerebellar Ataxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
8. Cook, A., Giunti, P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. Br Med Bull, 2017, 124, 1, 19-30.
9. Delatycki, M., Bidichandani, S. Friedreich ataxia-pathogenesis and implications for therapies. Neurobiol Dis, 2019, 132, 104606.
10. Finsterer, J. Linked Ataxias. In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 553-560.
11. Hanson, E., Sheldon, M., Pacheco, B., Alkubaysi, M., Raizada, V. Heart disease in Friedreich's ataxia. World J Cardiol, 2019, 11, 1, 1-12.
12. Li, K. Iron Pathophysiology in Friedreich's Ataxia. Adv Exp Med Biol, 2019, 1173, 125-143.
13. Lynch, D., McCormick, A., Schadt, K., Kichula, E. Pediatric Ataxia: Focus on Chronic Disorders. Semin Pediatr Neurol, 2018, 25, 54-64.
14. Manto, M., Gandini, J., Feil, K., Strupp, M. Cerebellar ataxias: an update. Curr Opin Neurol, 2020, 33, 1, 150-160.
15. Menkes, J. Heredodegenerative diseases. In: Child Neurology 7th ed. Eds Menkes, J., Sarnat, H., Maria, B. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 163-226.
16. Palau, F., Arpa, J. Differential Diagnosis of Cerebellar Ataxias on the Basis of the Age at Onset In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J., Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 523-230.
17. Poretti, A., Boltshauser, E. Overview of Ataxias in Children. In: Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Eds. Gruol, D., Koibuchi, N., Manto, M., Molinari, M., Schmähmann, J.,

- Shen, Y. Switzerland, Springer, 2016, 531- 538.
18. Selvadurai, L., Harding, I., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N. Cerebral abnormalities in Friedreich ataxia: A review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84, 394-406.
19. Sullivan, R., Yau, W., O'Connor, E., Houlden, H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol*, 2019, 266, 2, 533-544.
20. Williams, C., De Jesus, O. Friedreich Ataxia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020

Адрес за кореспонденция:

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:

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

GNE МИОПАТИЯ: ПРОСПЕКТИВНО КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОГРЕСИЯТА НА МУСКУЛНАТА СЛАБОСТ И СЕРУМНИТЕ НИВА НА КРЕАТИНКИНАЗА

К. Кастрева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, К. Чобанов¹, Т. Димитрова¹, И. Търнев^{1,2,3}

¹ УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Неврни болести

² Медицински университет – София

³ Нов Български Университет, Департамент по когнитивна наука и психология

GNE MYOPATHY: PROSPECTIVE CLINICAL STUDY OF THE PROGRESSION OF MUSCLE WEAKNESS AND SERUM CREATINE KINASE LEVELS

K. Kastreva^{1,2}, T. Chamova^{1,2}, K. Chobanov¹, T. Dimitrova¹, I. Tournev^{1,2,3}

¹ University Hospital „Alexandrovskia“, Department of Neurology

² Medical University - Sofia

³ New Bulgarian University, Department of Cognitive Science and Psychology

ABSTRACT

GNE myopathy is a hereditary neuromuscular disorder leading to progressive muscle weakness predominantly in the distal muscles of the lower limbs and later in the course of the disease affects the proximal and distal muscles of the upper and lower limbs. Variety of mutations in the *GNE* (Glucosamine (UDP-N-Acetyl)-2-Epimerase/N-Acetylmannosamine Kinase) gene are responsible for the condition. Different mutations lead to some differences in the phenotype. A founder homozygous mutation *p.I618T* was described in the Bulgarian Roma population. In this study we describe the progression in the motor dysfunction and the serum levels of creatine kinase in 43 patients. The results show a slow rate of progression of the muscle weakness and relatively preserved motor functions in the first decade of the disease. Pharyngeal and ocular-motor muscles are preserved. Serum creatine kinase levels can be used as a biomarker of the progression rate.

РЕЗИОМЕ

GNE миопатия е наследствено невромускулно заболяване, което протича с прогресираща слабост в дисталните отдели на долни крайници, а в последствие ангажира и проксималните мускули на ръцете и краката и води до загуба на самостоятелната походка. Голям брой мутации са свързани с развитието на GNE миопатия, които съответно водят до различна фенотипната изява. В българската популация е установена мутация в *GNE* (Glucosamine (UDP-N-Acetyl)-2-

Epimerase/N-Acetylmannosamine Kinase) гена с ефект на прародителя – *p.I618T* в хомозиготно състояние. В настоящето проучване проследихме двигателната активност и серумните нива на креатинкиназата при 43 пациенти с генетично верифицирана диагноза. Резултатите показват бавна прогресия на мускулната слабост и относителна добра двигателна активност през първите 10 г. от хода на заболяването. Фарингеалните и очедвигателни мускули не са засегнати. Промениите в серумните нива на креатинкиназа в отделните стадии на болестта са биохимично доказателство за бавната прогресия.

ВЪВЕДЕНИЕ

GNE миопатия или още позната като херeditарна миопатия с телца на включвания 2 и дистална миопатия тип Нонака е наследствено автозомно рецесивно заболяване, дължащо се на мутация в *GNE* гена, отговорен за синтез на двойнодействащ ензим UDP-N-ацетилглюкозамин 2-епимераза/N-ацетилманозамин киназа (7). Заболяването е описано при повече от 200 пациента в света, като с най-голяма честота се среща сред ирански евреи и японци, при които са описани мутации с ефект на прародителя, съответно *p.Met743Thr* в хомозиготно състояние и *p.V603L* в хомозиготно състояние (8). В българската популация също е открита мутация в *GNE* гена с ефект на прародителя – *p.I618T* в хомозиготно състояние, описана за първи път от Търнев и съавт. (1, 2). В България заболяването е установено при над 60 пациента от ромски произход (6). По-малък брой пациенти са описани в Италия и Тунис (3, 5), както и в цял свят. В световен мащаб са описани над 60 мутации в състояние на двойна хетерозиготност (8).

Заболяването протича първоначално с развитие на слабост в дисталните отдели на долни крайници, като се нарушава походката, в следствие засягане на *m.tibialis anterior*. Слабостта и мускулната хипотрофия прогресират, като в последствие се обхващат дисталните мускули на ръцете, а по-късно и проксималните мускули на горни и долни крайници. Като отличителен белег се смята относителната съхраненост на *m.quadriceps*

femoris дори и в крайните стадии на болестта, но има данни за мутации, чиито фенотип протича с мускулна слабост за m.quadriceps femoris (4). Флексорите на шията също се обхващат от прогресиращата мускулна слабост.

Цел: Целта на нашето проучване е да проследи двигателната активност и серумните нива на креатинкиназа при 43 пациенти с генетично доказана дистална миопатия тип Нонака.

Методи: Пациентите са разделени в четири групи според продължителността на прогресия на заболяването. В първата група са включени 14 пациенти, 12 мъже и 2 жени, с давност на заболяването между 1 и 10 г., във втората група са 14 пациенти, 7 мъже и 7 жени, с прогресия на болестта между 11 и 20 г., в третата група са 11 пациенти, 9 мъже и 2 жени, с давност на заболяването между 21 и 30 г. В последната група са включени четирима души, 1 мъж и 3 жени, с давност на болестта над 30 г.

Двигателната активност е изследвана чрез оценяване на няколко действия, като за унифицирането на резултатите е използвана следната скала за физикална оценка:

4 т. – Извършване на действията без ограничения, без компенсаторни движения, без помощни средства;

3 т. – Извършване на действията независимо, но бавно, може да изпитва затруднения, но без да използва чужда подкрепа;

2 т. – Извършване на действията с помощни средства или чужда подкрепа;

1 т. – Извършване на действията с минимално или умерено подпомагане от страна на друг човек;

0 т. – Извършването на действията е невъзможно или изисква максимално подпомагане от друг човек.

Пациентите са оценени по тази скала четирикратно – при регистрирането, след 6 месеца, след 12 месеца и след 24 месеца. Действията, които се оценяват са: обръщане в леглото, сядане от легнало положение, изправяне от седнало положение, ходене, качване по стълби, навеждане до пода и изправяне, бягане, скачане, седене без опора, свиване на ръката в юмрук, писане, придвижване на ръката към устата, дъвчене.

Резултати: Почти половината от пациентите – 48.8% могат да ходят самостоятелно без необходимост от подкрепа. Останалите използват инвалидна количка или едностранна подкрепа. Самостоятелната походка са загубили 46.5% (20 пациенти), като това се е случило между 3 г. и 19 г. след началото на заболяването, средната продължителност е 12 г. $\pm$ 5.2 г., медианата е 12 г.

При обръщане в леглото, изправяне от легнало положение, изправяне от седнало положение, ходене, влошаване на дейността се наблюдава в първите три групи, а при четвъртата няма динамика. Влошаване се наблюдава, както при сравняване спрямо изследването при регистриране и на 6-ти месец, така и при сравняване между 6-ти и 12-ти месец.

Изкачването на стълби, навеждането и изправянето се влошават във времето при първата и втората група, при третата и четвъртата група не се наблюдава динамика.

Бягането и скачането са възможни само при пациентите от първата група, като те търпят влошаване при проследяване след 6, 12 и 24 месеца, а спрямо останалите дейности показва

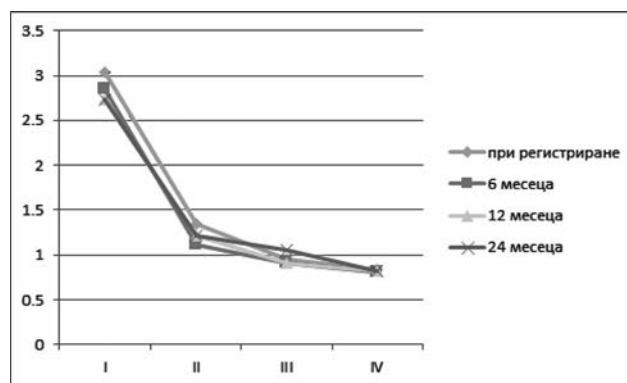
доста по-ниски резултати.

Седенето без опора не търпи динамика при първите три групи, но в четвъртата се наблюдава известно влошаване в изпълнението на тази дейност.

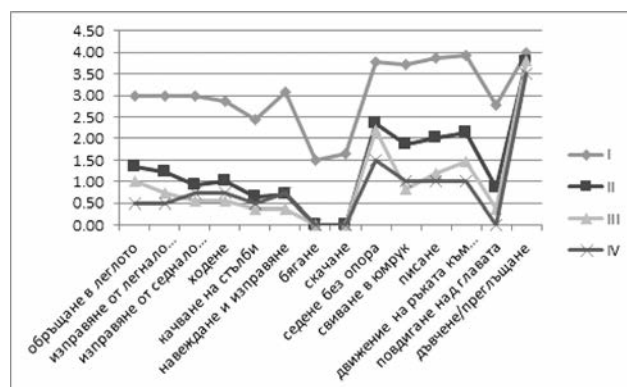
Свиването на ръката в юмрук, писането и придвижване на ръката към устата също не търпят регрес в рамките на 24 месеца, но е видно, че най-ниски резултати по отношение на тези дейности се наблюдават в третата и четвъртата група. Втората група показва отчетливо по-ниски резултати в сравнение с първата група.

Дъвченето и преглъщането са слабо засегнати дори и при четвъртата група.

Най-добри резултати показват пациентите от първата група и на четирите етапа на проследяване. Пациентите от третата и четвъртата група показват близки резултати, но значително по-ниски – под 1 точка. Поради настъпилата вече инвалидизация в третата и четвъртата група, резултатите във времето на проследяване не търпят динамика. В първата и втората група се забелязва известна динамика по отношение на резултатите във времето на проследяване, като се наблюдава известно влошаване на показателите.



Фигура 1. Обобщена схема на динамиката в изпълнението на двигателните задачи в четирите групи за трите етапа на проследяване.



Фигура 2. Разлика в нивото на двигателна активност между групите (при регистриране).

Установи се статистически значима разлика в оценката на изпълнението на двигателните умения по посочената скала между четирите групи пациенти (при регистриране) ($p < 0.05$) за всички двигателни задачи, освен при „дъвчене и преглъщане“ ($p > 0.05$). Допълнителен анализ за сравнение по двойки групи доказва, че тази статистически значима разлика е валидна само при сравнение на първа група с всички останали групи.

Статистически значима разлика в изпълнението на двига-

телните задачи между първото изследване при регистрацията и изследването след 12 м. във всяка група поотделно не се установява в първата, втората, третата и четвъртата група за период на проследяване 12 м. ($p > 0.05$ за всички 14 двигателни задачи).

Серумното ниво на креатинкиназа (СК) е изследвано при регистрирането (СК1), след 6 месеца (СК2) и след 12 месеца (СК3). Доказа се наличието на статистически значима разлика за СК1 между четирите групи ($p = 0.014$), но липсва такава в различните периоди на проследяване във всяка отделна група пациенти ($p > 0.05$).

В рамките на периода на изследване – 12 месеца, няма съществена динамика по отношение на серумните нива на СК между индивидите в отделните групи. Съществена разлика се забелязва между отделните групи. В първата група, където заболяването е започнало преди не повече от 10 г. се наблюдават предимно стойности на СК над нормата, като средните стойности за групата са четирикратно завишени над нормата. При пациентите с прогресия на заболяването между 11 и 20 г. се забелязва почти двойно намаление на средните стойности на СК, като все пак стойностите на ензима остават над нормалните, като повишаването е лекостепенно – едно- или двукратно. В третата и четвъртата група се срещат стойности предимно в границите на нормата, като средните стойности на серумното ниво на СК също остават в границите на нормата. При всички пациенти от тези две групи обаче се установява напреднала инвалидизация и напреднали хипотрофични промени в дисталните мускулни групи на ръцете и краката. Това показва, че нормализирането на стойностите на ензима не е свързано с подобряване на състоянието, а с изчерпването на мускулната тъкан, която е източник на СК.

Обсъждане: Прогресивният ход на заболяването води до загуба на самостоятелна походка между 3 г. и 19 г. след първоначалните симптоми, средната продължителност е 12 г. $\pm$ 5.2 г. и медиана 12 г. за пациентите в това проучване, за разлика от японската популация, където тази средна продължителност е 15.2 г. (9, 10). По данни на Argov и съавт. (4) при много пациенти и по-специално при такива от еврейски произход ходенето е възможно (поне на равен терен) за период от 15-20 г. от началната изява (4). Поради големите различия в продължителността на запазената самостоятелна походка, както за нашите пациенти, така и от публикуваните данни в световен мащаб, смятаме, че не би могло да се отрече наличието на гени модификатори или фактори на околната среда, които влияят върху хода на заболяването, като тази теория се споделя и от други автори – Nishino и съавт. 2015 (11), Chamova и съавт. 2015 (6).

Нашият анализ доказва статистически значима разлика в серумните нива на СК между индивидите в зависимост от продължителността на заболяването ($p = 0.014$), но такава разлика не се установява в по-кратки срокове на проследяване (между 6 и 12 месеца), което показва, че увреждането на мускулите, респ. прогресията на заболяването е бавна и в рамките на 6 м. до 1 г. не настъпва значима динамика в загубата на мускулна маса. Този резултат би могъл да служи като биохимично доказателство за бавната прогресия на болестта. Серумните нива на СК са сходни с тези, публикувани от други автори (4, 8, 10). Не се регистрираха значими разлики в стойностите на СК при проследяването на пациентите с дългогодишна прогресия на заболяването, което свързваме с напреднали стадии на болестта и изразените трофични промени в мускулите.

В подкрепа на бавната прогресия са и резултатите от проведените физикални тестове, които показват голяма разлика в успеваемостта при изпълнението на задачите между отделните групи пациенти, респективно продължителността на заболяването, и минимални разлики в резултатите при проследяване след 6 м., 12 м. и 24 м. Анализът на резултатите от двигателните задачи показва най-тежко засягане на мускулатурата на долни крайници – качването на стълби, бягането и скачането са силно затруднени до невъзможни при прогресия на заболяването над 10 г., а в по-ранните етапи на болестта са единствените три двигателни задачи, при които пациентите са оценени с под 2 т. по посочената скала. В по-лека степен се наблюдават затруднения в изпълнението на движения, свързани с дейността на аксиални и абдоминални мускули – обръщане в леглото и изправяне от легнало положение. Засягането на дисталните мускули на горни крайници настъпва след повече от 10 г. от началото на заболяването, като пациентите от първата група нямат ограничения в изпълнението на двигателните задачи, включващи горни крайници. Дъвченето и преглъщането са слабо засегнати дори и в най-напредналите стадии на заболяването. От всички изследвани дейности те показват най-високи резултати, което говори за съхраненост на булбарната и дъвкателната мускулатура.

