МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СОФИЯ
Катедра по Неврология
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА” – СОФИЯ
Клиника по Нервни болести

Ръководител катедра: Академик Проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Д-р Стайко Иванов Сарафов, дм

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ И ПРИ НАСЛЕДСТВЕНА И ФАМИЛНА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА В БЪЛГАРИЯ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна степен
“доктор на науките"

Докторска програма
Професионално направление
Научна област 7.1 Медицина
Научна специалност 03.01.19 Неврология

София, 2020 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 6
Увод 7
I. Литературен обзор 8
1. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия 8
Въведение 8
Патогенеза 10
История 12
Епидемиология 12
Генетика 16
Пенетрантност 17
Антиципация 18
Клиничен ход 19
Основни клинични прояви – обща характеристика 20
Клинична картина 26
Периферна невропатия 26
Сърдечно засягане 27
Автономна дисфункция 29
Засягане на стомашно-чревния път 29
Неврофталмологични нарушения 30
Ставни промени 32
По-нетипични прояви на заболяването 33
Грешни диагнози 33
Насочващи симптоми към транстиретинова амилоидоза („Red Flags”) 33
Инструментални изследвания и биомаркери при болни с транстиретинова амилоидоза 35
ЕКГ 35
Ехокардиография 36
Магнитнорезонансна томография на сърдечен мускул 37
Сцинтиграфски изследвания 37
Сърдечни биомаркери 38
Хистопатологична диагностика с тъканна биопсия 39
Невроизобразяващи изследвания на периферни нерви 42
Магнитнорезонансна неврография 42
Сонография на периферни нерви 43
Неврофизиологични изследвания 44
Симпатиков кожен отговор (СКО) 44
Судомоторен тест (Sudomotor Test/Sudoscan) 44
Изследване на нервна проводимост 45
Определяне плътността на нервните влакна (Intraepidermal Nerve Fiber Density – IENF) 47
Серумни нива на транстиретина и обща серология 48
Ликворни промени 48
Лечение (оперативно и неоперативно) 49
2. Генетични и фамилни форми на амиотрофична латерална склероза 52
Въведение 52

Наследствени и фамилни форми на амиотрофична латерална склероза, описани в българската литература ... 56
Клинична картина и диагноза ... 57
Патогенеза на SOD1 мутациите ... 58
Клинико-генетични корелации при SOD1 мутациите ... 58
Патогенеза на C9orf72 – GGGGCC хексануклеотидна експанзия ... 59
Клинико-генетични корелации при C9orf72 – GGGGCC (G4C2) хексануклеотидната експанзия ... 61
Патогенеза на мутациите в гена за TBK1 ... 62
Клинико-генетични корелации при TBK1 ... 63
II. Обобщение и изводи от литературния обзор ... 65
Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия ... 65
Генетични форми на амиотрофична латерална склероза ... 65
III. Цел и задачи ... 67
IV. Материал и методи ... 68
Клиничен контингент ... 68
1. При транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия ... 68
2. При генетични и фамилни форми на амиотрофична латерална склероза ... 68
Методи ... 69
1. При транстиретиновата амилоидна полиневропатия ... 69
2. При генетични и фамилни форми на амиотрофична латерална склероза ... 72
Част 1. Клинико-генетични и епидемиологични проучвания при транстиритинова фамилна амилоидна полиневропатия ... 74
Предистория на TTP-ФАП в България до 2008 г. ... 74
Епидемиология на фамилната амилоидна полиневропатия в България ... 76
Общи данни ... 76
Епидемиология на Glu89Gln и населени места на произход ... 77
Епидемиология на Val30Met и населени места на произход ... 82
Епидемиология на Ser77Phe и населени места на произход ... 83
Епидемиология на Ser52Pro и населени места на произход ... 83
Епидемиология на Gly47Glu и населени места на произход ... 83
Разпространение (Prevalence) и честота (Incidence) на новопоявилите се случаи ... 84
Клинични прояви при болните с транстиретинова наследствена амилоидоза ... 86
Клиничен контингент и материали ... 86
Клинико-генетичен анализ на болните с различни мутации – общи данни и закономерности ... 86
Симптоми ... 95
Неврологични симптоми при транстиретиновата наследствена амилоидоза ... 101
Прояви от автономната нервна система ... 106
Кардиологични симптоми при транстиретинова амилоидна полиневропатия ... 109
Стомашно-чревни нарушения ... 110
Диагнози, поставяни на болните преди тяхното клинично и ДНК верифициране. Диференциална диагноза ... 114
Неврологични диагнози ... 115
Кардиологични диагнози ... 118
Гастроенетерологични и други диагнози на храносмилателни органи извън стомашно-чревния тракт ... 120

