



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ И НЕВРОНАУКИ**

Д-Р МАРГАРИТА ВЕНЕЛИНОВА ГРУДКОВА

**Епидемиологично проучване на
невромускулните заболявания във
Варненския регион**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „ДОКТОР“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

Неврология

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян д.м.н.
Проф. д-р Ивайло Любомиров Търнев д.м.н.

ВАРНА 2023

Дисертационния труд съдържа 109 страници, 4 таблици и 16 фигури. Цитирани са 313 литературни източници, от които 13 на кирилица и 300 на латиница.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.06.2023 г. в онлайн платформа Webex.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ-Варна и са публикувани на интернет страницата на МУ-Варна

Забележка: В автореферата номерата на таблиците не съответстват на тези в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения.....	4
1. Въведение.....	5
2. Хипотеза, цел и задачи.....	7
3. Клиничен контингент и методи на изследване....	10
3.1. Клиничен контингент.....	10
3.2. Методи на изследване.....	12
4. Резултати и обсъждане.....	13
5. Изводи.....	41
6. Приноси.....	42
7. Публикации свързани с дисертационния труд...	43

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АД -	автозомно-доминантен
АР –	автозомно-рецесивен
БУ -	Болест на Уилсън
БХ -	Болест на Хънтингтон
ВБК -	вариации в броя копия
ГЕ -	генетична епидемиология
ДСС -	Дежерин-Сота синдром
ККЛДН -	Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром
КФК -	креатинфосфокиназа
КЦА -	Конгенитална церебеларна атаксия
ЛДХ -	лактатдехидрогеназа
НМН -	Наследствена моторна невропатия
НМСН -	Наследствена моторно-сетивна невропатия
НТА -	Наследствена транстиретинова амилоидоза
ПМДБ -	Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер
ПМДД -	Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен
СМА -	Спинална мускулна атрофия
СП -	скорост на провеждане
ФАП -	Фамилна амилоидна полиневропатия
ФАК -	Фамилна амилоидна кардиомиопатия
ФСХД -	Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
ЧМН -	черепно-мозъчни нерви
ШМТ -	Шарко-Мари-Тут
АТТР -	Амилоидоза от транстиретинов тип
NPА -	Niemann- Pick тип А
NPВ -	Niemann- Pick тип В
NPС -	Niemann- Pick тип С
NPD -	Niemann- Pick тип D
РМР -	периферен миелин-протеин ген

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените неврологични заболявания представляват широка хетерогенна група от болести, които засягат главния и гръбначния мозък, мускулите и нервите. По-голяма част от наследствените периферни невропатии, миопатии, мускулни дистрофии, нарушения на двигателния неврон, неврокогнитивни разстройства и др. са редки, трудно разпознаваеми и нелечими. В тази връзка, развитието на рекомбинантната ДНК технология през 80-те и 90-те години на миналия век спомага за разкриването на голяма част от молекулярно-генетичните механизми на тези застрашаващи живота на болния състояния. В допълнение, изучаването на генотипно-фенотипните корелации разширява познанията за ефекта на генните мутации върху съответните протеини и влиянието им върху клиничната картина. Търсенето на модифициращи фактори позволява идентифицирането на протективни варианти с потенциална роля в развитието на нови терапевтични стратегии. Секвенирането от ново поколение значително увеличи способността ни за идентифициране на патологични мутации с важно значение за изучаването и превенцията чрез генетични консултации.

Според Genetic Epidemiology Department of Science, генетичната епидемиология (ГЕ) е научна дисциплина, която изучава фамиалното разпределение на характерните белези, с цел установяването на всякаква генетична основа; търсеца генетичните и факторите на околната среда и взаимодействието им за възникване на различни заболявания и характерни особености при човека (177). В тази връзка, Dorak, M. посочва, че генетично-епидемиологичното проучване има за цел да установи наличието на генетичен компонент при заболяването, относителната величина на генетичния ефект спрямо други

рискови фактори и идентифицира гените, отговорни за възникване на заболяване.

Налице са доказателства, че геномните заболявания се развиват в резултат на вариации в броя копия (ВБК) на хромозомния или ДНК материал. Най-често срещаните и ясно разграничими геномни заболявания се дължат на намален (синдром на делеция) или увеличен (синдром на дупликация) брой копия. Напоследък се смята, че различията във ВБК засяга около 5% от популацията, като повечето хора носят средно около три вариации, а с напредването на технологиите броят им с участие в патогенезата на различни заболявания продължава да расте. Така напр., някои патогенни вариации причиняват заболявания с типични фенотипни белези като дупликациите на PMP22 гена при ШМТ 1 А, докато други се свързват с податливост или резистентност на дадена болест. Други заболявания са асоциирани с множествени ВБК, което обяснява вариабилния им фенотип. Интерпретирането на ВБК претърпя значително развитие с използването на мащабни бази данни и проекти като Database of Genomic Variants, 1000 Genome Project, ClinVar и DECIPHER.

Известно е, че основният механизъм за поява на генетичните заболявания е свързан с т. нар. хаплоинсуфициенция (загубата или натрупването в даден алел), което води до абнормна функция или продукция на патологичен протеин. Класически пример е ШМТ тип 1, която се причинява от дупликация на гена PMP22 в 17q11.2 хромозома. От друга страна, делеция в същия регион, причинява херeditарна невропатия със склонност към парези при притискане, което е различно заболяване. Установяването на патогенни ВБК е затруднено при наличието на множество вариации при един индивид, които могат да кумулират тежестта на симптоматиката.

Обобщените литературни данни разкриват, че повечето от наследствените неврологични заболявания са тежки, инвалидизиращи и имат лоша прогноза. В тази връзка, ранната им молекулярно-генетична и кинична диагностика предоставя по-голяма възможност за пренатална профилактика и ефективно лечение. Също така, приложението на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на болни с наследствени неврологични заболявания играе важна роля в действителната клинична практика.

Системният обзор посочва липсата на точни епидемиологични данни за наследствените неврологични болести в нашата страна. Очертава се и тенденция за късна диагностика и недостатъчно ефективно лечение на болните с тези заболявания. В съответствие, изследването на тяхната честота и разпространение предизвиква значителен научно-теоретичен интерес. Допълнително, създаването на регистри на болните е от съществено практическо значение.

Ето защо, провеждането на задълбочено клиничко-епидемиологично и молекулярно-генетично проучване на болните с различни невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион придобива все по-важно здравно, социално и икономическо значение.

2. ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. ХИПОТЕЗА

Наследствените неврологични заболявания представляват широка хетерогенна група от редки и трудно разпознаваеми болести, които причиняват тежка инвалидизация и имат лоша прогноза.

Литературният обзор посочва липсата на точни епидемиологични данни в нашата страна, както и тенденция за късна диагностика и недостатъчно ефективно лечение на болните с тези заболявания. В тази връзка, изследването на тяхната честота и разпространение предизвиква значителен научно-теоретичен интерес.

Ранната им молекулярно-генетична и кинична диагностика предоставя по-голяма възможност за пренатална профилактика и ефективно лечение.

Също така, приложението на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на болни с наследствени неврологични заболявания играе важна роля в действителната клинична практика. В допълнение, създаването на регистри на болните е от съществено практическо значение.

Ето защо, провеждането на задълбочено клиничко-епидемиологично и молекулярно-генетично проучване на болните с различни невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненския регион придобива все по-важно здравно, социално и икономическо значение.

2.2. ЦЕЛ

Да се проучат молекулярно-генетичните и клиничко-епидемиологични характеристики на група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

2.3. ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2.3.1. Да се съберат епидемиологични данни за група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

2.3.2. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни заболявания (миопатии, полиневропатии, СМА).

2.3.3. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени метаболитни заболявания (болестта на Wilson и болестта на Niemann-Pick).

2.3.4. Да се проведе сравнително молекулярно генетично и клинично изследване на болни с наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии).

2.3.5. Да се проучат етническите и демографските различия в заболяемостта от наследствени неврологични заболявания.

2.3.6. Да се сравнят получените епидемиологични данни за Варненски регион с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.

2.3.7. Да се потвърди клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

2.3.8. Да се проучат, идентифицират и опишат клинични случаи на новооткрити наследствени неврологични заболявания.

3. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

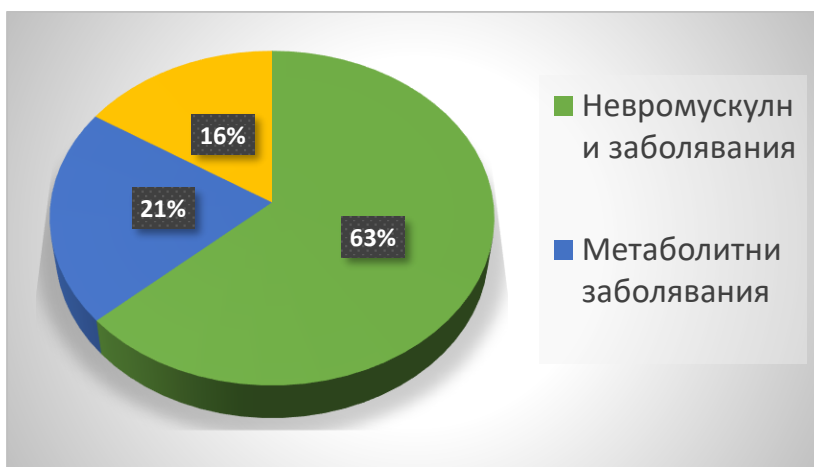
3.1. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

В проучването са включени общо **120** пациенти (74 мъже и 46 жени) (фиг. 1) от Варненска област, на възраст от 5 до 72 г. със следните заболявания: (фиг.2 и фиг.3)

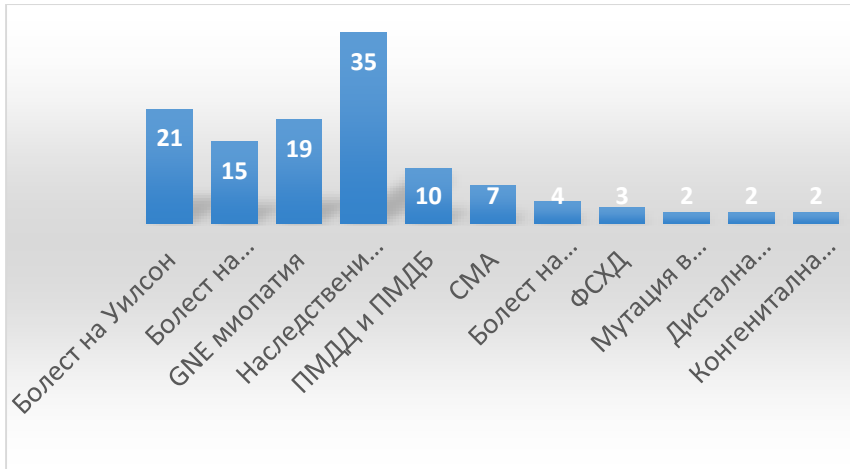
- 21 пациенти с болест на Уилсон
- 15 пациенти с болест на Хънтингтън
- 19 пациенти с GNE миопатия
- 35 пациенти с Наследствени полиневропатии, от които 13 пациенти с АД демиелинизираща НМСН 1А, 2 пациенти с НМСН 4А, 1 пациент с НМСН 3, 1 пациент с НМСНЛ, 1 пациент с НМСНР, 1 пациент с НМСН 2А, 1 пациент с НМСН 2Е, 2 пациенти с НМН 5А, 9 пациенти с Наследствена транстиретинова амилоидоза и 4 пациенти с Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром
- 10 пациенти с Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер, от които 6 с ПМДД и 4 с ПМДБ
- 7 пациенти със Спинална мускулна атрофия
- 4 пациенти с болест на Niemann-Pick
- 3 пациенти с Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
- 2 пациенти с Мутация в полимераза 3 гена
- 2 пациенти с Дистална миопатия с дефицит на филамин С
- 2 пациенти с Конгенитална атаксия



Фиг. 1. Разпределение на клиничния контингент по пол



Фиг. 2. Разпределение на клиничния контингент по групи заболявания



Фиг. 3. Разпределение на броя изследвани пациенти по заболявания

3.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Клинични методи

1.1. ЕНГ, ЕП, невроофталмолог - НМСН,ФАП и ККЛДН

1.2. ЕМГ, СРК,ФИД, ехокардиография - Наследствени миопатии

1.3. Лабораторни изследвания, коремна ехография, невроофталмолог, невропсихологични изследвания, метаболитни и функционални образни изследвания - Болест на Wilson, Болест Niemann-Pick

1.4. Невропсихологични изследвания, морфологични и функционални образни изследвания - Болест на Хънтингтън, Мутация в полимераза 3 гена

2. Генеалогичен метод – уточняване типа на унаследяване

3. Ензимна диагностика - при болестта на Niemann-Pick

4. Молекулярно-генетични методи

5. Епидемиологични методи: архивни документи (Клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Св. Марина”, Катедрата по медицинска генетика при МУ- Варна, Национална генетична лаборатория, Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни болести на УМБАЛ „Александровска”) и теренни проучвания с цел обхващане на всички болести от засегнатите фамилии и уточняване типа на унаследяване

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Невромускулни заболявания

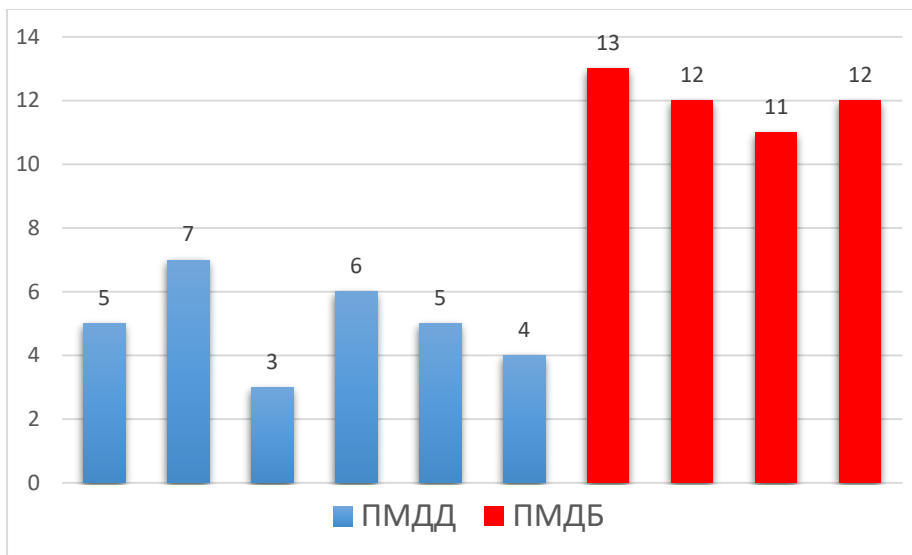
1.1. Миопатии

1.1.1. Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер

Изследвани са 10 мъже с прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер, от които 6 с ПМДД и 4 с ПМДБ на възраст от 5 до 45 години. При пациентите с ПМДД е налице делеция в дистрофиновия ген, нарушаваща рамката на четене, което води до синтеза на абнормен дистрофин. При пациентите с ПМДБ също се открива делеция в дистрофиновия ген, но със запазена рамка на четене и последваща синтеза на намален по количество и функционалност дистрофин. От данните получени при изследването на пациентите във Варненски регион се установява, че ПМДД протича с начало в ранна детска възраст, между 2 и 5 г. и инвалидизация в началото на втората декада, а при пациентите с ПМДБ дебюта на болестта е между 11 и 13 г. (фиг. 4). По литературни данни клиничната картина при ПМДД се проявява клинично преди 5 г. възраст, а при ПМДБ - след 7 г. (4, 13). При всички случаи първите симптоми са свързани със затруднение в изкачването на стълби и изправянето от клекнало положение. С развитие на заболяването, в резултат от атрофията

на дисталните мускули на долните и горните крайници и флексорите на шията, при всички болни се развиват ставни контрактури и кифосколиоза, а впоследствие и инвалидизация. При 4 от пациентите се установяват структурни и функционални сърдечни промени. Наблюдават се дилатативна кардиомиопатия, умерена митрална и трикуспидална регургитация. При двама от болните се развиват дихателни нарушения с чести и трудно лечими белодробни инфекции. Установените демографски, клинични и генетични данни са в съответствие с описаните в литературата от Кастрева, К, (4), Чамова, Т, (13), Duan, D., et al. (78), и Nakamura, H., et al. (192).