Заклучение: GNE миопатия е заболяване, протичащо с бавна прогресия на мускулната слабост, като през първите 10 г. от началото на заболяването пациентите имат satisfactorna двигателна активност, която им позволява относително нормално функциониране в ежедневието. В последствие е необходимо подпомагането на болните със специални ортезни средства, за да могат да бъдат самостоятелни в ежедневието, но в по-късните етапи на заболяването те са неспособни да се справят с елементарни ежедневни дейности без чужда помощ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Търнев, И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на част новооткрити наследствени невро-мускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация, София, 2000.
2. Търнев, И., Чирак, Т.С., Гергелчева, В., Херман, Р., Гьобел, Х., Чандлър, Д., Ишпекова, Б., Шотеков, П., Петков, Р., Цеков, Х., Дочева, П., Кълев, О., Анева, Л., Кинг, Р., Бужов, Б., Михайлова, В., Калайджиева, Л., Войт Т. Автозомно-рецесивна наследствена миопатия с телца на включвания (дистална миопатия тип Нонака) и сърдечно засягане при българските роми. Българска неврология, 2006, 6, 1, 32-37.
3. Amouri, R., Driss, A., Murayama, K., Kefi, M., Nishino, I., Hentati, F. Allelic heterogeneity of GNE gene mutation in two Tunisian families with autosomal recessive inclusion body myopathy. Neuromuscul Disord, 2005, 15, 361-363.
4. Argov, Z., Eisenberg, I., Grabov-Nardini, G., Sadeh, M., Wirguin, I., Soffer, D., Mitrani-Rosenbaum, S. Hereditary inclusion body myopathy: the Middle Eastern genetic cluster. Neurology, 2003, 60, 9, 1519-1523.
5. Broccolini, A., Ricci, E., Cassandrini, D., Gliubizzi, C., Bruno, C., Tonoli, E., Silvestri, G., Pescatori, M., Rodolico, C., Sinicropi, S., Servidei, S., Zara, F., Minetti, C., Tonali, P., Mirabella, M. Novel GNE mutations in Italian families with autosomal recessive hereditary inclusion-body myopathy. Hum Mutat, 2004, 23, 632.
6. Chamova, T., Guergueltcheva, V., Gospodinova, M., Krause, S., Cirak, S., Kaprelyan, A., Angelova, L., Mihaylova, V., Bichev, S., Chandler, D., Naydenov, E., Grudkova, M., Djukmedzhiev, P., Voit, T., Pogoryelova, O., Lochmüller, H., Goebel, H., Bahlo, M., Kalaydjieva, L., Tourneir, I. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. Neuromuscul Dis-

- ord, 2015, 25, 9, 713-718.
7. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet*, 2001, 29, 83-87.
 8. Huizing M, Krasnewich D. Hereditary inclusion body myopathy: a decade of progress. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792, 881-887.
 9. Mori-Yoshimura, M., Hayashi, Y., Yonemoto, N., Nakamura, H., Murata, M., Takeda, S., Nishino, I., Kimura, E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 150.
 10. Mori-Yoshimura, M., Oya, Y., Yajima, H., Yonemoto, N., Kobayashi, Y., Hayashi, Y., Noguchi, S., Nishino, I., Murata, M. GNE myopathy: a prospective natural history of disease progression. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24, 380-386.
 11. Nishino, I., Carrillo-Carrasco, N., Argov, Z. GNE Myopathy: current update and future therapy. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86, 385-392.

Адрес за кореспонденция:

д-р Кристина Кастрева

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

бул. Георги Софийски I, София 1431

e-mail: dr.kastreva@gmail.com

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПРОБИОТИК (OMNIBIOTIC MIGRA) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА МИГРЕНА

Д. Богданова¹, В. Тодоров¹, А. Капрелян², И. Миланов¹

¹ УМБАЛНП „Св. Наум“, МУ – София

² УМБАЛ „Св. Марина“, МУ – Варна

CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY WITH A PROBIOTIC MIXTURE (OMNIBIOTIC MIGRA) IN PATIENTS WITH EPISODIC MIGRAINE

D. Bogdanova¹, V. Todorov¹, A. Kaprelyan², I. Milanov¹

¹ UMBALNP "St. Naum", Medical University – Sofia

² UMBALNP "St. Marina", Medical University – Varna

ABSTRACT

Introduction: There is evidence for a role of the gut microbiota in the pathophysiology of some neurological diseases – the so-called „gut-brain“ axis. In migraine, the gut-brain axis has three main aspects – involvement in inflammation and the role of neuropeptides, association of migraine and gastrointestinal disorders, and evidence of an effect on probiotic supplements and diet in humans with migraine.

The **aim** is to evaluate the effect and tolerability of treatment with probiotic mixture (Omnibiotic Migra) as adjunctive therapy in patients with episodic migraine.

Patients and methods: A total of 30 patients with migraine were included – 24 women and 6 men. The patients were treated with probiotic – Omnibiotic Migra 1 sachet per day, 60 days.

Results: Significant improvement was found in: pain intensity, number and duration of attacks, number of migraine days per month, post-attack symptoms (general fatigue, helplessness and drowsiness) and also in accompanying symptoms as anxiety.

Discussion: Dysbiosis may be associated with the pathogenesis of migraine. Our results show that probiotic supplements have a place in the combined treatment of migraine, and can affect the intensity, frequency and duration of attacks, as well as the accompanying symptoms, such as anxiety.

KEY WORDS: gut-brain axis, microbiota, migraine, probiotics, treatment

РЕЗЮМЕ

Въведение: Съществуват данни за участие на чревната микробиота в т. нар. ос „черва-мозък“. Участието на тази ос при мигрена има три основни аспекта – участие на чревната микробиота при възпалението и роля на неuropeпидите, връзка между мигрена и стомашно-чревни заболявания и данни за ефект на пробиотични добавки и диета при пациенти с мигрена.

Цел: Да се оцени ефект и поносимост на лечението с пробиотична смес (Omnibiotic Migra), като добавъчно лечение при пациенти с епизодична мигрена.

Контигент и методи: Проучването е проведено на общо 30 пациенти с мигрена – 24 жени и 6 мъже. Всички получаваха пробиотик – Omnibiotic Migra, по 1 саше дневно, в продължение на 60 дни.

Резултати: Установи се сигнификантно подобрене по отношение на: интензитета на болката, броя и продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца, симптомите след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) и на тревожността.

Обсъждане: Възможно е дисбиозата да е свързана с патогенезата на мигрена. Резултатите показват, че пробиотичните добавки имат място в комбинираното лечение при мигрена, като могат да повлияят интензитета, честотата и продължителността на пристъпите, а също да подобрят и придружаващи симптоми, като тревожност.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лечение, микробиота, мигрена, ос черва-мозък, пробиотици

ВЪВЕДЕНИЕ

Съвкупността от симбиотични микроорганизми, които колонизират човешкото тяло – предимно бактерии, но също и археи, гъби, протозои и вируси, се означава като микробиота. Тя наброява повече от 100 трилиона клетки (20). Те обитават

кожата, устата, дихателната, урогениталната и гастроинтестиналната системи и допринасят за различни функции – храносмилателни, имунни, метаболитни и други (15, 25). Промени в чревната микробиота (дисбиоза) са свързани с различни нарушения, включително затлъстяване, стомашно-чревни, захарен диабет, автоимунни заболявания, неврологични – болест на Alzheimer, болест на Parkinson, аутизъм, болка и други (7, 15, 25).

Чревната микробиота се възприема като модулатор на нервната физиология, което е в основата на концепцията за съществуване на оста „черва-мозък“. Представлява комбиниран модел на взаимодействие между червата и мозъка, с двупосочни взаимодействия, които вероятно оказват влияние върху етиологията и патогенезата на редица неврологични заболявания (7, 15). Променя се чревната бариера, което води до увеличаване на пропускливостта и позволява микроби или техни метаболити да навлязат в кръвния ток. Произвеждат се невромодулаторни метаболити (напр. мастни киселини с къса верига), витамини, невротрансмитери (серотонин, гама-аминомаслена киселина, невротрофичен фактор) и хормони (пептид Y), които преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Чрез *p. vagus* се осъществява директна връзка между чревната и централната нервни системи (ЦНС) (7, 15). Чревната микробиота повлиява системното възпаление, развитието и регулацията на имунната система и взаимодействието ѝ с ЦНС (25). Микробиота модулира и функцията на аферентните септивни неврони и участва в пътя на хроничната болка (7).

Мигрената е първично главоболие, което засяга 12-28% от населението на възраст между 22 и 55 години (23). Среща се предимно при жени – в 4-35% при възрастни жени и в 6-15% при възрастни мъже (3:1) (3). Хронична мигрена (≥ 180 дни в годината) се среща в около 1,4-2,2% от населението (3). Мигрената е първа водеща причина за инвалидизация при хора под 50 години (3). Предполага се, че възпалението и невроимунната модулация, с участието на чревната микробиота, може да играят важна роля в патогенезата при мигрена (2, 24, 26). Точните механизми, чрез които чревната микробиота допринася за мигренното главоболие, остават неясни.

Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на лечението с пробиотик, като добавъчно лечение при пациенти с епизодична мигрена. Беше използвана пробиотична смес Omnibiotic Migra®, съдържаща: *Lactobacillus casei* W56; *Lactobacillus acidophilus* W37; *Lactobacillus brevis* W63; *Lactococcus lactis* W58; *Bifidobacterium lactis* W52; *Lactococcus lactis* W19; *Lactobacillus salivarius* W24; *Bifidobacterium bifidum* W23.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:

Клиничното наблюдение е проведено в Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания на МБАЛНП „Св. Наум“ в гр. София (20 пациенти) и в Клиника по неврология на УМБАЛ „Св. Марина“ в град Варна (10 пациенти). Демографските и клиничните данни на пациентите са посочени в таблица 1 (Таблица 1). Включени са общо 30 пациенти – 24 жени и 6 мъже. Средната възраст на пациентите беше 42 години (SD 9, 3). Средната давност на заболяването беше 22 години (SD 11).

Диагнозата беше поставена съгласно последното издание на критериите на международното дружество по главоболие (12). Всички пациенти бяха диагностицирани с епизодична мигрена, от които мигрена без аура при 22 пациенти, а мигрена с аура – при 8 пациенти.

Таблица 1. Демографски и клинични данни на пациентите с мигрена.

Брой пациенти	30
Жени/мъже	24/6
Средна възраст на пациентите	42 SD 9,3
Мигрена без аура/ с аура	22/8
Средна давност на заболяването (години)	22 SD 11
Приемащи/неприемащи симптоматичен медикамент	25/5

Симптоматичен медикамент (триптан или НСПВС) по време на пристъп са приемали 25 пациенти, пет – не са приемали. Нито един от включените пациенти не е приемал медикамент за профилактично лечение на мигрена.

При всички пациенти беше проведено лечение с пробиотик (Omnibiotic Migra) – по едно саше дневно, в продължение на 60 дни.

Пациентите бяха оценявани на ден 1 (V1), ден 30 (V2) и ден 60 (V3).

На всяка визита бяха измервани следните показатели: брой пристъпи на месец, интензитет на болката, средна продължителност на мигренния пристъп (в часове), брой дни с мигренно главоболие за предходния месец, степен на повлияване на мигренната болка от допълнителен симптоматичен медикамент.

Бяха оценявани и следните клинични симптоми, проявени от пациентите след пристъп от мигрена: обща отпадналост, безсилие, сънливост.

Използвахме следните скали:

За интензитет на болката – цифрова Visual Analogous Scale (VAS), а за тревожност – скалата за тревожност Zung anxiety Scale (27).

Повлияването на мигренната болка от симптоматичен медикамент беше отчитано по психометрична скала със следните степени: 1 – не, 2 – по-скоро не, 3 – по-скоро да и 4 – да.

Клиничните симптоми след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) бяха оценявани по психометрична скала със 5 степени: 1 – липса, 2 – леко изразена, 3 – средно изразена, 4 – силно изразена, 5 – много силно изразена.

Данните бяха обработени статистически с помощта на Wilcoxon Signed-Rank Test и Student's t test. За статистическа значимост приехме $p < 0.01$.

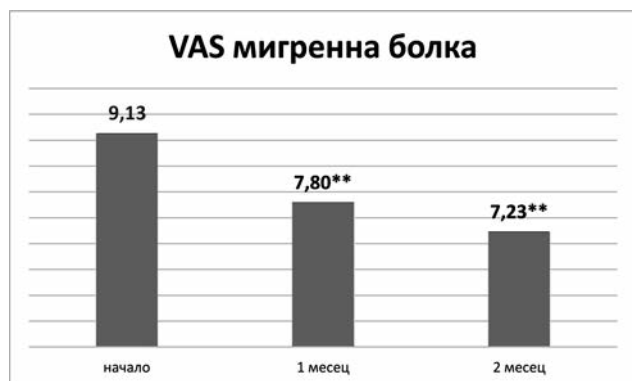
РЕЗУЛТАТИ:

Всички включени пациенти завършиха проучването ($n = 30$). Няма изключени или отказали се пациенти. Странични нежелани ефекти от проведеното лечение не бяха съобщени.

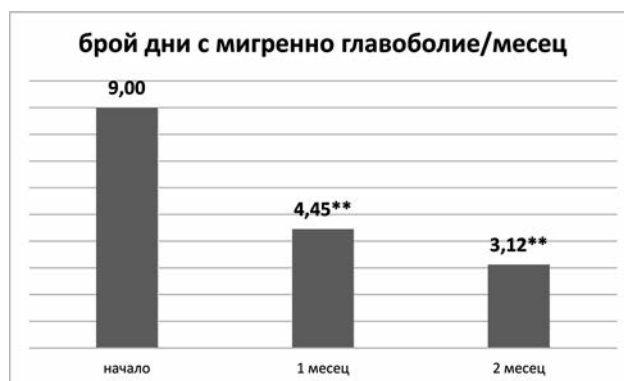
Интензитет на мигренната болка. В началото на проучването (V1), средният интензитет на мигренната болка, беше 9,13 (SD 1,4) по VAS. На ден 30 (V2), и ден 60 (V3), този показател беше съответно 7,8 (SD 1,3) и 7,23 (SD 1,2). Наблюдава се значимо намаление на интензитета на болката, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 1).

Брой пристъпи на месец. Преди започване на лечението (V1), средният брой пристъпи на месец беше 6,63 (SD 3,8). След започване на лечение, на V2 и на V3, този показател беше съответно 4,13 (SD 3,1) и 3,33 (SD 3,5). Наблюдава се значимо намаление на броя пристъпи, в сравнение с V1, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 2).

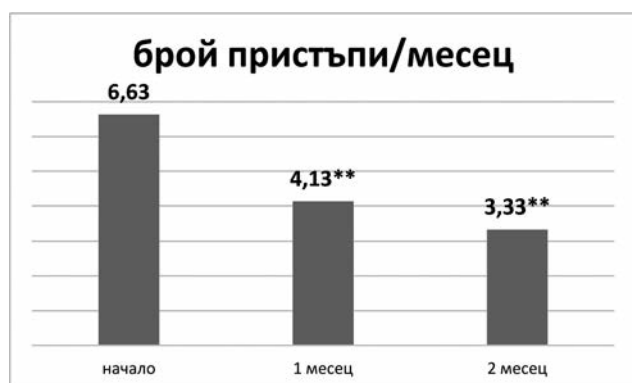
Средна продължителност на мигренния пристъп (в ча-



Фигура 1. Интензитет на мигренната болка.



Фигура 4. Брой дни с мигренно главоболие/месец.



Фигура 2. Брой пристъпи в месеца.



Фигура 5. Повлияване от симптоматичен медикамент.

сове). Преди лечението (V1), средната продължителност на пристъпите беше 31,6 часа (SD 19,9). На V2 и на V3, след започване на лечението, този показател беше съответно 20,3 (SD 17,7) и 14 (SD 17). Наблюдава се значимо намаление на продължителността на мигренния пристъп, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 3).



Фигура 3. Средна продължителност на мигренния пристъп (часове).

Брой дни с мигренно главоболие/месец. Преди лечението (V1) средния брой дни с мигренно главоболие беше 9 (SD 3,5). След започване на лечението, на V2 и V3, този показател беше съответно 4,45 (SD 3,1) и 3,12 (SD 3,4). Наблюдава се значимо намаление на броя дни с мигрена, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 4).