Диагнози, отнасящи се до други храносмилателни органи, извън стомашно-чревния път 121
Други диагнози извън неврологични, кардиологични и гастроентерологични..... 122
Биопсични изследвания и резултати при болните с транстиретинова амилоидоза..... 126
Неврофталмологични промени при транстиретинова амилоидна полиневропатия 134
Образна диагноза за установяване на сърдечно засягане 138
МРТ на сърдечен мускул..... 138
Костна сцинтиграфия 139
Коронарографии..... 140
Перифернонервна сонография..... 141
Клинико-генетични корелации, и статистически зависимости между отделни клинични показатели 142
Изследване на ликвора при транстиретинова амилоидна полиневропатия 189
Неврофизиологични промени при болните с транстиретинова амилоидоза 198
Електрофизиологични промени при носители 215
Важни насоки за поставяне на клиничната диагноза транстиретинова наследствена амилоидна полиневропатия 216
Селективна скринингова програма за изследване за носителство на мутации в засегнатите семейства и проследяване на носителите (2014-2019 г) 218
Селективна програма за проследяване на асимптомните носители на мутации причиняващи TTR-FAP..... 220
Изводи от прилагането на селективните програми 225
Заключение от проучването при транстиритинова фамилна амилоидна полиневропатия..... 226
Част 2. Клинико-генетични и епидемиологични проучвания при наследствена и фамилна амиотрофична латерална склероза 227
Епидемиология на наследствените и фамилните форми на амиотрофична латерална склероза в България 227
Семейства с мутации в SOD1 гена 227
Клинико-генетични корелации за всяко семейство 228
Семейство 1 228
Клинични данни..... 228
Клинико-генетични корелации за семействата с мутацията Leu106Val в SOD 1 гена..... 236
Семейство 2 238
Клинични данни..... 238
Клинико-генетични корелации за семействата с мутацията Leu144Phe в SOD 1 гена..... 240
Семейство 3 241
Клинични данни..... 241
Клинико-генетични корелации за семействата с мутацията Leu38Val в SOD 1 гена..... 244
Семейство 4 244
Клинични данни..... 244
Клинико-генетични корелации 245
Обсъждане 245
Семейства с експанзията C9orf72G4 GGGGCC (G4C2) – хексануклеотидна повтора 246
Клинико-генетични корелации за всяко семейство 246
Семейство 1 246
Семейство 2 252
Семейство 3 254

Семейство 4 255
Клинико-генетични корелации за семействата С C9orf72G4 GGGGCC (G4C2) експанзия 255
Семейство с мутация в TBK1 гена p.Leu94Ser 257
Клинични данни 257
Клинично-генетични корелации 258
Семейство с мутация в UBQLN2 гена 259
Клинични данни 259
Клинично-генетични корелации 259
Фамилни случаи без ДНК тест 259
Заключение от проучването при наследствените и фамилните форми на АЛС 264
Резултати TTR-FAP 265
Резултати АЛС 265
Изводи TTR-FAP 265
Изводи АЛС 266
VI. Приноси на дисертационния труд 267
VII. Публикации във връзка с темата 268
VIII. Участия в Експертни съвети, Научни проекти, Клинични проучвания, Награди и Срещи с пациентската организация/Алианс по редки болести, свързани с дисертационния труд 270
IX. Библиография 280
X. Приложения 305
XI. Благодарности 322