През 2018 г. е изработен български пациентски регистър за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, в колаборация с международната мрежа - Translational Research, Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD). В момента в него са включени 193 пациенти с дистрофиниопатии, като продължава обновяването на клиничните данни за диагностицираните пациенти и включването на нови. Поддържането на регистър за тези пациенти е важен елемент в дългосрочното проследяване на заболяването, като това в бъдеще ще позволи събиране на пост-маркетингови данни и сравнение между различните терапевтични подходи (4).



Фиг. 4. Разпределение на пациентите с ПМДД и ПМДБ по възраст на поява на клиничната симптоматика

1.1.2. Дистални миопатии

1.1.2.1. GNE миопатия

Изследвани са 19 пациенти с GNE миопатия, от които 13 мъже и 6 жени (фиг. 5) на възраст от 20 до 42 години. Всички болни принадлежат на ромския етнос от групата на мюсюлманите роми. Кохортата от пациенти е генетично хомогенна, причинена от една и съща мутация р.1618Т в киназия домейн, но клинично хетерогенна с изразена клинична вариабилност на фенотипа. (табл.2) При почти всички болни началото на симптоматиката започва в третата декада от живота им – 16 от тях, при 2 в четвърто и 1 в пето десетилетие. Годините на запазена самостоятелна походка варират от 5 до 20. Прогресията на заболяването е бавна при 6 от пациентите, умерена при 8 и бърза

при 5 от тях. Мускулното засягане при нашите пациенти не се различава от описаните до момента в литературата данни за хода на заболяването, като най-рано и тежко се засяга тибиялният мускул (188). Психически отклонение се наблюдават само при 1 жена, изразени с параноидна шизофрения. При 6 от болните се среща сърдечно засягане, а при 13 от тях липсва такова. Нивото на КФК е повишено от 1,5 до 12 пъти при 16 пациенти, а при останалите 3 е в норма. От ЕМГ при всички болни се установява миогенна увреда. Респираторните функции при пациентите са относително съхранени, дори и при пациенти в напреднал стадий на заболяването и ранно начало. Това е в противоречие с проучване на Mori-Yoshimura и съавт. (192) от 2013 г., доказващо повишен риск от респираторна дисфункция при пациенти с хомозиготна мутация, ранно начало и ниски стойности на креатинкиназа в по-късните стадии. Това несъответствие идва най-вероятно от различия във фенотипа при различните мутации. Прогресивният ход на заболяването води до загуба на самостоятелна походка и инвалидизация (4).

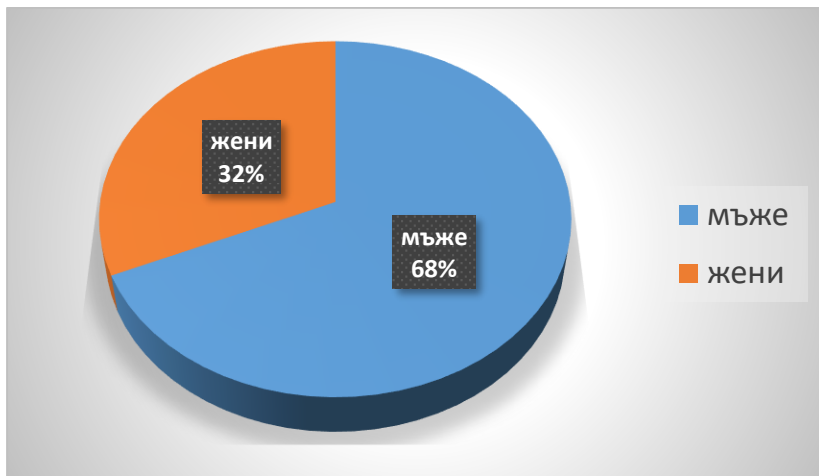
При ромското население, р.1618T представлява 99% от мутантните алели, което трябва да улесни молекулярната диагностика в бъдещи случаи с GNE миопатия в тази етническа група (59). За първи път засягане на сърдечния мускул при GNE миопатията е описано от Chamova, T, et al. (59), което се среща и при част от описаните от нас случаи. Установените демографски характеристики както и данните от генетичното изследване са в съответствие с описаните в литературата (23, 24, 59, 188).

В заключение наблюденията на Chamova, T., et al. (59) сочат, че хомозиготното носителство на р.1618T мутацията е свързано с хомогенна клинична картина по отношение патерна на мускулно засягане. Все пак, протичането и тежестта на заболяването показват вариации между фамилиите и вътре в тях. При родствениците от първа степен се наблюдават сходна

възраст на начало на заболяването и времеви период до загубата на самостоятелна походка. Потвърждаването на тези наблюдения е важно и би могло да обхване и съществуващите големи групи хомозиготни пациенти с мутация на родоначалника в Близкия изток, Индия и Япония. Създаден е български пациентски регистър за GNE миопатия, който служи за по-доброто проследяване и контрол на болестта. Това е втори анализ на данните от пациентски регистър за GNE миопатия в световен мащаб, като от литературната справка е намерен публикуван анализ единствено на японския национален регистър – Remudy. До момента в регистъра са включени 44 пациенти с генетично верифицирана диагноза (4).

Пол	Възраст	Възраст на началото	Възраст на загуба на слуха	Година за последно изпитание	Waltson scale	Психически отклонения	Програмирано лечение	Сърдечно-съдово заболяване	СРК-пътешествия	ЕМГ	ФВК%	КТ/МРТ	Мускулина биопсия
М	41	20	27	7	5	-	Умерено	-	9	Миоге	100	+	+
Ж	56	29	37	8	8	-	Бърза	+	Норм	Миоге	86	-	-
Ж	52	26	31	5	8	Парано	Бърза	-	2	Миоге	100	-	-
М	57	29	39	10	7	-	Умерено	-	2	Миоге	100	+	+
М	54	27	35	8	9	-	Бърза	-	Норм	Миоге	72	+	+
Ж	56	23	31	8	8	-	Бърза	+	2	Миоге	100	-	-
Ж	51	22	-	-	7	-	Бърза	-	4	Миоге	100	-	-
М	62	30	-	-	4	-	Бавна	+	3	Миоге	100	-	-
М	55	22	35	13	9	-	Умерено	+	Норм	Миоге	84	-	-
М	49	23	-	-	3	-	Умерено	+	2	Миоге	100	+	+
М	34	22	-	-	2	-	Умерено	-	-	Миоге	-	-	-
Ж	35	25	-	-	5	-	Умерено	-	1.5	Миоге	89%	-	+
Ж	61	42	-	-	5	-	Бавна	-	2	Миоге	-	+	+
М	43	20	36	16	8	-	Бавна	+	4	Миоге	-	-	-
М	52	23	33	10	9	-	Умерено	-	2	Миоге	-	-	-
М	49	23	-	-	7	-	Бавна	-	2	Миоге	-	-	-
М	28	20	-	-	3	-	Бавна	-	4	Миоге	-	-	+
М	32	23	-	-	7	-	Умерено	-	12	Миоге	-	-	+
М	71	30	50	20	9	-	Бавна	н	2	Миоге	-	-	-

Таблица 1. Фенотипни характеристики при пациенти с GNE миопатия



Фиг. 5. Разпределение на пациентите с GNE миопатия по пол

1.1.2.2. Дистална миопатия с дефицит на филамин С

Изследвани са двама болни (1 мъж и 1 жена) с дистална миопатия с дефицит на филамин С. При пациентите е налице предоминантно засягане на горните крайници, в най-голяма степен мускулите на тенар, екстензорите на пръстите и дорзифлексорите на стъпалата. Електрофизиологичната находка при нашите пациенти се състои от намалена амплитуда на моторните отговори поради атрофията, миогенните промени, абнормните сензорни параметри, миогенните и неврогенните нарушения. Възможно е регистрираните електрофизиологични промени да се дължат на конкомитираща периферна невропатия със засягане на малките влакна. Биопсичните находки на изследваните двама български пациенти, са с леки миопатни

промени и липса на миофбрилерна агрегация, но с миофбрилерна дезорганизация и нарушения на Z- диска на електронно-микроскопско изследване.