Повлияване от симптоматичен медикамент. Преди започване на лечението (V1) средната стойност на този показател беше 3,1 (SD 0,9), а на V2 и V3, съответно 3,3 (SD 0,9) и 3,5 (SD 0,9). Започването на лечение не води до значима промяна на степента на повлияване от симптоматичен медикамент, в сравнение с преди лечението (Фигура 5).

Клинични симптоми, появяващи се след пристъп от мигрена:

Обща отпадналост след пристъп. Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,7 (SD 1,3), а на V2 и V3 – съответно 2,9 (SD 1,3) и 2,5 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 6A).

Безсилие след пристъп. Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,73 (SD 1,3), а на V2 и V3, беше съответно 2,37 (SD 1,4) и 1,73 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 6B).

Сънливост след пристъп. Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,37 (SD 1,3), а V2 и V3 – съответно 2,23 (SD 1,5) и 1,63 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 6B).

Оценка на тревожност. Преди започване на лечение (V1), средната стойност на този показател беше 46,5 (SD 7,5), а на V2 и V3 – съответно 42,4 (SD 7,4) и 42,0 (SD 6,5). Наблюдава се значимо намаляване на тревожността, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ($p < 0.01$) (Фигура 7).

Обобщение на получените резултати: След започване на лечение с пробиотична добавка, се наблюдава значимо подобрение по отношение на: интензитета на болката, броя и продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца, симптомите след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) и на тревожността, в сравнение с тези показатели преди лечението. Започването на лечение не води до значима промяна в степента на повлияване от симптоматичен медикамент, в сравнение с преди лечението.



А.

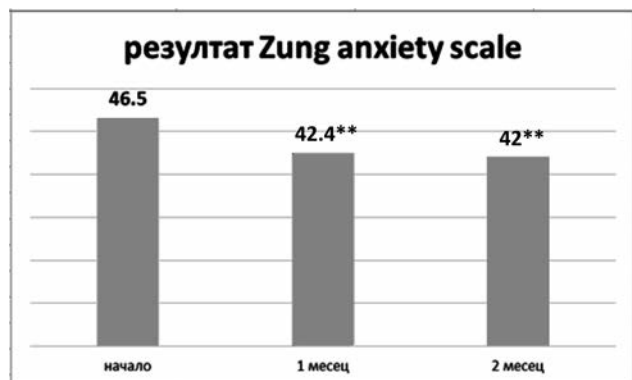


Б.



В.

Фигура 6. Клинични симптоми след пристъп от мигрена:
А. обща отпадналост, Б. безсилие, В. сънливост.



Фигура 7. Тревожност, отчетена по Zung anxiety scale (27).

ОБСЪЖДАНЕ:

Според съвременното виждане за патофизиологията, мигрената се предизвиква от менингеално невrogenно възпаление и вазодилатация, което активира периферните тригеминални ноцицептивни аференти, те предават болковия сигнал към ЦНС и това води до периферна и централна сензитизация на невроните (1, 2). Ключова роля играе невrogenното възпаление, свързано с освобождаване на мощни вазоактивни невропептиди, предимно калцитонин ген свързан пептид (CGRP), серотонин, възпалителни цитокини, глутамат, субстанция Р и други (2). Много от тези невропептиди, се откриват в червата и са свързани с чревната микробиота (2).

Връзката на мигрената и оста „черва-мозък“ има три основни аспекта – участие на чревната микробиота при възпалението и роля на невропептидите, връзка между мигрена и стомашно-чревни заболявания и данни за ефект на пробиотични добавки и диета при пациенти с мигрена (2).

Невропептиди, като субстанция Р, калцитонин ген свързан пептид, серотонин, глутамат, възпалителни цитокини, невропептид Y, вазоактивен интестинален полипептид, соматостатин и кортикотропин освобождаващ фактор, играят съществена роля в двупосочната комуникация между червата и мозъка (2, 13).

При заболявания с висока коморбидност с мигрена – активна болест на Crohn и улцерозен колит, пациентите имат повишени плазмени нива и повишена имунореактивност на субстанция Р в дебелото черво, в сравнение със здравите контроли и с неактивни случаи (16). Съдържанието на субстанция Р в дебелото черво се увеличава след индуцирана от антибиотици дисбиоза (13), а дисбиозата може би участва при процесите на хронифициране при мигрена (24).

Калцитонин ген свързаният пептид (CGRP) се освобождава от тригеминалните терминали и води до вазодилатация на гладко-мускулните клетки на менингеалните и церебралните кръвоносни съдове. Блокиране на CGRP сигнализацията в рамките на тригеминалния ганглий би прекъснало мигренозното главоболие и/или би го предотвратило (2). Съвременната анти-CGRP терапия се осъществява чрез въздействие върху пептида или върху неговия рецептор, с малко-молекулни антагонисти или моноклонални антитела. Според Arzani и съавт., 2020 (2), CGRP сигнализацията може да бъде повлияна от микробиота. Установено е повишено ниво на CGRP при дисбиоза, което е и основание за предписване на пробиотици при мигрена (2).

Възпалителните (проинфламаторни) цитокини, като IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α участват при мигренната болка – те са повишени по време на мигренен пристъп, повлияват ноцицептивните отговори в тригеминалния път и играят роля в инициирането на болката при мигрена (2). Увеличената пропускливост на червата може да стимулира възпалителни и имунни отговори, като в следствие провъзпалителните цитокини могат да засилят пропускливостта на червата. Вероятно този механизъм участва и при мигрена (2).

Глутаматът е основен възбуждащ невротрансмитер в ЦНС. Повлиява възпалението и оксидативния стрес в стомашно-чревния тракт – нарушенията в глутаматния път участват в патогенезата на различни стомашно-чревни разстройства: възпалителна болест на червата, синдром на възбудимото черво, гастро-езофагеален рефлукс, стомашно-киселинна хиперсекреторна болест (2). Установени са по-високи нива на глутамат в плазма и ликвор на пациенти с мигрена. Играе роля при корвата разпространяваща се депресия и централната сензиби-

лизация при мигрена (2).

Серотонинът (5-хидрокситриптамин или 5-HT) се освобождава от тромбоцитите в началото на мигренен пристъп, а след началото и по време на главоболието нивата му намаляват. Освобождаването на серотонин в окципиталната кора води до вълна от разпространяваща се възбуда, последвано от депресия на невронната активност (2). Трите най-важни рецептори са 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₃ – 5-HT₁ рецепторите са инхибиторни, а 5-HT₂ рецепторите са възбуждащи. Инжектиране на серотонин по време на пристъп намалява симптомите на мигрена, но има много странични ефекти. На основа на този медиатор са разработени основните специфични медикаменти са остро лечение на мигренен пристъп – триптаните са 5-HT₁ агонисти, а бета-блокери, които се използват за профилактика, са 5-HT₂ антагонисти. Количеството на серотонин в мозъка зависи от нивата на аминокиселината триптофан. Възможно е пътят на триптофан-кинуренин да е едно от основните звена на оста черва-мозък – в бактериалните щамове на червата има синтетични ензими, които могат да произвеждат триптофанови метаболити, а серотонинови рецептори са намерени върху имунните клетки в червата (2). Серотонинът оказва влияние и върху имунните и възпалителните процеси в червата и играе роля за повишаване на податливостта към стомашно-чревни заболявания (болест на Crohn, улцерозен колит, глутенова ентеропатия, дивертикулит) (2).

При мигрена е установена по-висока честота на гастроинтестинални заболявания – забавено изпразване на стомаха, синдром на раздразнено дебело черво, синдром на възпалените черва, глутенова ентеропатия, инфекция с *Helicobacter pylori* (26). От друга страна, пациенти с гастроинтестинални заболявания имат по-висока заболяемост от мигрена. Вероятно това се дължи на връзката между повишена чревна пропускливост и проинфламаторния имуен отговор (26). Ликвидирането на инфекция с *Helicobacter pylori*, води до подобрене при пациенти с мигрена (2, 19).

В експериментални проучвания е предположено, че дисбиозата допринася за хронифициране на мигреноподобна болка чрез повишаване на нивото на TNF α в тригеминалната ноцицептивна система (24). Установени са разлики в състава и функцията на човешката чревна микробиота при мигрена. Анализирани са 108 фекални проби от жени с мигрена – алфа разнообразието е значително намалено, „недружелюбните“ микроорганизми са значително обогатени в групата с мигрена, докато при здравите контроли има повече „поллезни“ микроорганизми (6). При млади жени с мигрена са открити значителни промени в чревната микробиота, свързани с тежка инвалидност от мигрена и с ранни признаци на атеросклероза. Установени са значителни положителни корелации между дисбиозата и CIMT (важен маркер за субклинична атеросклероза – дебелина каротидна интима-медия), а също и с гликиран хемоглобин, тежест и продължителност на мигрената, некротичен туморен фактор алфа и индекс на телесна маса (11).

От една страна, микробиотичната дейност на червата може да бъде повлияна от хранителни фактори, включително фибри и от пробиотици. От друга – по данни в литературата, пробиотиците и диетата могат да повлияят протичането на мигрена, да модулират пристъпите от главоболие и да имат благоприятен ефект като добавка към лечението (10). В проведеното от нас клинично проучване, след започване на лечение с пробиотична добавка, се наблюдава сигнификантно подобрене, по отношение на интензитета на болката, броя и

продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца (Фигури 1-4). Намалява и силата на симптомите след пристъп – обща отпадналост, безсилие и сънливост (Фигура 6).

Редица клинични проучвания потвърждават благоприятния ефект на пробиотиците при мигрена. При общо 79 пациенти с епизодична или хронична мигрена, лечението с пробиотичен микс в продължение на 10 седмици, е довело до значимо намаление на броя пристъпи, интензитета на болката и необходимостта от прием на допълнителен медикамент, в сравнение с плацебо (14). При 40 пациенти с мигрена, лечението с пробиотик за 3 месеца, е довело до значимо подобрене на качеството на живот при 80%, и до намаление на интензитета на болката при повече от 50% от пациентите (21). Не всички данни са позитивни – De Roos и съавт. 2017 (9) не са установили значим ефект при 12 седмично лечение, въпреки че същите автори, в друго проучване (8), съобщават за значимо намаление на броя дни с мигрена и подобрене на инвалидността, свързана с мигрена отчетена по скалата (MIDAS). Възможните механизми на действие са неясни – вероятно подобряване на епителната цялост на червата и понижаване на нивата на възпалителни цитокини. При пациенти с мигрена, пробиотиците подобряват и изпразването на стомаха и чревния мотилитет (10).

Напоследък се заговори и за т. нар. 3М комплекс – мигрена, микробиота и мелатонин (4). Клинично нивата на мелатонин са значително по-ниски сред пациенти с мигрена, особено при тези, които са имали гадене при пристъпи, свързани с определена консумация на храна (1). Мелатониновите рецептори в червата участват в регулирането на възпалението и болката. Дисбиозата води до намаляване на наличността на мелатонин с повишена глутаматергична активност при мигрена. Намаляването на мелатонин и субоптималното функциониране на митохондриите и метаболитната регулация стимулират промени в астроцитите и сателитните глиални клетки, които са в основанат на вазорегулаторните и ноцицептивните процеси при мигрена (1). Бъдещето ще покаже дали и какви са възможностите за лечение с мелатонин при мигрена.

Тревожността е симптом, по-силно свързан с увеличаване на риска от мигрена, отколкото депресията, и има по-голямо значение в психиатричната коморбидност при мигрена (17). Вероятно тук играят роля генетични, житейски, травматични, културни фактори. Откриването и повлияването на симптомите на тревожност е свързано и с контрола на главоболието и качеството на живот на пациентите с мигрена (17). Данните за психологическата полза от пробиотичните добавки не са еднозначни (22). Според някои проучвания, лечението с пробиотици е свързано с добро повлияване на състоянията на депресия и тревожност (5, 18). Такива са резултатите и при нашите пациенти с мигрена – тревожността намалява значимо, в сравнение с преди лечението (Фигура 7).

В заключение, последните предклинични и клинични проучвания показват, че чревната микробиота играе важна роля във взаимодействието между червата и мозъка. Възможно е дисбиозата, чрез имуно-медиации, метаболитни механизми или директно, да е свързана с патогенезата на редица неврологични заболявания, включително мигрена. Резултатите от проведеното от нас проучване показват, че пробиотичните добавки имат място в комбинираното лечение при мигрена, като могат да повлияят интензитета, честотата и продължителността на пристъпите, а също да подобрят и придружаващи

симптоми, като тревожност.

Проведеното клинично наблюдение има и своите недостатъци – то е отворено, без сравнение с плацебо група, при сравнително малък брой участници. Необходими са бъдещи, заслепени, рандомизирани проучвания, при голям брой пациенти, които да потвърдят тази хипотеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson, G. Integrating Pathophysiology in Migraine: Role of the Gut Microbiome and Melatonin. *Curr. Pharm Des.*, 2019, 25, 33, 3550-3562.
- Arzani, M., Jahromi, S. R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S., Togha, M. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The journal of headache and pain*, 2020, 21, 1, 15.
- Bigal, M. E., Lipton, R. B. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Current pain and headache reports*, 2009, 13, 4, 301-307.
- Boutrid, N., Rahmoune, H. „3M”: Migraine, Microbiota and Melatonin. *Med Hypotheses*, 2019, 127, 90.
- Chao, L., Liu, C., Sutthawongwadee, S., Li, Y., Lv, W., Chen, W., Yu, L., Zhou, J., Guo, A., Li, Z., Guo, S. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology*, 2020, 11, 421.
- Chen, J., Wang, Q., Wang, A., Lin, Z. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2020, 29, 9, 470.
- Defaye, M., Gervason, S., Altier, C., Berthon, J. Y., Ardid, D., Filaire, E., Carvalho, F. A. Microbiota: a novel regulator of pain. *Journal of neural transmission*, 2020, 127, 4, 445-465.
- De Roos, N. M., Giezenaar, C. G., Rovers, J. M., Witteman, B. J., Smits, M. G., van Hemert, S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Beneficial microbes*, 2015, 6, 5, 641-646.
- De Roos, N. M., van Hemert, S., Rovers, J., Smits, M. G., Witteman, B. The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability-results of a randomized placebo-controlled study. *European journal of clinical nutrition*, 2017, 71, 12, 1455-1462.
- Gabrielli, M., Cremonini, F., Fiore, G., Addolorato, G., Padalino, C., Candelli, M., De Leo, M. E., Santarelli, L., Giacobuzzo, M., Gasbarrini, A., Pola, P., Gasbarrini, A. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *The American journal of gastroenterology*, 2003, 98, 3, 625-629.
- Georgescu, D., Iurciuc, M.S., Ionita, I., Dragan, S., Muntean, M., Ancusa, O.E., Reisz, D., Ionita, M., Lighezan, D. Migraine without Aura and Subclinical Atherosclerosis in Young Females: Is Gut Microbiota to Blame? *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55, 12, 786.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
- Holzer, P., Farzi, A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Advances in experimental medicine and biology*, 2014, 817, 195-219.
- Martami, F., Togha, M., Seifishahpar, M., Ghorbani, Z., Ansari, H., Karimi, T., Jahromi, S. R. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia*, 2019, 39, 7, 841-853.
- Marizzoni, M., Provati, S., Cattaneo, A., Frisoni, G. B. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current opinion in neurology*, 2017, 30, 6, 630-638.
- Patel, M., Valaiyaduppu Subas, S., Ghani, M. R., Busa, V., Dardair, A., Marudhai, S., Cancarevic, I. Role of Substance P in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Its Correlation With the Degree of Inflammation. *Cureus*, 2020, 12, 10, e11027.
- Peres, M., Mercante, J., Tobo, P. R., Kamei, H., Bigal, M. E. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The journal of headache and pain*, 2017, 18, 1, 37.
- Pirbaglou, M., Katz, J., de Souza, R. J., Stearns, J. C., Motamed, M., Ritvo, P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition research*, 2016, 36, 9, 889-898.
- Savi, L., Ribaldone, D. G., Fagoonee, S., Pellicano, R. Is *Helicobacter pylori* the infectious trigger for headache? A review. *Infectious disorders drug targets*, 2013, 13, 5, 313-317.
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14, e1002533.
- Sensenig, J., Marrongelle, J., Johnson, M., Staverosky, T. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination. *Alternative Medicine Review*, 2001, 6, 5, 488-494.
- Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., Frugé, A. D. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 2019, 20, 1-15.
- Stewart, W. F., Shechter, A., Rasmussen, B. K. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*, 1994, 44, 6, Suppl. 4, 17-23.
- Tang, Y., Liu, S., Shu, H., Yanagisawa, L., Tao, F. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF α Upregulation. *Mol. Neurobiol.*, 2020, 57, 461-468.
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., Waubant, E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of neurology*, 2017, 81, 3, 369-382.
- Van Hemert, S., Breedveld, A. C., Rovers, J. M., Vermeiden, J. P., Witteman, B. J., Smits, M. G., de Roos, N. M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in neurology*, 2014, 5, 241, eCollection.
- Zung, W.W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 1971, 12, 6, 371-379.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Д. Богданова, МБАЛНП „Св. Наум”,
ул. „Д-р Любен Русев” №1, 1113, София, България,
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. D. Bogdanova,
1, Dr. Lyuben Rusev Str., 1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg