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЛС/ALS	–	амиотрофична латерална склероза (Amyotrophic Lateral Sclerosis)
АА	–	вторична амилоидоза
AL	–	първична амилоидоза
ДЛВ	–	дистално латентно време
ДНК/DNA	–	дезоксирибонуклеинова киселина (Deoxyribonucleic acid)
ЕМГ	–	електромиография
ЕНГ	–	електроневрография
ЗЕП	–	зрителни евокирани потенциали
КЛБ	–	кръвноликворна бариера
КМП	–	кардиомиопатия
Ми	–	митрална инсуфициенция
МРТ	–	магнитнорезонансна томография
ПДН	–	периферен двигателен неврон
ПНП	–	полиневропатия
САЛС/SALS	–	спорадична амиотрофична латерална склероза (Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis)
СЕП	–	слухови евокирани потенциали
СКО/SSR	–	симпатиков кожен отговор
ТрИ	–	трикуспидална инсуфициенция
ТТР/TTR	–	транстиретин (Transthyretin)
ТТР-ФАК/TTR-FAC	–	транстиретинова фамилна амилоидна кардиомиопатия
ТТР-ФАП/TTR-FAP	–	транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy)
ФАЛС/FALS	–	фамилна амиотрофична латерална склероза (Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis)
ФИ	–	фракция на изтласкване
ЦДН	–	централен двигателен неврон
ХАНК	–	хронична артериална недостатъчност на крайниците
ХУХК	–	хроничен улцерохеморагичен колит
СПИН	–	синдром на придобита имунна недостатъчност
ALS-FTD complex	–	Amyotrophic Lateral Sclerosis-Fronto Temporal Dementia Complex
DL	–	дистална латенция за двигагелни нерви
ICD	–	Implantable cardioverter defibrillator
FPLCA	–	Familial primary localized cutaneous amyloidosis
MALT	–	mucosa-associated lymphoid tissue – MALT лимфом на стомаха
MCV	–	motor conduction velocity
mPND	–	Modified Polyneuropathy Disability
NCS	–	nerve conduction study
NT-pro-BNP	–	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	–	New York Heart Association
PAS	–	Periodic Acid-Schiff – тип киселина за оцветяване на левкоцити. Използва се за диагноза на болест на Уипъл
PL	–	латенция за сетивните нерви
SAA	–	Serum amyloid A protein
SCV	–	sensory conduction velocity
SOD 1	–	Superoxid dismutase 1
SSR	–	Sympathetic Skin Responce
THAOS	–	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey

УВОД

Транстиретиновата наследствена амилоидна полиневропатия е сравнително ново заболяване в човешката патология по цял свят. Представя се като системно заболяване с увреждане на всички органи и системи в тялото. От неговото първо клинично описание са изминали малко над 65 години. В момента то се открива в цял свят, с установени множество мутации. Някои от тях са специфични за определени райони или популации. България не прави изключение. Въпреки сравнително късното начало на регистриране на заболяването в страната, в момента то е една от най-често диагностицираните наследствени патологии.

Настоящата разработка цели да постави основата на темата за транстиретиновата наследствена амилоидна полиневропатия в страната, като представи максимално подробно събраните до момента данни за разнообразието и спецификата на заболяването.

Амиотрофичната латерална склероза е относително рядко невродегенеративно заболяване в човешката патология. От своето първо описание до момента клинично то се представя по един и същи начин, без особено развитие в своята същност. Въпреки огромните научни и финансови усилия на научните екипи по цял свят, то продължава да бъде фатално и не особено ясно. Разкриват се данни за разнообразни базови механизми на заболяването, но за момента всичко е в лабораторни условия, без особени възможности за практическо приложение при хора. При всеки отделен случай заболяването се представя по уникален начин, отразяващ индивидуалността на болния.

Напредъкът на генетиката даде съществен тласък в изучаване на генетичните основи на заболяването. Установени са много разнообразни гени, свързвани патогенетично с един или друг клиничен фенотип. Една малка част от тях – не повече от 7-10 гена, са отговорни за над 85% от генетичните форми на заболяването. Немалка част от установените генетични дефекти имат не напълно ясна или спорна роля в механизмите на развитие на заболяването.