В България са описани, от Гергелчева и съавт. (109), 13 пациенти от 3 фамилии с далечно родство с дистална миопатия поради нововъзникнала мутация на FLNC (c.5160delC). Засега са известни 3 мутации на FLNC, причиняващи мускулна слабост при възрастни лица тип пояс- крайник, основно засягаща долните крайници. Мутацията при всички български пациенти се проявява с описаната при нашите пациенти клинична картина. Заболяването възниква в малко по-късна възраст, а развитието е по-леко, в сравнение с описаните досега. Проксимално засягане възниква рядко.

При пациентите с филаминопатия тип пояс- крайник се наблюдават типичните миофбрилна дезорганизация и протеинови агрегати, докато при тези с дистална миопатия са установени неспецифични мускулни промени и липса на миофбриларни агрегации. Нетипичната клинична картина и патоморфология при нашите пациенти се дължат на нулева мутация, причиняваща хаплоинсуфициенция на FLNC. Нашите резултати разширяват хистопатологичната и генетичната хетерогенност на наследствените дистални миопатии, генетичния спектър на филаминопатиите, установявайки първата фреймшифт мутация на FLNC, причиняваща хаплоинсуфициенция чрез загуба на функцията (109).

1.1.2.3. Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия

Изследвани са трима болни с Фацио- скапуло-хумерална мускулна дистрофия, от които 2 мъже и 1 жена на възраст съответно 19, 50 и 58 години. Първите симптоми при мъжете се появяват около 12-15 годишна възраст и се изразяват в затруднено повдигане на двете ръце нагоре. При жената дебютът

на болестта е на 42 годишна възраст и включва трудности при навеждане напред и слизване по стълби.

По отношение на генотипно-фенотипните корелации при ФСХД, според Goselink, R. et al. (105), пациентите с по-изразено скъсяване на D4Z4 локуса демонстрират по-ранно начало и по-бърза прогресия на заболяването. Търсенето на генотипно-фенотипни корелации е установило връзка между началото на заболяване при пробанда и размера на таргетния фрагмент. Наблюдавана е по-ранна поява на заболяването в следващите поколения, свързана с редуциране на размера на D4Z4 алелите. Де ново мутациите също така са свързани с по-голямо скъсяване на D4Z4 локуса, респективно с по-тежки фенотипни прояви (235).

Същевременно са описани случаи с малък брой повторения и по-тежко протичане, затруднено генетично диференциране между ФСХД и подобни заболявания при над 8 повторения и асимптомни пациенти без корелация между броя повторе и тежестта на заболяване. Hightower, R.M., et al. (122) посочват, че клиничната вариабилност е изразена, дори в рамките на една и съща фамилия като при хомозиготен пациент може да се наблюдават фенотипни прояви, сходни по тежест с тези на хетерозиготните му родственици.

Всичко това акцентира върху изразената фенотипна вариабилност и трудно предвидима клинична еволюция на заболяването. От друга страна все още не е въведен прогностичен инструментариум, но генетичното изследване позволява извършването и на преклинична диагностика.

1.2. Наследствени полиневропатии

Изследвани са общо 35 пациенти с Наследствени полиневропатии (фиг. 6 и фиг. 7), от които 13 пациенти с АД демиелинизираща НМСН 1А (9 жени и 4 мъже), 2 пациенти с НМСН 4А (1 мъж и 1 жена), 1 жена с НМСН 3, 1 жена с НМСНЛ,

1 мъж с НМСНР, 1 жена с НМСН 2А, 1 жена с НМСН 2Е, 2 пациенти с НМН 5А (1 мъж и 1 жена), 9 пациенти с Наследствена транстиретинова амилоидоза (5 мъже и 4 жени) и 4 пациенти (2 мъже и 2 жени) с Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром. Установена е значителна клинична хетерогенност по отношение на наследствените моторни и сетивни невропатии, като във Варненска област сме идентифицирани 10 различни форми. Най-често срещаната мутация, водеща до НМСН 1А при българите, засяга *PMP22* гена. Три от формите - НМСНЛ, НМСНР и ККЛДН са установени единствено сред ромския етнос.

НМСН 1А

Изследвани са 13 пациенти с НМСН 1А (9 жени и 4 мъже) с мутация в *PMP22* гена. При 10 от пациентите симптоматиката се е появява в първите две десетилетия от живота им, а при останалите трима - в третото и четвъртото десетилетие. При всички болни се наблюдават висок свод на стъпалата (*pes cavus*), слабост и изтръпване в дисталните мускули на краката, а при някои от тях се засягат и дисталните мускули на ръцете. При трима пациенти се установи постурален тремор. От ЕМГ се наблюдават намалени скорости на провеждане по сетивните и моторните влакна на периферните нерви, по изразено за долни крайници.

ККЛДН

Изследвани са 4 болни, от които 2 жени и 2 мъже на възраст от 13 до 47 години. Всички са от ромски произход. Единственият ген, чиито мутации причиняват заболяването, е *STDP1* кодиращ ген, намиращ се върху 18q хромозома. И при четиримата пациенти двустранните вродени катаракти са първият признак на заболяването, следвани от забавеното физическо и психическо развитие, което е една от основните клинични характеристики на пациентите с ККЛДН. Трима от изследваните болни са

проходили на 2 годишна възраст, но неустойчиво с чести падания, а четвъртия започнал да ходи с помощ на 4 годишна възраст, като от 11 годишна възраст самостоятелната походка е невъзможна. Всички проговарят между 2-3 годишна възраст. Впоследствие и при 4 се наблюдават лицев дисморфизъм, лека умствена изостаналост и полиневропатен синдром, по-тежко изразен за долни крайници. Всички пациенти са с нисък ръст и поднормено тегло.

ККЛДН за първи път е описана от проф. И. Търнев и съавт. през 1999 г. при български роми, а впоследствие заболяването е установено и в други държави от Европа и в САЩ. До момента в света са описани над 180 случая, а в България са открити 85 пациенти, като по-голямата част от тях са от групата на влашките цигани (копанари) (8, 9, 13, 33, 139, 160). Нашите данни са аналогични на установените зависимости при предишни проучвания. Chamova, T., et al. (13, 60), Tournev, I., et al. (271, 272).

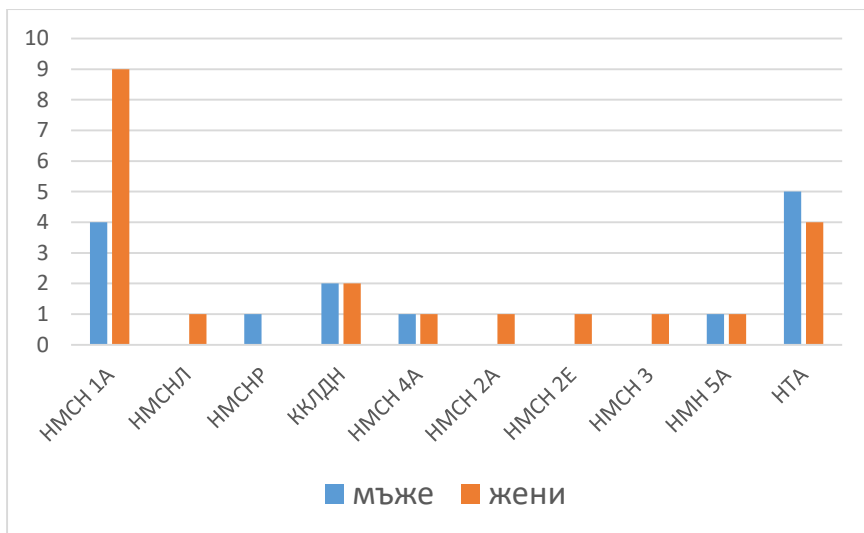
Наследствена транстеритинова амилоидоза

Изследвани са 9 пациенти (5 мъже и 4 жени), от които 5 болни (всички мъже) и 4 носители (всички жени), като жените са потомци по права линия от първа степен на мъжете. При 7 (4 мъже и 3 жени) от изследваните е доказана мутация Glu89Gln, а при 2 (1 мъж и 1 жена)- Val30Met. Възрастта на начало на заболяването е между 36 и 57 години, като времето от първите симптоми до поставянето на точната клинична и ДНК диагноза е от 1,5 до 4 години. Всички болни дебютират със засягане на ПНС, като първоначално при 2 са засегнати само долните крайници, при 2 – само горните с развитие на карпал тунел синдром, а при 1 - четирите крайника, по-изразено за долните. Впоследствие при всички с развитието на болестта от ЕМГ се установява аксонална полиневропатия, а от Ехо-КГ – кардиомиопатия.