ВРОДЕНА МИОТОНИЯ, ОБУСЛОВЕНА ОТ МУТАЦИЯ В *SCN4A* ГЕНА

С. Благоева^{1,2}, Т. Чамова^{1,2}, Т. Тодоров³, А. Тодорова^{3,4}, М. Господинова⁵, И. Търнев^{1,2,6}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”

² Медицински Университет – София

³ Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника”, София

⁴ Катедра „Медицинска Химия и Биохимия”, МУ-София

⁵ УМБАЛ „Иван Рилски”, МУ – София

⁶ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ, София

CONGENITAL MYOTONIA CAUSED BY A MUTATION IN THE *SCN4A* GENE

Stanislava Blagoeva^{1,2}, Teodora Chamova^{1,2}, Tihomir Todorov³,

Albena Todorova^{3,4}, M. Gospodinova⁵, Ivailo Tournev^{1,2,6}

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

² Medical University of Sofia

³ Genetic Medico-Diagnostic Laboratory „Genica”, Sofia, Bulgaria

⁴ Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Sofia Medical University, Sofia, Bulgaria

⁵ University Hospital „Ivan Rilski”, Sofia Medical University, Sofia, Bulgaria

⁶ Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Congenital myotonia caused by a mutation in the *SCN4A* gene is a specific inherited disorder of muscle membrane hyperexcitability caused by gain-of-function defects in mutant NaV1.4 subunits. This disorder is clinically presented by a myotonic phenomenon – abnormal delay in muscle relaxation following voluntary forceful contraction. Affected individuals describe muscular stiffness upon initiating movement. The stiffness remits with several repetitions of the same movement, giving rise to the so-called warm-up phenomenon.

We present a mother and a daughter with a heterozygous mutation c.1333G>A (NM_000334.4) in the *SCN4A* gene leading to the replacement of the amino acid valine with methionine at position 445 in the amino acid sequence encoded by the *SCN4A* gene and causing the atypical myotonia. They described muscular stiffness upon initiating movement, which is present since childhood. Treatment with Carbamazepine had beneficial effect in these cases.

KEY WORDS: *SCN4A* gene, myotonia, myotonic phenomenon.

РЕЗЮМЕ

Натриево-каналната вродена миотония е автозомно-доминантно заболяване обусловено от мутации в *SCN4A* гена, кодиращ NaV1.4 α -субединицата на скелетния мускулен натриев канал, локализиран в хромозома 17q23.1-25.3.6. При това разстройство, нарушеното функциониране на α -субединицата на натриевия канал води до увеличаване на сарколемната възбудимост, което клинично се представя с наличие на миотоничен феномен – затруднена релаксация, продължаваща няколко секунди, след силно мускулно съкращение. Основен клиничен признак е стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, подобряваща се след физическа активност.

Представяме майка и дъщеря с хетерозиготна мутация

c.1333G>A (NM_000334.4) в *SCN4A* гена, водеща до замяна на аминокиселината валин с метионин на позиция 445 в аминокиселинната последователност, кодирана от *SCN4A* гена и обуславяща развитието на Натриево-канална вродена миотония. Начало на оплакванията е в детска възраст и се изразява в стегнатост на мускулатурата, която преминава след раздвижване. Проведена терапия с Карбамазепин с добър субективен ефект при двете пациентки.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *SCN4A* ген, миотоничен феномен, миотония.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Недиетрофичните миотонии са каналопатии, обусловени от мутации в гени, кодиращи йонни канали на скелетните мускули, водещи до клинични прояви на миотония или периоди на слабост (периодична парализа) (3).

Миотонията се дефинира като затруднена релаксация след силна мускулна контракция, като пациентите се оплакват от стегнатост и болки в мускулите (6). Миотоничната стегнатост намалява с последващите движения, т. нар. warm-up феномен. При парамиотонията стегнатостта парадоксално се засилва при повтарящите се мускулни контракции и при охлаждане. Други фактори, които могат да засилят миотонията, са приложението на калий, емоционалният стрес, бременността, хипотиреоидизъм и деполяризиращи анестетици.

Тези заболявания могат да се класифицират на базата на засегнатите йонни канали като (Sansone, V.A. и съавт 2016; Cannon, S.C. и съавт. 2015):

- Вродена миотония (хлорна каналопатия, *CLCN1* гена)
- Натриево-канална вродена миотония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Хиперкалиемична периодична парализа (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Вродена парамиотония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Влошаваща се от калий миотония (натриева каналопатия, *SCN4A* гена)
- Синдром на Schwartz-Jampel (модулиращото влияние на перлекана върху *CLCN1* и *SCN4A* гените).

Натриевите каналопатии са автозомно-доминантни алелни заболявания, обуславяни от мутации в гена *SCN4A*, кодиращ α -субединицата на натриевия канал, локализиран на хромозома 17q23.1-25.3.6. Нарушеното функциониране на α -субединицата на натриевия канал води до увеличаване на сарколемната възбудимост, което клинично се представя с наличие на миотоничен феномен. Към тази група се отнасят

натриево-канална вродена миотония, хиперкалиемична периодична парализа, калий-зависимата миотония и вродената парамияотония. Въпреки припокриващите се фенотипи, всяко едно от тези заболявания има типични клинични характеристики. Над 50 мутации в *SCN4A*-гена са свързани с миотония или периодична парализа.

Натриево-канална вродена миотония се характеризира със скованост на мускулите, особено след почивка, подобряваща се след неколккратно повтаряне на едно и също движение – *warm-up* феномен, без епизоди на периодична парализа. Миотонията може да флукутира и при упражнения да се провокира мускулна болка. Заболяването може да започне от раждането до ранно детство и се представя със забавено отпускане на клепачите след кихане или по време на плач, по-тежко са засегнати долните крайници – има затруднение при изправяне от седнало положение и при изкачване на стълби, необичайно силно развити мускули в крайниците, но явна мускулна хипертрофия в ранна детска възраст е рядка. Детето изглежда непохватно и има затруднения с движенията след почивка. Продължителността на живота е нормална и засегнатите лица могат да водят удовлетворяващ начин на живот.

При конгениталната парамияотония – началото е от раждането. Клиничните признаци са миотония, задълбочаваща се от неколккратно съкращения (парадоксална миотония). Тежестта на миотонична скованост, в много от случаите зависи от температурата на околната среда, като се наблюдава влошаване на оплакванията при по-ниски температури. Най-често засегнати от миотония са клепачите, лицето и ръцете, вероятно защото тези мускулни групи са по-податливи на охлаждане. При изразено охлаждане или след тежки физически натоварвания, пациентите с вродена парамияотония може да имат епизоди на слабост, типични за хиперкалиемичната периодична парализа. (1)

При хиперкалиемичната периодична парализа – началото на заболяването е от ранно детство до второто десетилетие. Клинично се проявява с епизоди на слабост, обикновено сутрин, продължаващи от 10 мин. до около 1 час, много рядко до 1-2 дни. По време на пристъпите нивото на серумния К е на или над горната граница. Някои пациенти имат признаци на миотония преди или в началото на епизодите, миотонията при тези пациенти засяга лицето и ръцете, други показват признаци на парамияотония, а при трети миотоничните признаци отсъстват. Провокиращи тестове за епизодите са почивка след упражнения, гладуване и орален прием на К. Хиперкалиемичната периодична парализа се счита за относително доброкачествено заболяване, но последните проучвания показват, че възприятието на пациентите за качеството им на живот е нарушено.

При калий-зависимата миотония- миотоничната скованост може да бъде лека – флукутираща миотония, при която миотонията флукутира в различни дни и се провокира от физически упражнения тежка – проявяваща се с персистираща, генерализирана миотония, с нарушение на дишането и преглъщането и мускулна хипертрофия, особено в областта на шията и рамената. Миотонията и при двете форми се засилва от прилагането на деполяризиращи агенти.

Основният подход в терапията на вродените миотонии е блокирането на Na^+ канали. Медикаментите, които намират приложение в терапията на ВМ, са Carbamazepine Mexiletine. При непоносимост към Mexiletine, може да се прилага Flecainide (5). Други терапевтични възможности включват Tocainide, Clomipramine и Imipramine (10). Наблюдава се широк

спектр на чувствителност при пациентите и различна степен на повлияване на симптоматиката.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

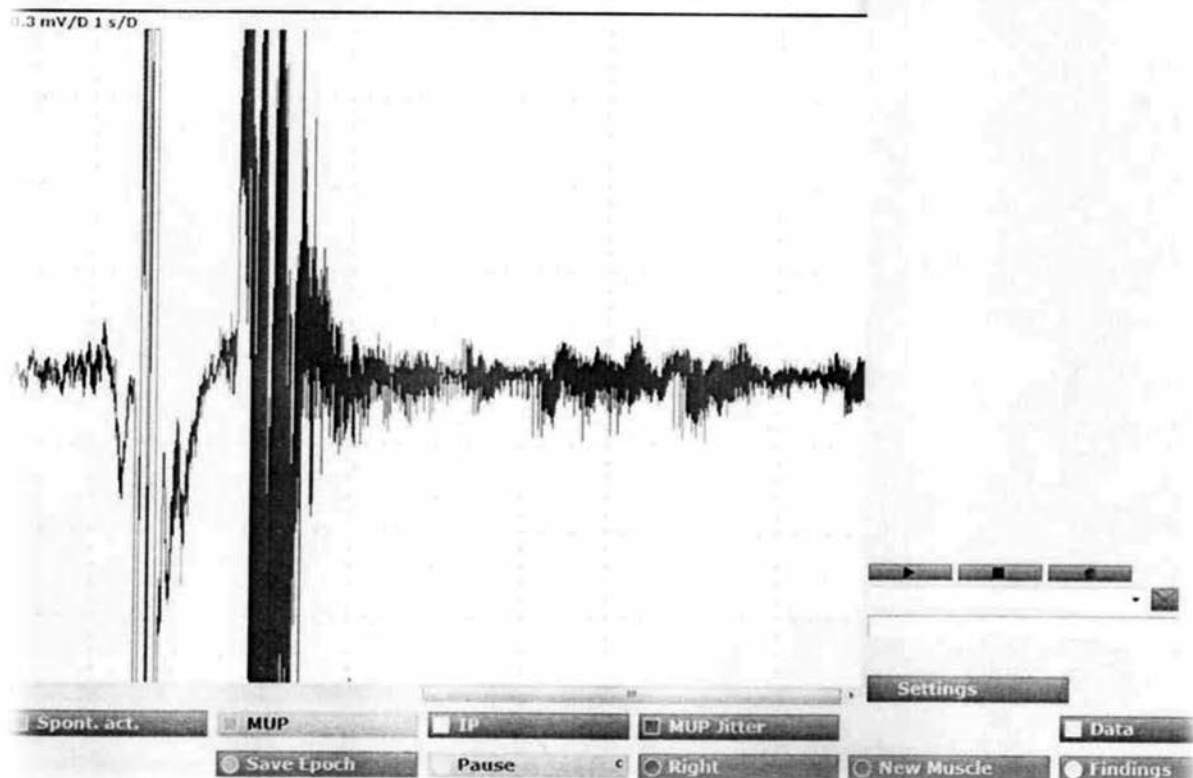
Представяме момиче на 12 г., с нормално моторно и невропсихично развитие. То е фамилно обременено с майка със сходна клинична картина и оплаквания от скованост и схващане на мускулатурата след силна контракция, и след почивка, които не прогресират във времето. Началото на оплакванията е от 11 г.в.

Обективно от неврологичния статус са налице акционни и перкуссионни миотонични феномени, както и *warm up* феномен. От лабораторните изследвания: креатин киназа (СРК) – серум 115 (норма 20-180). При иглената електрмиография (ЕМГ) от *m. biceps brachii dextra* се отвеждат миотонични феномени в покой (фигура 1). При ЛМК – АП с нормална А, продължителност и конфигурация. От функционалното изследване на дишането (ФИД) се установява лек рестриктивен тип нарушение на дишането – FVC 65.1, FEV1 75.7. При пациентката е налице нормална ЕКГ и нормална ехокардиографска находка.

При майката на момичето, която при последното проследяване е на 40 г., оплакванията са с давност от детска възраст (около 12 г.). От тогава се установява скованост и схващания на мускулите предимно на долните крайници, проявяващи се при инициране на бързи движения, траещи няколко секунди и преминаващи след раздвижване (продължителни упражнения) и многократни повторения на едно и също движение. След раждане на първото дете се засилили схващанията на мускулите на цялото тяло, появили се схващания на езика при говорене, затруднило се преглъщането и фините движения на ръцете, поради сковаността и чувството на стегнатост на мускулатурата.

Обективно са налице акционни и перкуссионни миотонични феномени, както и *warm up* феномен, изразена хипертрофия на мускулатурата на горни и долни крайници – псевдоатлетичен хабитус. От лабораторните изследвания: СРК – в серум 1700 (норма 20-180). При иглена ЕМГ от мускули – *deltoideus*, *biceps brachii*, *tibialis anterior* в покой – от всички изследвани мускули се регистрират миотонични феномени. От проксималните мускули – миогенни промени. При пациентката се установява нормална ЕКГ и нормална ехокардиографска находка.

Проведен е молекулярно-генетичен анализ, включващ секвениране на кодиращите региони на таргетните гени, както и екзон/интронните граници, мутации които могат да водят до сплайсинг дефекти. Резултати: Проведеното цялостно екзомно секвениране при пациент 1 доведе до откриване патогенен хетерозиготен вариант – *c.1333G>A* (NM_000334.4) в *SCN4A* гена водещ до замяна на аминокиселината валин с метионин на позиция 445 в аминокиселинната последователност, кодирана от *SCN4A* гена. Вариантът е откриван сред 138 000 контроли по проекта gnomAD, като неговата популационна честота е оценена на 0.0004% (няма докладвани хомозиготни носители). В съответствие с препоръките на ACMG/AMP за интерпретация на вариантите (Richards et al. 2015) този вариант се класифицира като патогенен (категория: PM2, PP5, PP2 и PP3). Директното секвениране по Sanger при пациентката потвърждава варианта *c.1333G>A* в *SCN4A* гена в хетерозиготно състояние. Вариантът е унаследен от майката на пациентката, която има подобна клинична симптоматика. Бащата на пациентката не е наличен за генетични изследвания.



Фигура 1. Иглена ЕМГ- при пациент 1 на 12 г.миотоничен феноменот от m. biceps brachii dextra.

Проведена е терапия с Карбамазепин 2 x 50 мг. при пациент 1 и Карбамазепин 2 x 200 мг. при пациент 2 с добър субективен ефект. Пациентките съобщават за намаляване на сковаността и схващанията на мускулатурата и подобряване на движението.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените болни са с клинична картина, характеризираща се с непрогресираща скованост на мускулатурата, най-силно проявена в долните крайници и дисталните отдели на ръцете, без наличието на преходна слабост, преминаваща след раздвижване. Наблюдава се значителна клинична вариабилност при пациентите с мутация в *SCN4A*- гена, водеща до развитието на Натриево-канална вродена миотония (4, 7). Една част от пациентите са безсимптомни, въпреки че имат електромиографски данни за вродена миотония. Най-честият симптом е миотония на краката, влошаваща се от ниски температури и се изразява в намалена способност за бягане, забавена походка, чести падания, миотония на клепачите, двойно или замъглено зрение, страбизъм, епизоди на стридор или задушаване. При някои пациенти е налице постоянна проксимална мускулна слабост, изолирана диатална слабост и болезненост на мускулатурата (7). Макар и рядко, при някои пациенти се срещат преходни паралитични епизоди. Оплакванията не прогресират във времето, но е възможно умерено влошаване на симптомите.