Генетичните форми на АЛС са важни от гледна точка на диагнозата и перспективата за лечение. С навлизането на РНК терапията за лечение на редица наследствени заболявания, ако се установи лечение за АЛС, то ще бъде именно за наследствените форми, с ясно определен генетичен дефект.

Настоящата разработка цели да постави основата на темата за наследствените и фамилните форми на АЛС, като представи събраните до момента данни, засягащи разпространението на тези форми и клиничните им особености.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

ВЪВЕДЕНИЕ

Амилоидозите са патологични състояния, характеризиращи се с отлагане на амилоид – тъканни отлагания на различни, но специфични белтъци, като резултат от промяна в последователността на нагъването на протеините и образуване на неразтворими фибрили, разположени основно екстрацелуларно (понякога интрацелуларно) в различни тъкани и органи. Всички амилоидни отлагания имат общи морфологични качества, оцветяват се със специфични бои, имат общи ултраструктурни черти, обща рентгенова дифракция и инфрачервен спектър. Оцветяването с Конго червено се приема за златен стандарт при амилоидозите с възможности да бъде открит амилоид със 100% специфичност и 80-90% сензитивност (Picken M, 2010). Използването на други бои и техники за доказване на амилоид (флуоресценция, thioflavin S и T, methyl violet, sulfonated alcian blue) се смята за по-слабо специфично и репрезентативно, а някои от тях могат да дават оцветяване и на неамилоидни депозити (Picken M, 2010). Амилоидът се представя в тъканите като ригидни неразклонени фибрили с диаметър около 10 nm. На поляризирана микроскопия и с двойно пречупваща светлина амилоидът се представя в зелено/ябълковозелено, жълто или оранжево. Определението „амилоид" е ползвано за първи път в ботаниката, но е въведено в патологията от Virchow през 1854 г. в случаите на системна амилоидоза. Името се основава на известни оцветителни свойства на тази субстанция със скорбялата (Amulun от латински).

Разпознаването на тези отлагания след оцветяване с Конго червено е станало през 1922 г., а ябълковозеленото излъчване е наблюдавано през 1927 г. в проби от мозък на болни с болест на Алцхаймер. Натрупването на транстиретинови олигомери, съставени от 6 до 10 мономери, причинява клетъчна токсичност или тъканна увреда (Gertz A et al., 2015).

Амилоидозите се срещат при различни патологични състояния (Benson M, 1991). По-стари, клинично ориентирани класификации ги разделят на наследствени, първични и вторични. Сходна клинично ориентирана е и класификацията на амилоидозите: на първична (AL), вторична (AA) при възпалителни, инфекциозни и неопластични заболявания, наследствена/ни, причинена от хемодиализа, сенилна и локализирана (Ebert E et al., 2008), (Gertz M et al., 2005). Последната номенклатура разделя амилоидозите на няколко вида: според фибриларния протеин, т.н. „функционален амилоид", според олигомерния прекурсор на амилоидните фибрили и клиничния амилоиден синдром, получаван при една или друга амилоидоза (Sipe J et al., 2014). Номенклатурата въвежда и нова номерация на TTP мутациите, като мястото се увеличава с 20, като Val30Met по старата класификация се изписва като Val50Met. Същото важи и за всички други мутации в транстиретиновия ген.

Наследствените са няколко вида според гена, в който се установява мутацията. Редки случаи на фамилна наследствена амилоидоза са дължащите се на генетични дефекти в гените, кодиращи следните белтъци:

– Apolipoprotein A1 (ApoA1), генен дефект върху хромозома 11q23.3 с доминантно унаследяване. Означава се още като FAP III "Iowa" тип (точкова мутация в него води до "Ostertag тип" амилоидоза, характеризираща се с отлагане на белтъка apolipoprotein A1 или фрагменти от него. При такива болни се намират понижени HDL (Apolipoprotein A1 е част от HDL комплекса), периферна невропатия или бъбречна недостатъчност) (Testro A et al., 2007). Наблюдават се и инфертилитет, гинекомастия, намалено либидо, еректилна дисфункция със или без положителна фамилност за амилоидоза (Scalvini T et al., 2007). Болните имат висцерална амилоидоза и ранна бъбречна недостатъчност (Gillmore J et al., 2006). При тази наследствена амилоидоза също може да има length dependent полиневропатия, но тя не е на преден план в клиничната картина (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