В България най-често срещаната мутация е Glu89Gln в 81 неродствени семейства. Останалите мутации, които са описани у нас са съответно: Val30Met в 10 семейства, Ser77Phe – 11 семейства, Gly47Glu – 2 семейства и Ser52Pro – 1 семейство. Към момента в регистъра са известни 106 семейства, от които повече от 100 са заболели и пак толкова са асимптомни носители в различна възраст .



Фиг. 6. Разпределение на пациентите с наследствени полиневропатии по пол



Фиг. 7. Разпределение на пациентите с наследствени полиневропатии по вид

Според Кастрева, К. (4), съществува значителна генетична хетерогенност по отношение на НПП в България и липсват достатъчно данни в литературата за разпределението на различните генетични форми на НПП в световен мащаб.

В България е изготвен регистър на болните с НПП от Кастрева, К. (4), в който участват 835 генетично верифицирани пациенти от трите основни етноса (български, търски, ромски), разпределени в 16 форми, дължащи се на мутации в следните гени: *PMP22*, *MFN2*, *MPZ*, *HSP22*, *BSCL2*, *HINT1*, *GJB1*, *HK1*, *NDRG1*, *CTDP1*, *SH3TC2*, *YARS*, *GARS*, *IGHMBP2*, *GDAP1*. Най-честата форма на разпространение на заболяването в страната е СМТ1А, което е в съответствие и с нашите резултати.

1.3. Спинална мускулна атрофия

Изследвани са 7 пациенти (4 момчета и 3 момичета), трима от които със СМА тип 1, двама – СМА тип 2 и двама със СМА тип 3. Клиничната картина при болните със СМА тип 1 започва още в първия месец след раждането им и се изразява с генерализирана хипотония, вяло сучене, загуба на тегло и двигателни нарушения. Симптомите при пациентите със СМА тип 2 се появяват около първата година от живота им и са свързани с мускулна хипотония, проксимални атрофии на долните крайници и колянна и ахилова контрактура с вътрешна ротация на стъпалата. При болните със СМА тип 3 се наблюдава мускулна умора при продължително ходене и тичане, затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. При ЕМГ изследване се откри тежка частична денервация предимно в проксималните мускули на долните крайници и фасцикулации.

СМА се среща единствено при човека и се е превърнало в пример за моногенно неврологично заболяване, което би могло да бъде повлияно, дори лекувано чрез заместителна генна терапия.

Регионът, кодиран от екзон 7, играе ключова роля за протеиновата олигомеризация и функция. Мутационният спектър на заболяването е уникален като при 96% от пациентите се наблюдава хомозиготна липса на SMN1 екзони 7 или 7 и 8, а при останалите 4% са налице точкови мутации.

Не съществува корелация между типа патогенни варианти на SMN1 и тежестта на заболяването. Тежестта на фенотипната изява е повлияна в най-голяма степен от броя копия на SMN2 като при пациенти с по-голям брой копия се наблюдава по-леко протичане. Хомозиготна делеция на екзон 7 е наблюдавана с еднаква честота при всички фенотипове (218). Броят копия на SMN2 варира от 0 до 5. Наличието на 3 или повече копия е свързано с по-леки клинични прояви. Изказано е предположение,

че наличието на 5 копия на SMN2 може да компенсира липсата на експресия на SMN1. Предполагам модификатор с протективно действие е пластин 3, участващ в генезата на аксоните. Наблюдавано е повишаването му при незасегнати хомозиготни родственици в някои редки фамилии (202, 218).

По правило колкото по-рано се появят първите симптоми, толкова по-лоша е прогнозата. Пациентите със СМА тип 1 обикновено загиват до 2-годишна възраст. Тези със СМА тип 2 имат по-голяма продължителност на живот като някои от болните доживяват до 50 години. Пациентите със СМА тип 3 имат почти нормална продължителност на живота. Най-честата причина за летален изход са дихателните усложнения (155). В България е създаден регистър за СМА, като броя на пациентите в него до момента е 105.

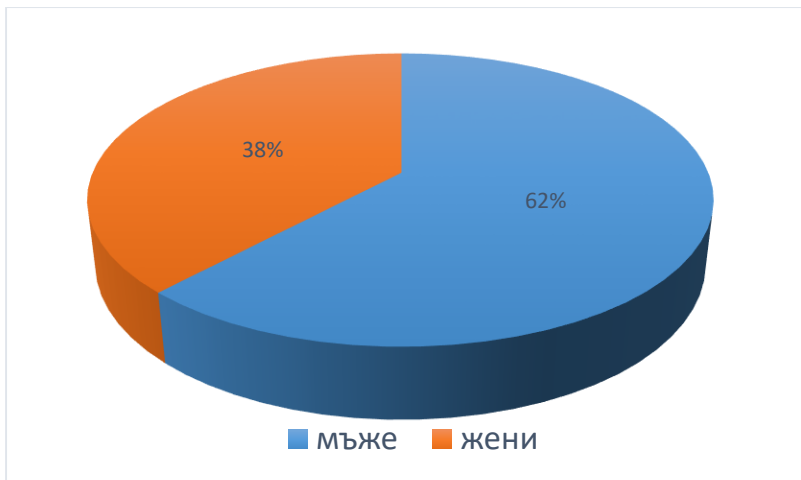
2. Метаболитни заболявания

2.1. Болест на Уилсон

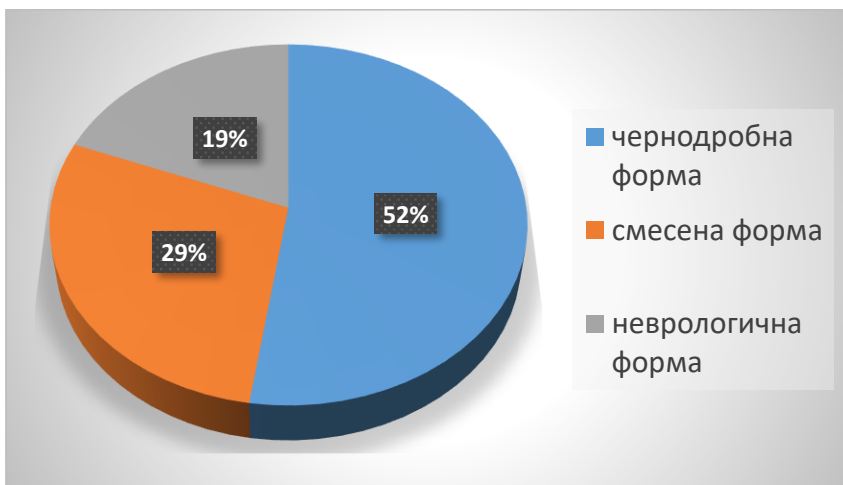
Изследвани са общо 21 болни с болест на Уилсон, от които 13 мъже и 8 жени (фиг. 8) на възраст от 14 до 62 години. Разпределението по етнос е 14 българи (9 мъже и 5 жени), 5 – турски цигани (2 мъже и 3 жени) и 2 с турски произход (мъже). Според клиничната картина 11 от пациентите са с чернодробна форма, 6 са със смесена (чернодробна и неврологична) и 4 само с неврологична (фиг. 9). Според дебюта на болестта 15 от пациентите започват с чернодробна симптоматика (10 мъже и 5 жени), а 6 от тях с неврологична (3 мъже и 3 жени). Чернодробната симптоматика е много разнообразна – от безсимптомно повишени трансаминази и хепатоспленомегалия до остър хепатит и чернодробна цирроза. Най-чести неврологични симптоми при болните с неврологична симптоматика са тремор и дизартрия, последвани от дисфагия и атаксия. При 5 от болните

се наблюдава сакадирана дизартрия, други 5 са с интенционен тремор, а при 7 е налице и потурален тремор. С атактична походка и друга неврологична или психична симптоматика са по 5 от пациентите. Пръстен на Кайзер-Флайшер се открива при 9 от болелите. При 18 от болни нивото на церулоплазмин е по-ниско от нормалното, а за останалите 3 липсва информация. На МРТ изследване, при трима от пациентите се установяват хиперинтенсни на T2 лезии в базалните ядра, като при един от тях подобни лезии са описани и в таламусите, мезенцефалона и дорзалните участъци на понса, а при четвърти пациент е описана дилатация на IV вентрикул. Двама от болните са с нормален КТ на главен мозък, а при 15 образно изследване не е проведено. От проведеното генетично изследване се установява, че 8 пациенти са хомозиготи и 1 хетерозигот по H1069Q, по един са с мутации на P767Pfs и K844Kfs, а останалите 10 са двойни хетерозиготи по различни мутации с или без наличието на H1069Q. Фенотипно-генотипните характеристики при изследваните пациенти са представени на табл. 3.