От проведения молекулярно-генетичен анализ – цялостно екзомно секвениране, се установи патогенен хетерозиготен вариант в *SCN4A* гена кодиращ скелетен мускулен натриев канал, който е известен и описан и при други пациенти (7). Патогенните хетерозиготни варианти в *SCN4A* гена са доказана причина за развитието на автозомно-доминантна Хипер-

калиемична периодична парализа тип 2 (OMIM: 170500), Атипична вродена миотония, която реагира на Ацетазоламид (OMIM: 608390), Парамиятония конгенитата (OMIM: 168300). Фенотипните различия на заболяванията причинени от мутации в *SCN4A* гена, а именно отсъствието на типичните епизоди на мускулна слабост, характерни за хиперкалиемичната периодична парализа, както и липсата на парадоксална миотония – задълбочаваща се от неколкостепенни мускулни съкращения, предполагат изключване на тези заболявания в диференциално диагностичен план и поставяне на диагноза Натриево-канална вродена миотония. Проведената терапия с постепенно титриране на дозата на Карбамазепин, доведе до облекчаване на симптоматиката и подобряване на движенията и качеството на живот, наблюдавани и при двете пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божилова, Р., Гергелчева, В., Божинова, В. Парамиятония конгенитата – съвременни разбирания и представяне на случай. Българска неврология, 2002, 2, 155-159.
2. Търнев, И., Божинова, В., Ишпекова, Б. Неврология. Под редакцията на акад. д-р Иван Миланов, дмн. Медицина и Физкултура. Наследствени болести на нервната система и мускулите. София, 2012, 671-675.
3. Cannon, S.C. Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci, 1996, 19.
4. Cannon, S.C. Channelopathies of skeletal muscle excitability, 2015, 5.
5. Desaphy, J.F., Modoni, A., Lomonaco, M., Camerino, C. Dramatic improvement of myotonia permanens with flecainide atwo-case report of a possible bench-to-bedsidepharmacogenetics strategy. Eur J ClinPharmacol, 2013, 69.
6. Heatwole, R., Statland, M., Logigian, L. The diagnosis and treat-

- ment of myotonic disorders. *Muscle Nerve*, 2013, 47, 632-648.
7. Huang, C., Lai, H., Lin, P., and Lee, M. Changes of Resurgent Na⁺ Currents in the Nav1.4 Channel Resulting from an SCN4A Mutation Contributing to Sodium Channel Myotonia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 2593.
 8. Nojszewska, M., Lusakowska, A., Gawela, M., Sierdzinski, J., Sulek, A., Krysak, W., Elert-Dobkowska, E., Seroka, A., Kaminska, A., Kostera-Pruszycka, A. The needle EMG findings in myotonia congenita, 2019, 1050-6411.
 9. Novak, K., Norman, J., Mitchell, J., Pinter, M., Rich, M. Sodium channel slow inactivation as a therapeutic target for myotonia congenita, 2015, 77, 320-332.
 10. Sansone, A., Burge, J., McDermott, MP., Smith, P., Herr, B., Tawil, R., Pandya, S., Kissel, J., Ciafaloni, E., Shieh, P., Ralph, W., Amato, A., Cannon, C., Trivedi, J., Barohn, R., Crum, B., Mitsumoto, H., Pestronk, A., Meola, G., Conwit R., Hanna, G., Griggs, C. Muscle Study Group. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorophenamide in periodic paralysis. *Neurology*, 2016, 86.
 11. Sansone, A. The Dystrophic and Nondystrophic Myotonias. *Continuum. Muscle and Neuromuscular Junction Disorders*, 2016, 22, 1889-1915.
 12. Sparber, P., Sharova, M., Filatova, A., Shchagina, O., Ivanova, E., Dadali, E., and Skoblov, M. Recessive myotonia congenita caused by a homozygous splice site variant in CLCN1 gene: a case report. Sparber et al. *BMC Medical Genetics*, 2020, 21, 197.

Адрес за кореспонденция:

д-р Станислава Благоева,

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска”,

бул. Георги Софийски №1.

E-mail: stassi_94@abv.bg

ПОЛИМИКРОГИРИЯ ПРИ ПАТОГЕННИ ВАРИАНТИ В COL18A1 ГЕНА, АСОЦИИРАНИ С KNOBLOCH СИНДРОМ ТИП 1

Д. Денева¹, В. Божинова¹, И. Александрова^{1,2}, Р. Въжарова^{3,4}

¹ Клиника по нервни болести за лечение на деца, УМБАЛНП „Св. Наум”

² Катедра по неврология, Медицински факултет, МУ – София

³ Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски”

⁴ СБАЛГАР „Д-р Малинов”, Генетична лаборатория

POLYMICROGYRIA IN CASES OF PATHOGENIC VARIANTS IN COL18A1 GENE, ASSOCIATED WITH KNOBLOCH SYNDROME TYPE 1

D. Deneva¹, V. Bojinova¹, I. Aleksandrova^{1,2}, R. Vazharova^{3,4}

¹ Clinic of Child neurology, Multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry „St. Naum” Accredited university hospital, Sofia

² Chair of neurology, Medical faculty Medical university, Sofia

³ Chair of biology, medical genetics and microbiology, Medical faculty, University of Sofia „St. Kliment Ochridski”

ABSTRACT

Knobloch syndrome is a rare and clinically heterogeneous autosomal recessive disease caused by mutations in the *COL18A1* gene, that is located on the long arm of chromosome 21 (chr 21q22.3). The gene encodes collagen XVIII, which is an important component of basement membranes. Pathogenic variants of *COL18A1* are found in homozygotes and compound heterozygotes. Knobloch syndrome is characterized by typical ocular abnormalities and cranial dysraphism. Besides these features, central nervous system involvement is rare, although there are increasing reports of concomitant migration disorders, delayed psycho-motor development and epilepsy.

We present a case of a 2 years and 4 months old boy with speech delay, ataxia, large amplitude horizontal nystagmus and occipital dermal sinus. MRI of the brain shows bilateral polymicrogyria, enlarged cisterna magna, spinocerebellar hypoplasia and occipital dermal sinus. Exome sequencing identified two likely

pathogenic variants in the *COL18A1* gene in a heterozygous state, suggesting that the boy is a compound heterozygote.

KEY WORDS: Knobloch syndrome, *COL18A1*, Polymicrogyria

РЕЗЮМЕ

Синдромът на Knobloch е рядко и клинично хетерогенно автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на мутации в *COL18A1*. Генът е разположен в дългото рамо на хромозома 21 (21q22.3) и кодира alpha-1-субединиците на колаген тип XVIII, за който е установено, че е важен компонент на базалните мембрани. Синдромът на Knobloch се характеризира с типични очни аномалии и краниален дисрафизъм. Други находки от централната нервна система са редки, но се увеличават съобщенията за съпътстващи миграционни аномалии, забавено психо-моторно развитие и епилепсия. Заболяването се проявява при хомозиготни и съставни хетерозиготни носители на патологични алели в *COL18A1*.

Представяме случай на момче на 2 г. и 4 месеца със забавено говорно развитие, атаксия, едър хоризонтален нистагъм и окципитален дермален синус. От МРТ на главния мозък се установяват данни за двустранна полимикрогирия, мегацистерна магна, спино-церебеларна хипоплазия, окципитален дермален синус. При екзомно секвениране са установени два вероятно патогенни варианта в гена *COL18A1* в хетерозиготно състояние, което предполага, че момчето е съставен хетерозигот.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Knobloch syndrome, *COL18A1*, Polymicrogyria

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът първоначално е описан от Knobloch и Layer през 1971 г. в голямо семейство, при което 5 от 10 сибиси са имали високостепенно късогледство, витреоретинална дегенерация, отлепване на ретината и тилно енцефалоцеле (9).

Синдромът на Knobloch (KS) е рядко и клинично хетерогенно автозомно-рецесивно заболяване. През 2000 г. Sertie et al. установяват връзката на мутациите в *COL18A1* гена и синдрома на Knobloch (14). *COL18A1* е разположен в дългото рамо на хромозома 21 (21q22.3) и кодира протеина колаген XVIII, за който е установено, че е важен компонент на съдовите и епителни базални мембрани (BM). Колаген XVIII има три различни изоформи, които се различават само по своите сигнални пептиди (N-терминален неколагенов домен) и имат специфичен модел на експресия в тъканите. Дефицитът на една от изоформите е достатъчен, за да се изяви KS. Дефицитът на всички изоформи е свързан с по-тежък очен фенотип (8). Колаген XVIII се намира в много различни тъкани и мутациите в *COL18A1* могат да доведат до разнообразен системен фенотип. Той присъства в почти всички очни структури, включително мембраната на Bruch, капсулата на лещата, BM на ириса, стъкловидното тяло и ретината. Недостатъчното количество води до тежки очни дефекти. Колаген XVIII се експресира и в ембрионалния мозък (пия и кръвоносни съдове), и играе важна роля в неговото развитие. Инактивирането му води до неправилна миграция на невроналните прогениторни клетки и нарушена синаптогенеза, с последващи структурни мозъчни малформации, умствена изостаналост и епилептични пристъпи (1, 4, 10, 13).

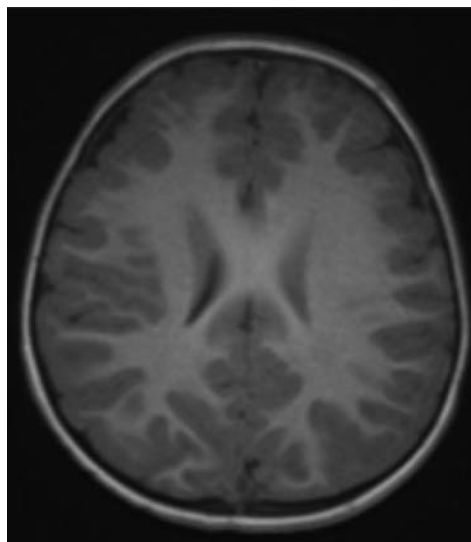
Очните и тилните дефекти на черепа са двете отличителни черти на синдрома на Knobloch. Очните дефекти често се появяват преди едногодишна възраст и включват прогресираща високостепенна миопия, сублуксация на лещата, катаракта. Ретиналната дегенерация и отлепване на ретината обикновено се изясняват в края на първото десетилетие от живота или по-късно. Офталмологичните находки са типични и достатъчни за точното диагностициране на синдрома.

Дефектите на тилната област варират от енцефалоцеле, чисто костни лезии до аномалии на скалпа, като аплазия на кожата. Проучванията са установили, че няма връзка между размера и тежестта на тилната аномалия и мястото на мутацията в *COL18A1* гена. Поради променливото представяне на окципиталните дефекти, при определен процент от пациентите, които носят мутации в *COL18A1*, не се установява краниален дизрафизъм. Caglayan et al. съобщават за случаи свързани с други находки от централната нервна система, като пахигирия, полимикрогирия и атрофия на малкия мозък (2). Полимикрогирията (ПМГ) се описва като прекомерен брой, необичайно малки мозъчни гънки. Тя е силно хетерогенна кортикална малформация, причинена както от негенетични, така и от генетични причини. Сред свързаните с ПМГ гени се описват единични генни мутации в колаген свързаните *COL4A1*, *COL4A2*, *COL18A1* гени (7, 11, 14).

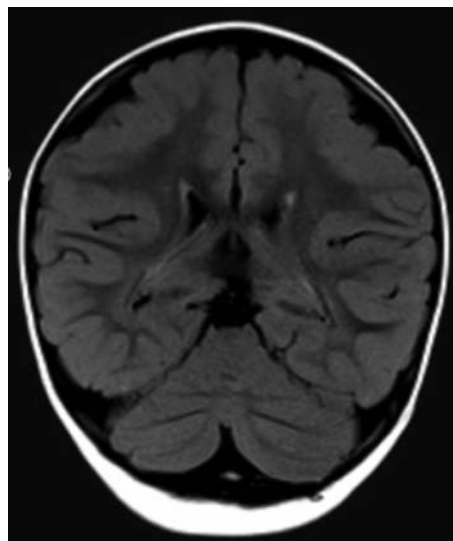
Други по-редки клинични прояви на KS включват епилептични пристъпи, хипермобилност на ставите, белодробна хипоплазия, декстрокардия, хипоплазия по средна линия, двойнодренажна отделителна система. Те подчертават широкия фенотипен спектър, с който може да се изяви синдромът на Knobloch, а също така илюстрират значението на колаген XVIII за нормалното развитие на множество органи (3).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

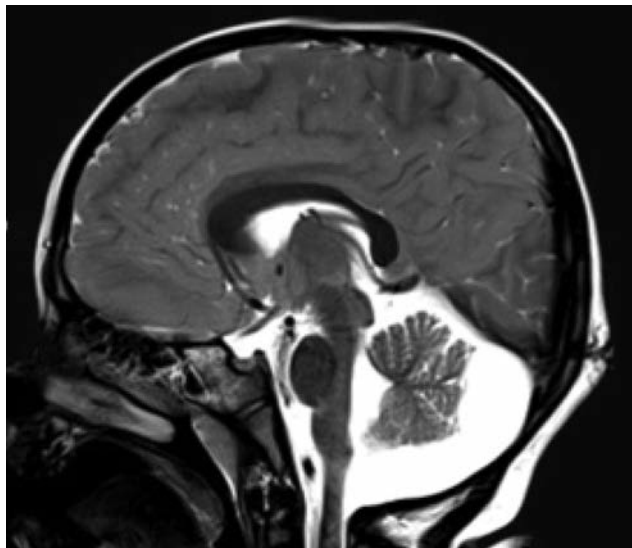
Пациентът е момче на 2 г. и 4 месеца, родено от бременност протекла с контракции през последните месеци, раждане по оперативен механизъм, по индикации на майката (ресекцио), с тегло 3400 гр. Апгар на 1 мин – 8, на 5 мин – 9, със „зелени“ околоплодни води, установена е интраамниотична инфекция на плода. Провеждана е кислородотерапия и антибиотично лечение. От раждането са констатирани едър хоризонтален нистагъм, вродена малформация – хипоспадия на уретрата, малък окципитален хемангиом. Ранно моторно развитие: обръщал се от гръб на корем преди 7-я месец, проходил към 1 г. 4 месеца, но бил неустойчив при рязка промяна на посоката и завъртане на главата. Речево развитие: към настоящата възраст (2 г. 4 месеца) произнася единични думи с дефектно звукопроизношение, разбира и изпълнява нареждания. Провеждани са МРТ на главен мозък на 7 месеца, на 2 г. 3 месеца и на 2 г. 4 месеца, с идентична находка: фронтална полимикрогирия двустранно, по-изразена вляво, мегаистерна магна, церебеларна и стволова хипоплазия, окципитален дермален синус. Изключен е синдром на Joubert. (фиг. 1, фиг. 2, фиг. 3).



Фиг. 1. Аксиален T1 срез – двустранна фронтално-париетална полимикрогирия.



Фиг. 2. Коронарен FLAIR срез – двустранна фронтално-париетална полимикрогирия.



Фиг. 3. Сагитален срез – фронто-париетална полимикрогирия, стволова и малкомозъчна хипоплазия и окципитален дермален синус.

Неврологичен статус: Обиколка на главата 46 см (SDS=-3). Краниални нерви – констатира се вроден нистагъм (едър хоризонтален нистагъм при поглед напред, наляво и надясно). Не се отчитат тонусови нарушения и отпадна двигателна симптоматика. Сухожилните рефлекс са живи, с разширени рефлексогенни зони в долните крайници, без патологични рефлекс. Сетивност – не може да се изследва. Координация – извършва целенасочени движения с ръцете, с лека несигурност при достигане на целта, неустойчив при смяна на позицията и посоката на движение. Походка – атактична. Реч – задръжка в експресивната реч, ниско ниво на рецептивна реч.

Офталмологично изследване: очни дъна – папили с ясни граници, без проминенция, по-бледовати. Ретини трудно се оглеждат

Генетично изследване: при пациента е извършено екзомно секвениране и таргетен анализ на гени, асоциирани с полимикрогирия, церебеларна атаксия и малформации на ЦНС. При анализа са установени два труктуриращи варианта в гена *COL18A1*, които са в хетерозиготно състояние което предполага, че момчето е съставен хетерозигот. Единият вариант *COL18A1:c.1469-2A>G* е известен вероятно патологичен вариант, асоцииран с Knobloch синдром тип 1 (ClinVar: 373962) и втори вариант – *c.3623C>A* – не е докладван досега, класифициран като вероятно патологичен. Не е извършван сегрегационен анализ в семейството и функционален анализ на вариантите.

ОБСЪЖДАНЕ

Най-честата и ранна изява на синдрома на Knobloch са типичните очни аномалии, включващи прогресивна, високостепенна миопия, сублуксация на лещите, витреоретинална дегенерация, отлепване на ретината, катаракта (6). Тази патология е добре позната на офталмолозите и може правилно да се диагностицира. Когато се представя като мозъчна (полимикрогирия, пахикирия), малкомозъчна малформация и епилепсия, диагнозата може да бъде пропусната. Към днешна дата има 8 публикации, описващи общо двадесет пациента с мозъчни малформации, свързани със синдрома на Knobloch (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12). Както при другите фенотипни прояви на синдрома, структурните мозъчни аномалии дължащи се на

мутации в *COL18A1*, показват вариабилна експресия. В докладваните случаи, полимикрогирия се наблюдава при 14 пациента, пахикирия при двама, хетеротопия при четирима, стволова и малкомозъчна хипоплазия при трима, като при някои от пациентите се съчетават няколко мозъчни малформации. При всички е отчетена различна степен на забавено развитие и когнитивен дефицит. При нашия пациент за момента не се откриват структурни очни аномалии, докато при всички съобщени в литературата пациенти, очната патология е първата клинична проява. Основната клинична презентация при пациента е неврологична, с едър хоризонтален нистагъм, атаксия, забавено говорно развитие. Подобно на съобщените в литературата аномалии на отделителната система, от раждането е диагностицирана хипостадия на уретрата. При МРТ изследване на главен мозък се визуализира фронто-париетална полимикрогирия, стволова и церебеларна хипоплазия, които корелират с отчетените отклонения в неврологичния статус. (фиг. 1, фиг. 2, фиг. 3) В областта на кожния хемангиом при невроизобразяващото изследване се наблюдава окципитален дермален синус, тилеи дефект, който е отличителна черта на синдрома. (фиг. 3) При диагностицирането на KS и свързаните с това аномалии на ЦНС, МРТ изследване на главния мозък е основен диагностичен метод. В случаите на недиагностицирана мозъчна малформация, от съществена важност е секвенирането на целия екзом. Идентифицирането по този начин на автозомно – рецесивния синдром на Knobloch е от решаващо значение за точното генетично консултиране на семейството, с определяне риска от рецидив при следващи бременности. От друга страна, пациенти диагностицирани със синдром на Knobloch, с установени мутации на *COL18A1*, трябва да бъдат изследвани за потенциални лезии на централната нервна система.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пълният фенотипен спектър на KS все още не е определен. С това съобщение се демонстрира клинична вариабилност на синдрома. За разлика от всички направени до сега съобщения, при нашия пациент, до настоящата възраст, няма изява на очна патология, като водеща е неврологичната симптоматика. От установените два варианта в гена *COL18A1*, вторият вариант – *c.3623C>A* – не е докладван досега в научната литература.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caglayan, A.O., Baranoski, J.F., Aktar, F., et al. Brain malformations associated with Knobloch syndrome – review of literature, expanding clinical spectrum, and identification of novel mutations. *Pediatr Neurol.* 2014, 51, 6, 806-813.
2. Charsar, B.A., Goldberg, E.M. Polymicrogyria and intractable epilepsy in siblings with Knobloch syndrome and homozygous mutation of *COL18A1*. *Pediatr Neurol.* 2017, 76, 91-92.
3. Corbett, M.A., Turner, S.J., Gardner, A., Silver, J. et al. Familial epilepsy with anterior polymicrogyria as a presentation of *COL18A1* mutations. *Eur J Med Genet.* 2017, 60, 8, 437-443.
4. Heljasvaara, R., Aikio, M., Ruotsalainen, H., Pihlajaniemi, T. Collagen XVIII in tissue homeostasis and dysregulation – Lessons learned from model organisms and human patients, *Matrix Biol.* 2017, 57-58, 55-75.
5. Hull, S., Arno, G., Cu, K., et al. Molecular and clinical findings in patients with Knobloch syndrome. *JAMA Ophthalmol.* 2016, 134, 7, 753-762.
6. Khan, A.O., Aldahmesh, M.A., Mohamed, J.Y., et al. The distinct ophthalmic phenotype of Knobloch syndrome in children. *Br J*

- Ophthalmol. 2012, 96, 6, 890-895.
7. Keren, B., Suzuki, O.T., Gerard-Blanluet, M. et al. CNS malformations in Knobloch syndrome with splice mutation in *COL18A1* gene. Am J Med Genet. 2007, 143A, 1514-1518.
 8. Kliemann, S.E., Waetge, R.T., Suzuki, O.T. et al. Evidence of neuronal migration disorders in Knobloch syndrome: clinical and molecular analysis of two novel families. AJMG 2003, 119A, 1, 15-19.
 9. Knobloch, W.H., Lauer, J.M. Retinal detachment and encephalocele. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1971, 8, 3, 181-184.
 10. Menzel, O., Bekkeheien, R.C., Reymond, A., et al. Knobloch syndrome: novel mutations in *COL18A1*, evidence for genetic heterogeneity, and a functionally impaired polymorphism in endostatin. Hum Mutat. 2004, 23, 77-84.
 11. Paisan-Ruiz, C., Scopes, G., Lee, P., Houlden, H. Homozygosity Mapping Through Whole Genome Analysis Identifies a *COL18A1* Mutation in an Indian Family Presenting With an Autosomal Recessive Neurological Disorder. Am J Med Genet, 2009, Part B 150B, 993-997.
 12. Passos-Bueno, M.R., Marie, S.K., Monteiro, M., et al. Knobloch syndrome in a large Brazilian consanguineous family: confirmation of autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet. 1994, 52, 2, 170-173.
 13. Passos-Bueno, M.R., Suzuki, O.T., Armelin-Correa, L.M. et al. Mutations in collagen 18A1 and their relevance to the human phenotype. An Acad Bras Cienc. 2006, 78, 1, 123-131.
 14. Sertie, A. L., Quimby, M., Moreira, E. S. et al. A gene which causes severe ocular alterations and occipital encephalocele (Knobloch syndrome) is mapped to 21q22.3. Hum. Molec. Genet. 1996, 5, 843-847.

Адрес за кореспонденция:

д-р Даниела Денева

Клиника по нервни болести за лечение на деца

МБАЛНП „Св. Наум“,

ул. „Любен Русев“ 1,

София, 1113

e-mail: dr.deneva@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. D. Deneva,

1, Dr. Lyuben Rusev Str.,

1113, Sofia, Bulgaria

e-mail: dr.deneva@abv.bg

РАННА МАЛКОМОЗЪЧНА АТАКСИЯ ПРИ МУТАЦИЯ В *COQ8A* ГЕН

И. Александрова^{1,3}, А. Асенова^{1,3}, Н. Топалов^{2,3}, Н. Иванова⁴, К. Михова⁴, В. Митев⁴, А. Йорданова⁴, Р. Кънева⁴, В. Божинова¹

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

² Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“

³ Катедра по неврология, МУ-София

⁴ Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, МУ-София

A CASE OF AN EARLY ONSET CEREBELLAR ATAXIA DUE TO *COQ8A* MUTATION

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, N. Topalov^{2,3}, N. Ivanova⁴, K. Mihova⁴, V. Mitev⁴,
A. Jordanova⁴, R. Kuneva⁴, V. Bojinova¹

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

² Imaging Diagnostic Department, MHATNP „St. Naum“

³ Department of Neurology, MHATNP „St. Naum“

⁴ Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry
and Biochemistry, MU-Sofia

ABSTRACT

Cases of cerebellar ataxia due to CoQ deficiency manifest usually in early childhood. The typical clinical presentation includes cerebellar ataxia and atrophy in some of the cases combined with neuropathy, epileptic seizures, mental retardation, dystonia, myopathy. Rare manifestations are ptosis and ophthalmoplegia, retinitis pigmentosa, hearing impairment and endocrinological disorders.

We present a case of a 12 years old girl, born after normal pregnancy, but with subsequent motor and neuro-psychological delay – the girl started walking after 1 year and 8 months of age and had speech problems. When 4 years of age a computed tomography (CT) was performed which showed cerebellar atrophy. At the age

of 8 she experienced generalized tonic-clonic seizure and was treated with valproate. New CT scans were performed when 9 and 12 years old that showed progression of the cerebellar atrophy. When admitted in the Clinic of Child Neurology, at the age of 12, the neurological status showed coordination syndrome with intention tremor, dysmetria and atactic gait. A psychological study was performed and the patient was assessed with a mild mental retardation, there was no evidence of peripheral neuropathy or myopathy in the EMG. Genetic testing was performed that showed a mutation in exon 7 of *COQ8A* gene.

Early diagnosis of CoQ10 deficiency in patients with cerebellar ataxia is important due to the possible improvement of the symptoms with a CoQ replacement therapy.

KEY WORDS: cerebellar ataxia, CoQ, *COQ8A*, replacement therapy

РЕЗЮМЕ

Случаите на ранна малкомозъчна атаксия в резултат на дефицит на коензим Q (CoQ) се изявяват най-често в ранна детска възраст, като освен церебеларна атаксия и атрофия са възможни периферна невропатия, епилептични пристъпи, умствена изостаналост, дистония и миопатия. По-редки прояви са птоза и офталмоплегия, retinitis pigmentosa, сензонеурална загуба на слуха и ендокринологични нарушения.

В статията е представен случай на 12-годишно момиче с доказана мутация в *COQ8A* с водеща клинична картина на церебеларна атаксия. Детето е родено от нормално протекли бременност и раждане, но е с изоставащо двигателно и невро-психично развитие – проходило е след навършване на 1 година и 8 месеца и е с изоставащо говорно развитие. По този повод на 4-годишна възраст е проведена компютърна томография (КТ), в която е налице церебеларна атрофия с широк четвърти вентрикул. На 8-годишна възраст при пациентката се изяснява пристъп с характеристиките на генерализиран тонично-клоничен, във връзка с което е проведено лечение с валпроат. Състоянието е проследявано с провеждане на нови КТ на главен мозък, в които се визуализира прогресия на церебеларната атрофия. При последната хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, когато момичето е на 12 години, неврологичният статус показва церебеларен синдром с интенционен тремор, дизметрия и атактична походка. Проведено е психологично изследване, което показва лека степен на умствена изостаналост при пациентката. Електромиографията и електроневрографията са без данни за периферна невропатия или миопатия. Генетичното изследване доказва мутация в екзон 7 на ген *COQ8A*.

Своевременното доказване на дефицит на CoQ при пациенти с церебеларна атаксия е от особена важност поради възможното подобрене на симптоматиката при заместително лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: церебеларна атаксия, CoQ, *COQ8A*, заместително лечение

ВЪВЕДЕНИЕ

Коензим Q, CoQ (убиквинон) е представен във всички тъкани и има основно значение за синтеза на аденозин трифосфат, като изпълнява ролята на преносител на електрони от комплекс I и II към комплекс III на дихателните вериги (1, 2). Способността му да участва в многократни цикли на редукция и окисление определя ролята му на основен мембранен антиоксидант. Тежкия дефицит на CoQ води до значително нарушение на производството на енергия в клетката, без съществено увеличаване на оксидативния стрес, докато лекият дефицит на CoQ е причина за значително увеличаване на оксидативния стрес и повишена смъртност на клетката, без да засяга продукцията на аденозин трифосфат. Дефицитът на CoQ води и до нарушение в *de novo* синтеза на пиримидини (1).

Дефицитът на CoQ може да се дължи на мутации в гени, участващи пряко в биосинтеза на CoQ (първичен дефицит на CoQ), или на мутации в гени, които не са свързани директно с биосинтеза на CoQ (вторичен дефицит) (8, 9, 10). Първичните дефицити на CoQ са редки състояния, свързани с разнообразна клинична картина, като обикновено се унаследяват автозомно-рецесивно (10). Описани са мутации в 10 гена, кодиращи синтеза на протеини, участващи в биосинтеза на CoQ – *PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ5*, *COQ6*, *COQ7*, *COQ8A*, *COQ8B*, *COQ9* (2, 7).

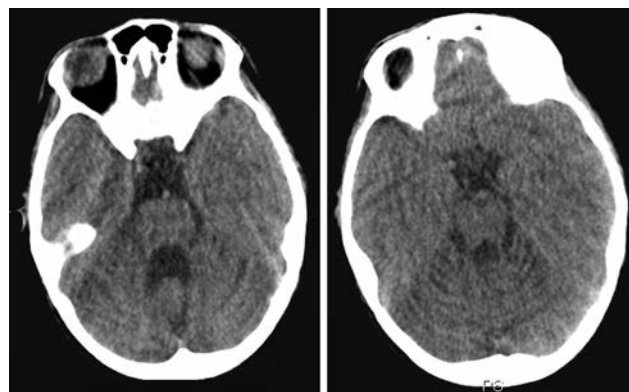
Клиничната картина при дефицит на CoQ е разнообразна, като могат да се обобщят 5 фенотипа (1, 10): енцефаломиопатия, тежко мултисистемно заболяване в кърмаческа възраст, изолирана нефропатия с или без сензонеурална загуба на

слуха, церебеларна атаксия и изолирана миопатия. Церебеларната атаксия е най-честата клинична изява, а вариантите в *COQ8A* са най-честите мутации, водещи до първичен дефицит на CoQ (2, 4, 11, 12).

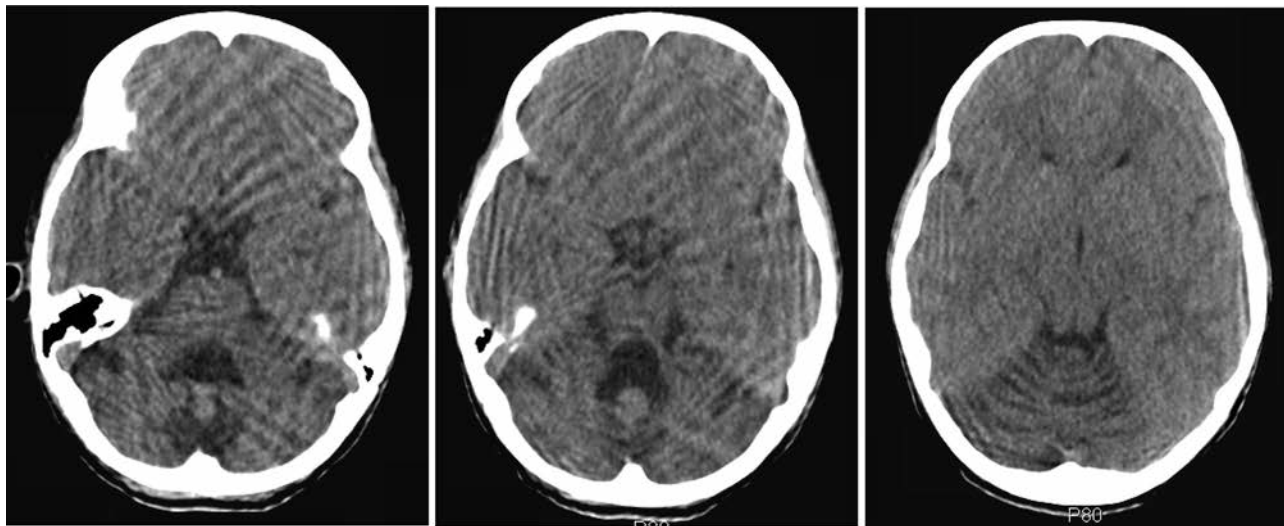
В статията е представен случай на момиче с доказана мутация в *COQ8A* с водеща клинична картина на церебеларна атаксия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