Прави впечатление вариабилността на неврологичната симптоматика при представените клинични случаи, не винаги включваща целия спектър симптоми, типични за заболяването. Установените демографски характеристики както и данните от генетичното изследване са в съответствие с описаните в литературата от Търнев, И. и съавт. (11), Chen, L., et al. (65), Dalvi, A., et al. (72), Todorov, T., et al. (268, 269).



Фиг. 8. Разпределение на пациентите с Болест на Уилсон по пол



Фиг. 9. Разпределение на пациентите с болест на Уилсон по клинична форма

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Симптоми типични при дебюта	Чернодробна цироза	Осваляща литертура	Дисметрия/ Нит-тремор/ Диспаладох- кинезия	Постурален тремор	Атактична походка	неврол. или психични св-ва	Друга неврол. или психични св-ва	Пръстен на Кайер- Фрайндер	Черво- палачини g/I	MP/КТ на глава	Мутация
62	М	Български	53	чернодробна	+	-	(-/-)	+	-	-	-	-	0.06	нд	хетерозигот H1069Q
51	М	Български	34	чернодробна	+	-	(-/±)	+	-	-	+	+	0.08	нд	хомозигот H1069Q
14	Ж	Турски цигани	8	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	0.12	нд	хомозигот H1069Q
40	М	Турски	18	тремор и дизартрия	+	+	(-/-)	+	-	-	+	+	нд	КТ- б.о.	хомозигот H1069Q
21	Ж	Турски цигани	14	дизартрия и дисфагия	-	+	(-/-)	-	-	дислексия, хипомимия	+	+	0.12	Симетрични хипертенсии на T2 и T2 flair промени ангажиращи двустр. таламусите, лукамиеите, миелинефалона и доралните участъци на носса.	хомозигот H1069Q
34	М	Български	10	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	0.16	нд	хетерозигот H1069Q и A1003T
36	М	Български	12	чернодробна	-	-	(-/±)	-	-	-	-	-	0.05	нд	хетерозигот H1069Q и P1134Pfs
23	М	Български	14	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	нд	0.18	нд	A470E/Q1004R и T911T полиморфизъм
26	М	Български	17	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	0.1	нд	хетерозигот H1069Q и N1270S
23	Ж	Български	15	тремор	-	+	(-/±)	+	+	дисграфия, емоционално лабилна, потисната	-	-	0.12	Двустранни хипертенсии на T2 и T2 flair промени в ритамен, laminaquadrigemina и colliculusuperiors	хетерозигот H1069Q и 2298- 2299 ins C
47	Ж	Български	39	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	0.11	MP данни за дискретно дилатиран 4 вентрикул, задебелени черепни кости, предимно фронтално	хомозигот H1069Q
36	М	Български	б.о.	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	0.17	-	хетерозигот IVS2+5G-T и L936X
36	Ж	Български	19	чернодробна	+	-	(-/-)	-	-	-	+	+	0.03	-	хетерозигот P767Pfs и A874V
30	М	Български	15	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	-	нд	-	хетерозигот H1069Q и A874V
30	Ж	Български	16	дизартрия и дисфагия	-	+	(-/-)	+	+	епилепсия	+	+	0.04	КТ- б.о.	хетерозигот P1134Pfs и A1003T
37	М	Турски	23	дизартрия и дисфагия	-	+	(+/±)	-	+	дементен синдром	+	+	нд	нд	P767Pfs

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Смътота- тика при деобота	Чернодробна цирроза	Скакирания дигитална цирроза	Дисметрия/ Инт.тревор/ Дисцикло- кинезия	Дисметрия/ Инт.тревор/ Дисцикло- кинезия	Постривант ревор	Атактична походка	Друга неврол. или психична с-ка	Калвер- фалишер	Перуло- пазалин р/И	MR/КТ на глава	Мъжеша
27	М	Български	15	тремор, дизартрия	+	+	(+/+/+)	+	+		пирамидна, дисграфия, тежка умствена изостаналост	+	0.01	Хиперинтенсни на Т2 и хипоинтенсни на Т1 огнищни лезии двустранно темпорално	K844Kfs
24	Ж	Турски цигани	13	чернодробна	+	+	(+/+/+)	+	+	-		+	0.09	-	хомозигот Н1069Q
34	Ж	Български	15	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-		+	0.07	-	хетерозигот Н1069Q и K844Kfs 2530 del A
21	М	Турски цигани	6	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-		-	0.05	-	хомозигот Н1069Q
22	М	Турски цигани	2	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-		-	0.09	-	хомозигот Н1069Q

Таблица 2. Фенотипни характеристики и генотип при пациенти с болест на Уилсон.

2.2. Болест на Niemann-Pick

Изследвани са 4 мъже с болест на Niemann-Pick на възраст от 4 до 25 години, като от тях 3 са с NPВ и 1 е с NPC. Идентифицираните болни с интермедиерен тип Niemann-Pick тип В са от ромски произход. При всички заболяването дебютира със случайно установена хепатоспленомегалия от 4-5 месечна до 5-6 годишна възраст. При офталмологичен преглед, при 2 от болните се установяват промени в ретината тип „черешови петна”. При 2 от пациентите се наблюдават рецидивиращи белодробни инфекции, а при 1 - забавяне в психомоторното развитие.

Според епидемиологичните данни в световен мащаб очакваната честота на разпространение на Niemann-Pick тип А и В е 1:250 000, а тази за тип С- 1:150 000. Съществуват популации като тази на евреите Ашкенази с много по-голяма честота на

разпространение- 1:40 000 за тип А и 1:80 000 за тип В. Поради големият брой аборти на болни фетуси, честотата на NPA може да се окаже по-висока. Niemann-Pick тип В се среща най- често в Саудитска Арабия, Турция и Магреб (район от северна Африка, включващ Алжир, Тунис и Мароко). NPC се среща с най- голяма честота в Нова Скотия (Канада). Жените и мъжете боледуват еднакво често (66, 178, 205).

Оценката на фенотип- генотип корелациите е трудна, поради наличието на алелна хетерогенност и малкия брой пациенти с еднакъв генотип. Разликите в клиничното протичане при NPA и NPB се обясняват с вида на мутацията и остатъчната ензимна активност. Мутации, водещи до преждевременен стоп кодон (fsL178, L261X, fsP330) и липсваща сфингомиелизна активност, се проявяват клинично като NPA. При G242R, S436R и ΔR608 мутациите се наблюдава остатъчна ензимна активност и се асоциират с NPB (11). При NPC, около 90- 95% от мутациите са в NPC1 гена, 4%- NPC2 гена, а останалите са с неидентифицирани мутации. Оценката на фенотип-генотип корелациите е затруднена поради сложната хетерозиготност на пациентите (11, 166, 253). Поради автозомно-рецесивния характер на унаследяване на NP, съществува 25% риск от това да се роди болно дете, 25%- то да е здраво и 50% да бъде хетерозиготен носител. При генотипно-фенотипните корелации е установено по-леко протичане при хомозиготни за патологичния вариант p.Arg610del пациенти. Обичайно те имат нормални ръст и тегло, нормално серумно ниво на IGF-1, по-слабо изразени хепато- спленомегалия и забавяне на костния растеж (66). Има наблюдения за по-леко протичане на NPB при наличие на вариантите p.Leu139Pro, p.Ala198Pro и p.Arg476Trp. Вариантите p.His423Tyr и p.Lys578Asn, най-често наблюдавани в Саудитска Арабия, водят до ранно начало и тежко протичане. Вариантът p.Gln294Lys, проявяващ се с интермедиерен фенотип на късно

начало на невронопатия, се среща често при пациенти с чешки и словашки произход (66).