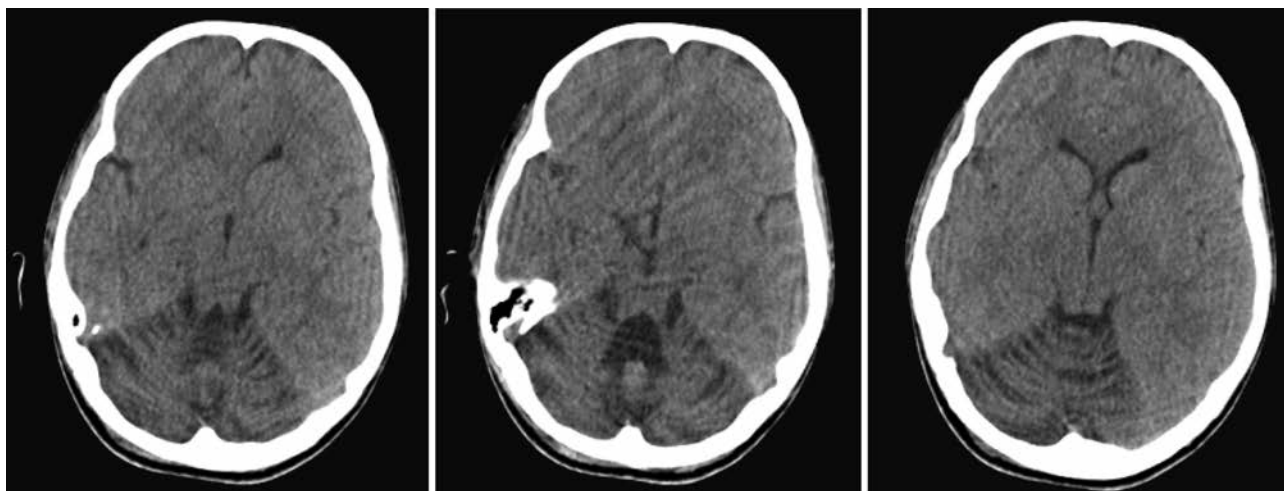
Пациентката е момиче на 12 години, родено от нормално протекли бременност и раждане, но с изоставащо двигателно и невро-психично развитие. Момичето е проходило след навършване на 1 година и 8 месеца и е с изоставащо говорно развитие – проговорило е след 2-годишна възраст, първоначално с единични думи с дефекти в звукопроизношението. На 4-годишна възраст за пръв път е хоспитализирано в Клиниката по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“, където е проведена компютърна томография (КТ), показваща церебеларна атрофия с широк четвърти вентрикул (Фиг. 1). На 8-годишна възраст момичето получава епилептичен пристъп с характеристиките на генерализиран тонично-клоничен, във връзка с което е проведено лечение с валпроат. Състоянието на детето е проследявано с провеждане на ЕЕГ изследвания, които не показват патологични отклонения и с КТ на главен мозък на 9 и 12-годишна възраст (Фиг. 2, Фиг. 3), в които се визуализира лека прогресия на церебеларната атрофия. Неколкократно е препоръчвано провеждане на генетично изследване с панел за ранна малкомозъчна атаксия, което е осъществено на 11-годишна възраст на детето. При последната хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца, когато момичето е на 12 години, неврологичният статус показва церебеларен синдром с интенционен тремор, дизметрия и атактична походка, няма данни за пирамидна симптоматика. При психологичното изследване пациентката е оценена с лека степен на умствена изостаналост, в електромиографията и електроневрографията няма данни за миопатия или периферна невропатия, а ЕЕГ е в норма. Проведеното генетично изследване в насока „ранна малкомозъчна атаксия“ доказва мутация NM_020247.4:c.901C>T/NP_064632.2:p.Arg301Trp в екзон 7 на ген *COQ8A*. След получаване на резултатите от генетичното изследване е предложено започване на заместителна терапия с CoQ.



Фиг. 1. КТ на 4-годишна възраст – малкомозъчна атрофия, разширен 4ти вентрикул.



Фиг. 2. КТ на 9-годишна възраст – дискретна прогресия на малкомозъчната атрофия.



Фиг. 3. КТ на 12-годишна възраст – лека прогресия в малкомозъчната атрофия.

ОБСЪЖДАНЕ

Описаният случай показва типично клинично протичане при мутация в *COQ8A* – изява на церебеларна атаксия и церебеларна атрофия в ранна детска възраст, с бавна прогресия в съчетание с умствена изостаналост и епилептичен пристъп, без да са налице данни за екстрапирамидна симптоматика, невропатия и миопатия.

Генът *COQ8A* кодира атипична киназа COQ8, за която се счита, че има регулаторна роля в биосинтеза на CoQ (2). Мутациите с *COQ8A* са най-честата причина за първичен дефицит на CoQ, като водят до развитие на автозомно-рецесивна церебеларна атаксия в съчетание с церебеларна атрофия и умерен дефицит на CoQ в скелетните мускули (2, 5, 6, 7, 12). Церебеларната атаксия се проявява като единствена клинична манифестация при около 25% от случаите и се наблюдава при дебюта или при прогресия на заболяването. При останалите случаи се описват и други придружаващи симптоми, най-често са дистония и миоклонус, а съчетанието атаксия, дистония, миоклонус се оформя като характерен фенотип (3, 7, 12). Наблюдавани са и намален толеранс към физически упражнения, интелектуален дефицит, говорни нарушения, епилепсия (5, 6, 7). Обикновено заболяването е бавно прогресиращо, но

е възможен и по-усложнен ход. Дискутира се въпросът за наличието на връзка между нивата на CoQ и тежестта на заболяването, като данните са противоречиви. При начало на симптоматиката в ранна детска възраст тежестта на заболяването и първоначалните симптоми зависят от възрастта на изява (4). Дебютът при деца на възраст до 5 години включва нестабилна походка, често в съчетание с изоставане в развитието или регрес, докато при начало на симптоматиката между 6 и 18-годишна възраст често е налице съчетание между координационна симптоматика, епилепсия, тремор и промяна в по-честота (4). По-ранната възраст на изява на симптоматиката е свързана по-често с когнитивен дефицит, пирамидна симптоматика, епилепсия, дистония, намален толеранс към упражнения, тремор и очедвигателни нарушения. При пациентите с по-късно начало на заболяването в юношеството обикновено се наблюдават по-доброкачествено протичане и по-леко изразени церебеларни симптоми. Мигрена се описва рядко, но трябва да се има предвид поради описание на случаи на инсулти или инсулт-подобни епизоди (3). Не могат да се направят точни генотип-фенотип корелации, като често една и съща мутация може да се прояви с дебют на заболяването в различна възраст и с разнообразна клинична презентация (7).

Traschutz и съавт. обобщават клиничната картина и образните находки в голяма кохорта от пациенти с церебеларна атаксия и мутация в *COQ8A* (n=59) (11). Началото на симптомите при всички пациенти е преди навършване на 45 години, като при 50% от случаите е преди навършване на 6 години. Заболяването дебютира основно с церебеларна атаксия (при 68% от случаите), но е възможно начало и с миоклонус, дистония или тремор. Хиперкинетични двигателни нарушения са наблюдавани при 41% от пациентите, от които най-чести са миоклонус (при 30% от пациентите), дистония (при 28%), тремор на главата (при 22%) и постурален тремор (при 20%). Дистонията се проявява като цервикална или фокална дистония на горен крайник. Други симптоми са умствена изостаналост (при 49% от случаите), епилепсия (при 32%), миопатни белези (понижен толеранс към упражнения или мускулна слабост) и психиатрични симптоми – депресия, психотични симптоми, импулсивно или агресивно поведение (при 25% от случаите). Епилепсия и миопатия се проявяват обикновено в юношеска възраст, докато психиатричните симптоми са с начало в по-късна възраст. По-рядко се описват загуба на слуха, инсулт-подобни епизоди, катаракта, оптична атрофия и диабет. Най-честата находка в магнитно-резонансната томография (МРТ) е церебеларната атрофия, наблюдавана е при 94% от пациентите, по-рядко е церебралната атрофия, описани са и хиперинтезни промени в nucleus caudatus и в дорзалния понт (11). Въпреки високия процент на екстрапирамидна симптоматика, не са регистрирани структурни промени в базалните ганглии. Всички пациенти са с бавна прогресия на заболяването. Тридесет пациенти са лекувани със заместително лечение с CoQ със средна дневна доза 11 mg/kg, като при 13 от тях е наблюдаван положителен ефект със стабилизиране и дори подобрене на атаксията, тремора и дистонията, отчита се повлияване на епилепсията, мускулната слабост и когнитивни функции (11).

Въпреки типичната клинична манифестация при мутации в *COQ8A*, се описват случаи с по-особено клинично протичане. Galosi и съавт. представят клиничната картина при четири пациенти с изразено влошаване на почерка и речевни нарушения, дистония и лека атаксия (4). За разлика от типичната образна находка – церебеларна атрофия, авторите описват нормални МРТ при двама от пациентите. Въпреки че при пациентите е налице дистония, авторите не отбелязват патология в базалните ганглии (4). Случаите, при които е налице съчетание на церебеларна атаксия и дистония, представляват диагностично предизвикателство. Съчетание на атаксия и дистония е описано при някои спиноцеребеларни атаксии – SCA3, SCA6, SCA7, SCA14, възможно е и при различни митохондриални цитопатии.

Заместителното лечение с CoQ води до повишение на нивото на CoQ във всички тъкани, като положителни ефекти са наблюдавани при първичен и вторичен дефицит на CoQ (1, 10). Лечението трябва да е своевременно, за да се предотвратят необратими последици, например засягане на бъбреците или ЦНС. Използват се различни дозировки – от 5 mg/kg до 30 mg/kg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказването на дефицит на CoQ представлява голямо предизвикателство поради големия брой гени, кодиращи протеини по пътя на биосинтеза на CoQ, голямото разнообразие на симптоми и възможността за възникване на вторични дефицити при различни митохондриални и други заболявания. Своевременното доказване на дефицит на CoQ при пациенти с церебеларна атаксия е от особена важност поради възможното подобрене на симптоматиката при заместително лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alcázar-Fabra, M., Trevisson, E., Brea-Calvo, G. Clinical syndromes associated with Coenzyme Q10 deficiency. *Essays Biochem*, 2018, 20, 62, 3, 377-398.
2. Cotta, A., Alston, C., Baptista-Junior, S. et al. Early-onset coenzyme Q10 deficiency associated with ataxia and respiratory chain dysfunction due to novel pathogenic COQ8A variants, including a large intragenic deletion. *JIMD Rep*, 2020, 54, 1, 45-53.
3. Emmanuele, V., López, L., Berardo, A. et al. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review. *Arch Neurol*, 2012, 69, 8, 978-983.
4. Galosi, S., Barca, E., Carrozzo, R. et al. Dystonia-Ataxia with early handwriting deterioration in COQ8A mutation carriers: A case series and literature review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68, 8-16.
5. Hirano, M., Garone, C., Quinzii, C. CoQ(10) deficiencies and MNGIE: two treatable mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820, 5, 625-31.
6. Horvath, R. Update on clinical aspects and treatment of selected vitamin-responsive disorders II (riboflavin and CoQ 10). *J Inher Metab Dis*, 2012, 35, 4, 679-687.
7. Quinzii, C., Emmanuele, V., Hirano, M. Clinical presentations of coenzyme q10 deficiency syndrome. *Mol Syndromol*, 2014, 5, 3-4, 141-146.
8. Quinzii, C., Hirano, M. Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans. *Biofactors*, 2011, 37, 5, 361-365.
9. Quinzii, C., López, L., Naini, A., DiMauro, S., Hirano, M. Human CoQ10 deficiencies. *Biofactors*, 2008, 32, 1-4, 113-118.
10. Rahman, S., Clarke, C., Hirano M. 176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of coenzyme Q10 deficiency. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22, 1, 76-86.
11. Traschütz, A., Schirinzi, T., Laugwitz, L. et al. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multi-center Study of 59 Patients. *Ann Neurol*, 2020, 88, 2, 251-263.
12. Zhang, L., Ashizawa, T., Peng, D. Primary coenzyme Q10 deficiency due to COQ8A gene mutations. *Molecular Genetics & Genetic Medicine*, 2020, 8, e1420.

Адрес за кореспонденция:

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:

Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,

Clinic of Child Neurology, UMHATNP “St. Naum”, 1 Ljuben Roussev Str, Sofia, iliyana_abv.bg

ОСТРА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, АСОЦИИРАНА СЪС SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЯ

Мирена Вълкова^{1,2}, Елена Цолова¹, Тодор Кунчев^{1,2}, Делян Овчаров^{1,2}, Юлиан Цветанов^{1,2}, Велина Гергелчева^{1,2}

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

² Катедра по Неврология, психиатрия, физиотерапия и рехабилитация, превантивна медицина и обществено здраве, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

ACUTE DEMYELINATING POLYNEUROPATHY, ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

Mirena Valkova^{1,2}, Elena Colova¹, Todor Kunchev^{1,2}, Delyan Ovcharov^{1,2},
Julian Tsvetanov^{1,2}, Velina Guergeltcheva^{1,2}

¹ Neurology Clinic, University Hospital „Sofamed“, Sofia, Bulgaria

² Department of Neurology, Psychiatry, Physiotherapy and Rehabilitation,
Preventive Medicine, and Public Health, Faculty of medicine,
Sofia University „St. Kliment Ohridski“

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is more often associated with different neurological diseases, including acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP).

Clinical case: We presented a case report of 48 years old patient with SARS-CoV-2 associated AIDP. He had almost simultaneously development of syndromes of flaccid paralysis of legs, bilateral facial myokymias and mild swallowing disturbances and acute coronavirus 19 infection. There was albumin-cytological dissociation in cerebrospinal fluid and electroneurographic data for AIDP. The treatment with intravenous immunoglobuline (IvIg), Ceftriaxone and low-molecular heparine led to reduction of paresis, swallowing disturbances and myokymias. The patient was dehospitalized only with sensory problems.

Conclusions: SARS-CoV-2 is associated with different neurological diseases, including AIDP. The clinical picture of SARS-CoV-2 associated AIDP is similar to classical AIDP, excluding shorter interval between infection syndromes and development of flaccid palsy, lack of anti-ganglioside antibodies and more frequent development of respiratory problems and thrombosis. In such cases, early IvIg treatment and prophylaxis with low-molecular heparine are suggested.

KEY WORDS: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, SARS-CoV-2

РЕЗЮМЕ

Въведение: SARS-CoV-2 инфекцията все по-често се асоциира с разнообразни неврологични нарушения, включително остра демиелинизираща полиневропатия (ОДПН).

Клиничен случай: Представяме клиничен случай на пациент на 48 год. с вероятна SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, с почти едновременно развитие на симптоми на вяла пареза за долни крайници, лицеви миокимии и леки гълтателни нарушения и остра коронавирус 19 инфекция. При пациента се отчете албуминоклетъчна дисоциация в ликвор и електроневрографски данни за ОДПН. Проведеното лечение с интравенозен имуноглобулин, цефтриаксон, нискомолекулни хепарини доведе до редукция на паретичните прояви, гълтателните нарушения и миокимии, като при дехоспитализацията при па-

циентът се наблюдава само остатъчни сетивни прояви.

Заклучение: SARS-CoV-2 инфекцията се асоциира с разнообразни неврологични заболявания, включително ОДПН. Клиничната картина на SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН не се отличава значимо от класическата картина на ОДПН, с изключение на малко по-късия интервал между симптомите на инфекцията и проявите на вяла парализа, липсата на класически антиганглиозидни антитела, по-честото развитие на дихателни нарушения и тромботични инциденти. В тези случаи се препоръчва ранна терапия с IvIg, при профилактика с нискомолекулни хепарини, с оглед високия тромботичен риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остра възпалителна демиелинизираща полиневропатия, SARS-CoV-2

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОДПН) е придобита имунно-медирана еднофазна полирадикулоневропатия с остро или подостро начало (развитие до 4 седмици), характеризираща се с прогресираща двустранна слабост за крайниците и хипо или арефлексия (2). Заболеваемостта е средно около 1-2/100000 души (10, 13). Мъжете се засягат 1.5 до 1.78 пъти по-често, отколкото жените (10). Заболяването в болшинството от случаите се развива 2 до 4 седмици след респираторни или гастроинтестинални инфекции (5) и особено *Campylobacter jejuni* (6, 11), оперативни интервенции (7, 11), приложение на ваксини (12) и моноклонални антитела (1), както и в хода на някои неоплазми (7, 8).

Напоследък, обаче, във връзка с пандемията от SARS-CoV-2, се натрупват данни за асоциация между ОДПН и SARS-CoV-2 инфекция (4).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 48 год. мъж с данни за ОДПН и SARS-CoV-2 инфекция.

Болният развива симптоми на мускулна болка, последвана от прогресираща мускулна слабост за долни крайници, изтръпване на четирите крайника, леки гълтателни нарушения и двустранни лицеви потрепвания, на фона на субфебрилитет, без втрисания и загуба на обоняние, около седмица преди хоспитализацията в нашата Клиника по неврология.

При постъпването в клиниката е афебрилен, в добро общо състояние, с лека артериална хипертензия (артериално налягане 150/90 mmHg) и тахикардия (сърдечна честота 105 /мин). Неврологичният преглед показва аносмия, изявени билатерални лицеви миокимии, леко затруднено преглъщане на твърди и течни храни, както и двустранна умерена по тежест проксимална и дистална мускулна слабост за долни крайници с промяна в походката (включително при ходене по равен терен), съчетани с арефлексия, потисната дълбока сетивност и дистални парестезии за 4-те крайника. В хода на пролежа-

ването – няколкократно със субфебрилитет, особено във вечерните и ранни сутрешни часове (температура до 37.5°C), както и хипертензивни реакции с артериално налягане до 160/100 mmHg, при липса на установена артериална хипертензия в миналото.

От изследванията – данни за лека лимфопения и завишаване на С-реактивен протеин, при нормални биохимични показатели, включително креатин-фосфокиназа, лактат-деhidрогеназа, нормални стойности на имуноглобулини и липса на серологични данни за остра инфекция с Varicella-Zoster Virus и Herpes Simplex Virus 1/2, отрицателен тест за Human immunodeficiency virus. Наличието на субфебрилитет и аносмия, на фона на пандемия от SARS-CoV-2, наложи изследване с Polymerase Chain Reaction (PCR) за търсене на рибонуклеинова киселина на SARS-CoV-2 – пробата при пациента бе положителна.

Приложената лумбална пункция показва белтъчно-клетъчна дисоциация – ликворен белтък 2,549 g/l, при нормален брой на клетки, нормални стойности на ликворна захар и електролити.

Рентгеновата находка на белия дроб е негативна.

Електроенцефалографията (виж табл. 1) е с данни за остра демиелинизираща полиневропатия.

Таблица 1. Електроенцефалографски данни.

	Латенция (msec)	Амплитуда (mV)	Площ (mVxms)	Скорост (m/sec)
Abductor digiti minimi (ulnaris)				
китка	3.0	7.2	33.7	
лакът	6.7	7.3	33.9	54.3
аксила	9.2	6.9	32.0	47.6
Abductor pollicis brevis (medianus)				
китка	6.1	4.3	20.9	
лакът	11.0	3.9	19.8	43.0
аксила	12.7	4.2	21.6	45.5
Abductor hallucis (tibialis)				
медиален малеол	7.4	7.3	18.0	
задколянна ямка	18.8	6.4	27.4	37.6
Extensor digitorum brevis (peroneus)				
стъпало	3.8	1.9	11.2	
глава фибула	12.8	1.6	10.2	35.7
задколянна ямка	14.8	2.1	9.5	37.7

На база на клиничната картина (остра вяла билатерална пареза с арефлексия, възбудна симптоматика за двата лицеви нерва и леки гълтателни нарушения), наличието на подкрепящи данни от електроенцефалографията и ликворното изследване се прие диагноза ОДПН и се започна терапия с интравенозен имуноглобулин (IVIg) по протокол. Предвид активната инфекция със SARS-CoV-2, се приложи двуседмичен курс с нискомолекулни хепарини, Ceftriaxone, Магнезиеви препарати, ниски дози кортикостероиди (Dexamethasone 4 mg/дневно), хипотензива и активно проследяване на жизнени показатели. По време на лечението с IVIg не се отчетоха значителни странични реакции, с изключение на леко зачервяване около мястото на приложение на медикамента, което наложи по-чести смени на венозния път.

На 3-тия ден от приложението на IVIg се отчете подобрене в гълтателната функция и редукция на миокимите. Постепенно се подобри походката, като при дехоспитализацията се отчете почти пълна редукция на мускулната слабост в долните крайници (нормална походка), при персистиране на арефлексия и сетивни нарушения. Болният се изписа трайно афебрилен, с добри хемодинамични показатели.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящата пандемия от SARS-CoV-2 все повече се асоциира с разнообразни увреждания на нервната система, в т.ч. и с ОДПН. Самият механизъм на развитие на ОДПН при SARS-CoV-2 е неясен, но се предполага кръстосана реакция между вирусни и перифернонервни ганглиозиди по типа на молекулярната мимикрия (4). Изглежда, обаче, че автоимунният процес не се тригерира от по-специфичните за ОДПН антиганглиозидни антитела (9).

По съвременни данни, SARS-CoV-2-асоциираната ОДПН се проявява в 90% от случаите при пациенти над 50 години със средна възраст на проява 58.7 год. (4), като изглежда средния интервал между заболяването и изявата на симптомите е около 11 дни (4, 9). Нашият пациент е малко по-млад (48 год.) и на практика симптомите на SARS-CoV-2 инфекцията и началните прояви на ОДПН се развиват едновременно.

Клиничната картина на заболяването не се отличава съществено от проявите на не-SARS-CoV-2-асоциираната ОДПН, въпреки че при пациентите със SARS-CoV-2 се съобщават по-често тромботични усложнения и нарушена дихателна функция (4, 9). SARS-CoV-2 се асоциира с протромботична коагулопатия, следствие на вирус индуцирани и автоимунни механизми на дисрегулация между системите на коагулация и фибринолиза и развитие на ендотелна увреда (3). Тези данни следва да се вземат предвид при пациентите със SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, предвид недостатъчната двигателна активност (породена от парезата и рисковата за развитие на венозни тромбози) и приложението на IVIg. За щастие, на фона на нискомолекулни хепарини, нашият болен не прояви сериозни тромботични усложнения в хода на заболяването и терапията. Нашият пациент имаше класически прояви на ОДПН, с изключение на двустранните миокимии, вероятно като израз на двустранна възбуда на лицевите нерви, при него не се отчетоха данни за дихателни нарушения.

По отношение на електроенцефалографията, по-честата форма на SARS-CoV-2-асоциираната остра имуномедирана придобита полиневропатия е ОДПН (както в нашия случай), като под 10% от случаите са с аксонални форми на заболяването (4, 9).

Албумино-клетъчна дисоциация се наблюдава в около 3/4 от описаните случаи със SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, при негативен ликворен PCR (4, 9). Ликворното изследване в нашия случай също показва явна белтъчно-клетъчна дисоциация (висок ликворен протеин и нормален брой клетки в ликвора), PCR за SARS-CoV-2 в ликвор, както и ликворна електрофореза не сме прилагали. Не бяха изследвани и антиганглиозидни антитела.

Болният отговори добре на терапията с IVIg, с пълна редукция на миокимите, гълтателните нарушения и парезата за долните крайници, като потвърждение на препоръките за ранно приложение на IVIg при SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН (4, 9). Останалата терапия следваше протокола за лечение на пациенти с коронавирус 19 инфекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SARS-CoV-2 инфекцията се асоциира с разнообразни неврологични заболявания, включително ОДПН. Клиничната картина на SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН не се отличава значимо от класическата картина на ОДПН, с изключение на малко по-късия интервал между симптомите на инфекцията и проявите на вяла парализа, липсата на класически антиганглиозидни антитела, по-честото развитие на дихателни нарушения и тромботични инциденти. В тези случаи се препоръчва ранна терапия с IVIg, при профилактика с нискомолекулни хепарини, с оглед високия тромботичен риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberola-Amores, F.J., Navarro-Canto, L., Gonzalez-Ferrandez, J.A. Miller Fisher syndrome following treatment with certolizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Neurol*. 2017, 65, 6, 286-288.
2. Asbury, A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990, 27, Suppl, S21-24.
3. Colling, M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020, 25, 5, 471-478.
4. Caress, J.B., Castoro, R.J., Simmons, Z., Scelsa, S.N., Lewis, R.A., Ahlwat, A., Narayanaswami, P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020, 62, 4, 485-491.
5. Esposito, S., Longo, M.R. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017, 16, 1, 96-101.
6. Fiedoruk, K., Daniluk, T., Rozkiewicz, D., Oldak, E., Prasad, S., Swiecicka, I. Whole-genome comparative analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from patients with diarrhea in northeastern Poland. *Gut Pathog*. 2019, 11, 32.
7. Hocker, S., Nagarajan, E., Rubin, M., Wijedicks, E.F.M. Clinical factors associated with Guillain-Barré syndrome following surgery. *Neurol Clin Pract*. 2018, 8, 3, 201-206.
8. Kanaji, N., Kume, K., Mizoguchi, H., Inoue, T., Watanabe, N., Nishiyama, N., Kadowaki, N., Ishii, T. Subacute Sensorimotor Neuropathy Accompanied by Anti-ganglioside GM1 Antibody in a Patient with Lung Cancer. *Intern Med*. 2018, 57, 22, 3289-3292.
9. Uncini, A., Vallat, J.M., Jacobs, B.C. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020, 91, 10, 1105-1110.
10. Yoshikawa, H. Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome. *Brain Nerve*. 2015, 67, 11, 1305-1311.
11. Wachira, V.K., Peixoto, H.M., de Oliveira, M.R.F. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Trop Med Int Health*. 2019, 24, 2, 132-142.
12. Wajih Ullah, M., Qaseem, A., Amray, A. Post Vaccination Guillain Barre Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2018, 10, 4, e2511.
13. Willison, H.J., Jacobs, B.C., van Doorn, P.A. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016, 388, 10045, 717-727.

Адреси за кореспонденция:

д-р Мирена Пламенова Вълкова

Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“

бул. Г.М. Димитров 16, София

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM: +359 898782372

Correspondence address:

Mirena Plamenova Valkova, MD

Clinic of Neurology, Sofamed University Hospital,

16, G.M. Dimitrov blvd., Sofia

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372

Уважаеми колеги,
поради епидемичната обстановка при COVID-19 се налага да променим датите на провеждане на Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието от 15 и 16 април 2021 г. на 2 и 3 септември 2021 г. в парк-хотел „Москва“.
Моля да потвърдите чрез регистрационните форми за хотелска резервация.

О Б Я В А

НАЦИОНАЛНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ, ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО

С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ,

организирана от

*Българско научно дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието,
Българско дружество по невромускулни заболявания, Българско дружество против епилепсията
(променят се датите на провеждането на конференцията от 15 и 16 април 2021 г. поради епидемичната
обстановка при COVID- 19 пандемията)*

Основни теми на конференцията са:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Covid 19 в детската възраст – пленарна сесияДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ:• 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 | <ul style="list-style-type: none">• Мозъчно-съдови заболявания• Мозъчни тумори в детската възраст• ДЦП – диагностициране, терапияДЕТСКА ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО:• Психология на детското развитие – методи на изследвания и терапевтични подходи.• Проблеми на развитието в юношеска възраст.• Диагностика и превенция на психичните заболявания в детската възраст; Разстройствата от аутистичния спектър |
|---|---|

Регистрация за участие:

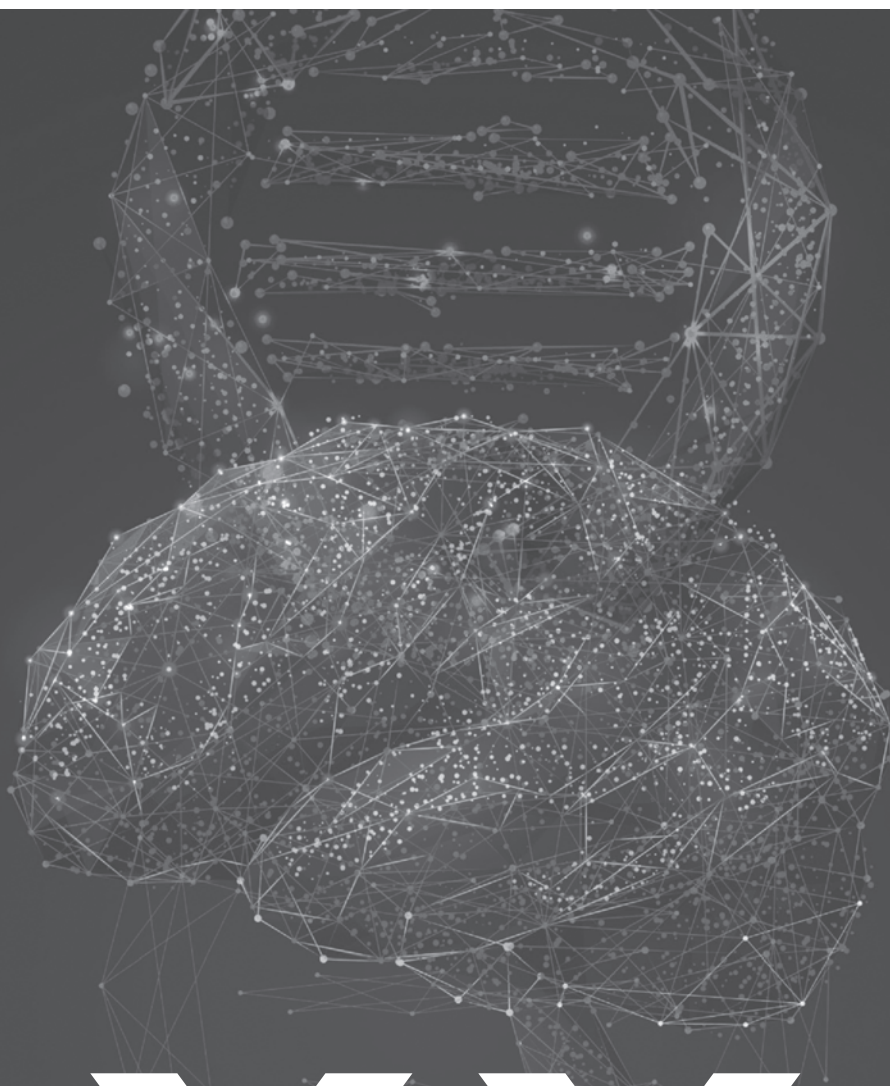
- **Краен срок за представяне на резюмета за доклади и постери: 1. 03. 2021 г. в размер на една стандартна страница (30 реда).**
- **Хотелските разходи ще се покриват от организационния комитет на конференцията чрез спонсори.**
- **Регистрация за участие и желанието си за ползване на хотел на адрес:**
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:				
1. ЖЕЛАЯ ДА УЧАСТВАМ В КОНФЕРЕНЦИЯТА ПО ДЕТСКА НЕВРОЛОГИЯ,				
ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОЛОГИЯ НА РАЗВИТИЕТО				
	ДА	НЕ		
• УЧАСТИЕ С ДОКЛАД	–	ДА	НЕ	
• УЧАСТИЕ С ПОСТЕР	–	ДА	НЕ	
ЖЕЛАЯ ДА ПОЛЗВАМ ХОТЕЛ:	ДА:	01.09.2021;	2.09.2021;	НЕ:

Организационен комитет:

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



НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО
НЕВРОЛОГИЯ

7-10
ОКТОМВРИ
2021

КОНГРЕСЕН ЦЕНТЪР НА ХОТЕЛ ИНТЕРНАЦИОНАЛ
ЗЛАТНИ ПЯСЪЦИ

OCREVUS®
ocrelizumab



При пристъпни форми на множествена склероза
Когато има нужда от
високо ефективна терапия...



CREVUS
CETA

Първата и единствена терапия,
одобрена едновременно за **ПМС** и **ППМС**

ONCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ГМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики.

OCREVUS® е показан за лечение на възрастни пациенти с ранна първично прогресираща множествена склероза (ППМС) по отношение на продължителност на заболяването и ниво на инвалидизиране, и с образно-диагностични характеристики на възпалителна активност.

Научете повече на www.rochemd.bg

За пълна информация относно този лекарствен продукт, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта!

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 чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Даман Грейв“ № 8, 11303 София, тел. +359 2 8903471, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рощ България ЕООД на тел. 359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, горещия линия: 0700 10 280 (адресно извън територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafe@roche.com.

*Началната доза 600 mg се прилага като две отделни интравенозни инфузии; първоначално като инфузия на 300 mg, последвана 2 седмици по-късно от втора инфузия на 300 mg. Последващите дози Oscevus се прилагат след това като единична интравенозна инфузия на 600 mg през 6 месеца.

References: 1. Оксепвиз КХЛ. 2. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):221-234. 3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis (Supplementary appendix). N Engl J Med. 2016. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1601277/suppl_1 (file/nejm1601277_appendix.pdf. Accessed January 3, 2017.

M-BG-00000422 Уведомление към ИАЛ -24742/19.05.2021

Лекарствен продукт по лекарско предписание за възрастни пациенти. Окревус КХП от 20.04.2021 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Рош България ЕООД: София 1618, ул. "Бяло поле" 16, Тел: (02) 818 4444, факс: (02) 859 1199, горяща линия: 0700 10 2800 (номерно за територията на цялата страна, на цената на едни градски разговори), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

OCREVUS®
ocrelizumab