3. Наследствени заболявания на ЦНС

3.1. Болест на Хънтингтън

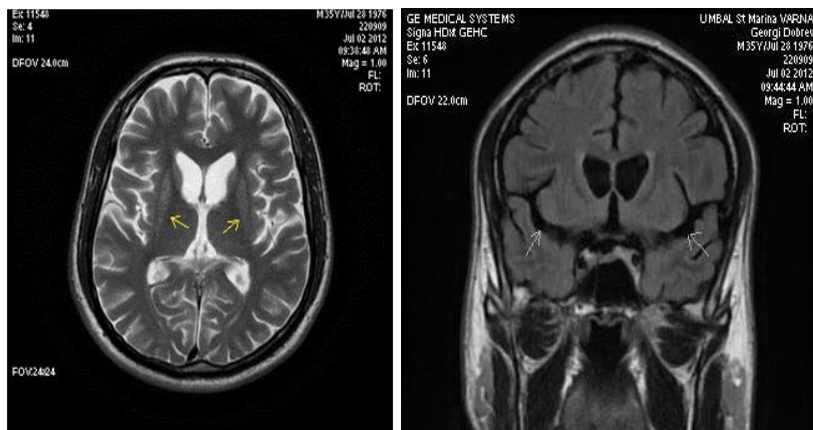
Изследвани са 15 болни с болест на Хънтингтън, от които 8 мъже и 7 жени (фиг. 10) на възраст от 27 до 72 години. Разпределението по етнос е 13 с български (7 мъже и 6 жени) и 2 с турски (1 мъж и 1 жена) произход. Възрастта на начало на симптомите е между 20 и 68 години. При 12 от пациентите (7 мъже и 5 жени) заболяването дебютира с хореични хиперкинези, при 2 (1 мъж и 1 жена) - с паметови нарушения, а при 1 жена началото е с тревожност и депресия. Броят повтори САГ варира от 39 до 55 при различните пациенти. 12 пациенти с брой повтори между 40 и 50, започват своя дебют на заболяването между 27 и 60 години, при 2 болни с начало 20 и 24 годишна възраст, броя повтори са съответно 55 и 53, а при 1 пациент болестта настъпва на 68 години с 39 повторения. Размерът на САГ повторенията е най-критичният определящ фактор, както за възникване на заболяването, така и за възрастта на настъпване на симптомите. Броят на повторенията варира между 6- 35 при общата популация. Алели с по-малко от 34 тринуклеотидни повторения рядко дават симптоматика. При брой от 35 до 39 повторения е налице вариабилна (непълна) пенетрантност, от 40 до 60- пълна пенетрантност, а над 60-първите изяви на болестта настъпват под 21 годишна възраст (т. нар. ювенилна форма).

При 4 от пациентите на МРТ са описани изразени атрофични промени в областта на базалните ядра (putamen, n. caudatus) (фиг.11-12). От проведения при 1 пациент (18)F-FDG ПЕТ се обективизират зони на силно намалена метаболитна активност двустранно в областта на стриатума (n. caudatus, putamen) (фиг.

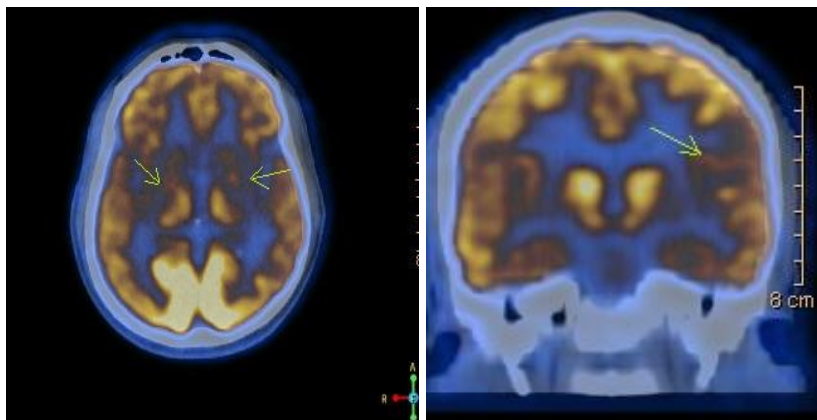
13-14). Фенотипно-генотипните характеристики при изследваните пациенти са представени на табл.4.



Фиг. 10. Разпределение на пациентите с Болест на Хътингтън по пол



Фиг. 11-12. МРТ с изразени атрофични промени в областта на базалните ядра (putamen, n. caudatus).



Фиг. 13-14. (18)F-FDG ПЕТ със зони на силно намалена метаболитна активност двустранно в областта на стриатума (n. caudatus, putamen).

Nopoulos, P.C. (200) установява, че 90% от болните с БХ имат между 40 и 50 тринуклеотидни повторения. Размерът на повторенията, обаче, не оказва влияние върху продължителността на заболяването.

Освен размера на CAG повторенията, съществуват и други генетични фактори, които играят роля във възникването и прогресията на заболяването. Това са т. нар. генетични модификатори, които имат значение за фенотипната изява. Именно с тях се обяснява защо при хора с еднакъв брой тринуклеотидни повторения, се наблюдава разлика в началото на възникване, клиничната картина и прогресията на болестта (112, 210). Описан е и малък брой хомозиготни носители на мутантния ген, но те са се оказали фенотипно неразличими от хетерозиготите (86).

Според Капрелян, А., и съавт.(2), в допълнение на клиничните, генетичните и морфологичните образни

изследвания, (18)F-FDG ПЕТ повишава диагностичната точност и разширява възможностите за разкриване на патофизиологичните механизми, както и определяне на тежестта и прогресията на заболяването.

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Симптоматика при дебюта	Двигателни нарушения	Когнитивни нарушения	Психиатрична симптоматика	Друга неврологична симптоматика	МРТ/КТ на глава	Брой повтори САГ
44	М	Турски	27	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	малтична киста в ляво темпорално	>40
49	Ж	Български	39	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	тревожност, психоорганичен синдром	главоболие	МРТ- б.о.	45
72	М	Български	68	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	аномия, конструктивна апраксия	лакунарен съдов инцидент с давност в десни базални ядра	39
69	М	Български	60	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	нд	нд	нд	нд	40
49	Ж	Български	37	тревожност и депресия	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	депресия, психоорганичен синдром	-	корова атрофия	44
55	М	Български	49	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	>40
70	Ж	Български	58	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	психоорганичен синдром	-	корова атрофия	>40
27	М	Български	20	паметови нарушения	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	КТ-б.о.	55
66	Ж	Български	49	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	умерено когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	44
42	М	Български	40	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	атрофия на путамен и н. Каудатус двустранно	45
51	Ж	Български	30	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	нд	46
31	Ж	Турски	20	паметови нарушения	Хореични хиперкинези	умерено когнитивно нарушение	емоционално лабилна, хипобулична	-	КТ-б.о.	>40
55	Ж	Български	47	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	44
30	М	Български	28	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	МРТ- б.о.	>40
28	М	Български	24	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	психоорганичен синдром	-	атрофия на путамен и н. Каудатус двустранно	53

Таблица 3. Фенотипни характеристики и генотип при пациенти с болест на Хънтингтън

3.2. Конгенитална атаксия

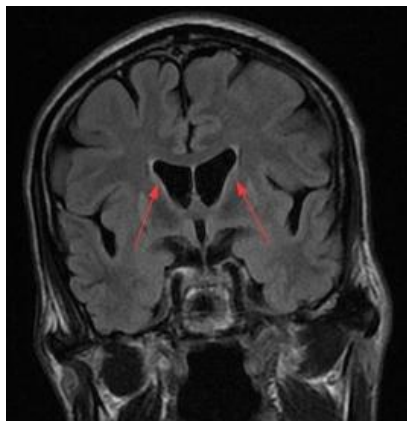
Описани са 2 случая (мъже) с нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия, с мутация в гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1. Клиничната картина се изразява с умерена до тежка статична и локомоторна атаксия, леки дисметрия, дизартрия, тремор и дисдиадохокинезия. Невроофтالمологичното изследване открива хоризонтален нистагъм, хипометрични сакади, лек абдукционен дефицит, страбизъм и птоза. И при двамата пациенти се установяват леки до изразени интелектуални нарушения. Образната диагностика показва умерена до тежка генерализирана церебеларна атрофия.

Малкият брой изследвани български пациенти не позволява да се изведат строги корелации между тежестта на заболяването и находките от образната диагностика. Въпреки наблюденията в дългосрочен план за непрогресиращ характер на заболяването, данните от проследяването на българските пациенти, макар и ограничени, сочат прогресия на церебеларната атрофия, нарастване тежестта на атаксията и на интелектуалния дефицит при възрастни пациенти. Клиничното разграничаване от другите форми на конгенитална атаксия е много трудно. По същия начин стои въпросът и с образните изследвания. Тези факти акцентират върху важността на генетичната диагностика. Описаната за първи път от Guerguelcheva, V., et al. (108) нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия разкрива ролята на мутацията на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в патогенезата на заболяването.

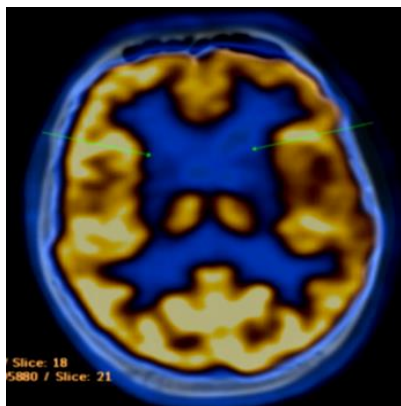
3.3. Мутация в полимераза 3 гена

Изследвани са 2 мъже-братя, от ромски произход с мутация в полимераза 3 гена на 22 и 27 годишна възраст. Първите симптоми и при двамата се появяват на 8 годишна възраст и се

изразяват в затруднен говор и изкривяване на дясното ходило навътре. Впоследствие при единия на 10, а при другия на 18 годишна възраст се появява залитане в неопределена посока при ходене, с прогресиращ ход. От неврологичния статус и при двамата се наблюдават дисфагия с дизартрия, дистонични хиперкинези за долни крайници, палеоцеребеларен синдром с локомоторна атаксия в неопределена посока и походка на широка основа, полиневропатен синдром, хипотрофии на мускули на бедра и подбедрици, пес кавус двустранно и положителен рефлексна Бабински двустранно. Невропсихологичното изследване разкрива нормални когнитивни функции и интелектуален капацитет. Стоматологичният преглед и панорамната снимка не откриват данни за олигодонтия. Измерването на базалното ниво на хормоните и фармакологичният тест с clomiphene citrate не установяват данни за хипогонадотропен хипогонадизъм. От МРТ на главен мозък и при двамата се установяват изразена симетрична атрофия на nucleus caudatus и putamen, със симетрично променен сигнал в областта на nucleus ruber (фиг. 15). Проведеният (18F)-FDG ПЕТ разкрива драматично намален метаболизъм двустранно в областта на striatum (n. caudatus и putamen) (фиг. 16).



Фиг. 15. МРТ показва изразена симетрична атрофия на nucleus caudatus и putamen, със симетрично променен сигнал в областта на nucleus ruber.



Фиг. 16. (18F)-FDG ПЕТ разкрива драматично намален метаболизъм двустранно в областта на striatum (n. caudatus и putamen).

Мутациите в POLR3A-гена водят до изява на три алелни заболявания с автозомно-рецесивен тип на унаследяване: ТАЦХ (тремор, атаксия и централна хипомиелинизация), 4X (хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм) и ЛО (левкодистрофия с олигодонтия). Клиничният фенотип се характеризира с прогресиращ панцеребеларен и квадрипирамиден синдром. В съответствие с тези данни са описаните при двамата болни нарушения на координацията (локомоторна и статична атаксия, малкомозъчна дизартрия), паркинсонов синдром (ригидна форма), сегментна дистония и пирамидни белези (двустранноположителен рефлекс на Babinski). Обсъждането на тези резултати подкрепя хипотезата за неописван досега в световната литература фенотип, различен от трите известни заболявания. Също така установените в този случай МРТ характеристики (атрофия на nucleus caudatus и putamen, променен сигнал на интензитет) се различават от посочените при други болни данни за хипомиелинизация, левкоенцефалопатия и малкомозъчна атрофия. Описаните за първи път (18F)-FDG ПЕТ промени при болен с молекулярно-генетично потвърдена нова мутация в POLR3A-гена разкриват драматично намаления глюкозен метаболизъм в областта на базалните ганглии (n. caudatus и putamen), в съответствие с изобразените морфологични мозъчни увреждания. В заключение, съчетанието на структурните МРТ и (18F)-FDG ПЕТ образни изследвания позволява да се разкрият основните патогенетични механизми и клинични прояви на един широк и непълно изяснен фенотипен спектър на мутация, открита за първи път сред ромското население у нас (29).

5. ИЗВОДИ

1. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване показва, че кохортата от болни с GNE миопатия е генетично хомогенна, причинена от една и съща мутация, но клинично хетерогенна с изразена клинична вариабилност на фенотипа.

2. Проучените етнодемографски данни разкриват, че всички болни с GNE миопатия принадлежат към ромския етнос от групата на ромите мюсулмани (хорахане-рома).

3. Хорейта на Хънтингтън е диагностицирана основно сред българския етнос, като не е установена сред ромите.

4. Епидемиологичното и молекулярно-генетично изследване разкрива, че болестта на Уилсон е установена сред трите етноса, като най-често откритата мутация е H1069Q в хомозиготно състояние.

5. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване установява значителна клинична хетерогенност по отношение на наследствените моторни и сетивни невропатии, като във Варненски регион са идентифицирани 10 различни форми.

6. Проучените етнодемографски данни разкриват, че трите от формите - НМСНЛ, НМСНР и ККЛДН са установени единствено сред ромския етнос.

7. Идентифицираните болни с интермедиерен тип Niemann-Pick тип В са от ромски произход.

8. Описаната за първи път нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия разкрива ролята на мутацията на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в патогенезата на заболяването.

9. Сравнителните епидемиологични данни за Варненски регион показват сходно разпространение на наследствените неврологични заболявания в страната и разкриват близка с тази в чужбина честота.

10. Теренните проучвания са лесно приложим и надежден скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

6. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас са събрани и анализирани епидемиологични данни за голяма група от болни с редки невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

2. За първи път у нас е проведено сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни (миопатии, полиневропатии, СМА), метаболитни (болест на Wilson и болест на Niemann-Pick) и наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии) във Варненски регион.

3. Извършено е сравнително проучване на демографските и етническите различия в заболяемостта от наследствени неврологични заболявания във Варненски регион.

4. Проучена е клиничната вариабилност в протичането на GNE миопатията, причинена от мутация р.1618T със засягане на киназния домейн на ензима.

5. За първи път в света е идентифицирана и описана нова форма на наследствена церебеларна атаксия причинена от мутация на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1 в 6 хромозома.

6. Събраните епидемиологични данни за Варненски регион са сравнени с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.

7. Потвърдена е клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

8. Събраните молекулярно-генетични и клиникоепидемиологични база данни позволяват да се създадат електронен регистър за болните с наследствени неврологични заболявания във Варненски регион

7. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Капрелян, А., Грудкова, М., Бочев, П., и съавт. Приложение на (18) F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с болест на Хънтингтън. Известия на Съюза на учените, 2014, 19(1):31-35.

2. Търнев, И., Чамова, Т., Сарафов, С., Господинова, М., Синигерска, И., Киров, А., Гергелчева, В., Тодоров, Т., Капрелян, А., Ангелова, Л., Грудкова, М., и съавт. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с редки генетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци, 2015, 6(1):17-22.

3. Чамова, Т., Гергелчева, В., Господинова, М., Краузе, С., Капрелян, А., Ангелова, Л., Михайлова, В., Бичев, Б., Чирак, С., Чандлер, Д., Цеков, Х., **Грудкова, М.**, и съавт. Вариабилност на клиничния фенотип при пациенти с GNE-миопатия, обусловена от хомозиготна мутация с ефект на родоначалника p.1618T. Българска Неврология, 2015, 3:193-198.

4. Gancheva, D., Kotzev, I., Kaprelyan, A., **Grudkova, M.**, et al. Clinical value of the Leipzig scoring system in the diagnosis of Wilson disease. Bulg Med, 2014, 2(4):8-13.