– Gelsolin (GSN), (AGel amyloidosis), системна амилоидоза, свързана с генен дефект на хромозома 9q34 и доминантно унаследяване. Означава се още като FAP IV – финландски (HAF) или японски тип (Гелзолинът е Ca-свързващ актин-модулиращ белтък – свързва се към актиновите филаменти и фрагменти. Мутация в него е установена при финландски, японски, холандски пациенти и такива от Северна Америка). Освен периферните нерви често има увреди на ЧМН особено на лицевия, вкл. двустранно, и кожни промени (Cutis Laxa/Elastolysis) (Luëttmann R et al., 2010). Главните клинични белези са корнеална lattice дистрофия (corneal lattice dystrophy), cutis laxa, мускулна атрофия на аксиалната и тазобедрената мускулатура, атаксия с предимно сензорна клинична невропатия, но електрофизиологично сензомоторна полиневропатия и краниална невропатия (лицева пареза), често влошаваща се с напредване на възрастта. Към лицевата парализа може да има двустранна невросензорна загуба на слуха (Hornigold R et al., 2006). От лицевия нерв клинично са засегнати фронталният, зигоматичният и букалните клонове в над 50%. Лицевата увреда се придружава от засягане на тригеминалния нерв, в 2/3 от случаите – окуломоториус и хипоглосус и в половината от случаите – вестибулокохлеарис (слуховата част) (Pihlamaa T et al., 2016). Сърдечното засягане е без изразен функционален дефицит, автономната дисфункция е слабо изразена (Luëttmann R et al., 2010). Описани са мутациите G654A и G654T – втората в късна възраст (Tanskanen M et al., 2007), както и редки случаи на хомозиготи с много бърза прогресия (Luëttmann R et al., 2010). Заболяването има бавен бенигнен ход (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

– Fibrinogen (AfibA) – мутацията засяга алфа-веригата на фибриногена, развива се неневропатна амилоидоза с бъбречно засягане.

– Lysozyme (мутация в алфа-веригата на ензима води до форма на Ostertag тип неневропатна хередитарна амилоидоза).

– Cystatin C (Acys мутация в него води до наследствена церебрална амилоидна ангиопатия, установена е в Исландия. Понякога болни с мозъчна амилоидна ангиопатия имат амилоидни фибри, съдържащи немутантна форма на cystatin C, свързана с beta-протеин).

– Мутации в гена за dysferlin (DYSF) причиняват проксимална мускулна дистрофия тип 2B и миопатия на Miyoshi. Хистохимично, имунохистохимично и електронномикроскопски е установено отлагане на амилоид интерстициално и сарколемно, като dysferlin е бил част от състава на отложения амилоид. Заболяването е описано

в три семейства с мускулна дистрофия с мутации в гена за dysferlin в хомозиготно и хетерозиготно състояние (Spuler S et al., 2008).

– Фамилна първична локализирана кожна амилоидоза (Familial primary localized cutaneous amyloidosis – FPLCA, автозомно-доминантно заболяване с хроничен кожен сърбеж и отглагания в дермата на филаменти епидермален кератин, свързан с амилоид. Генът е разположен на 5p13.1-q11.2, идентифицирана е липсваща мутация в него (Arita K et al., 2008). Описва се и при друга генна локализация (Lee D et al., 2006).

– Полиморфна корнеална амилоидоза с мутацията T1640C в гена за бета-индуциращия фактор на растежа при унгарски пациенти (Transforming Growth Factor Beta Induced) (Takacs L et al., 2007).

– AA амилоидоза при полиморфизъм на серумния амилоиден A протеин (Serum amyloid A protein – SAA) при болест на Behcet's. Сравнително рядко проявление на амилоидоза при това заболяване.

Транстиретиновата фамилната амилоидна полиневропатия (FAP) е относително рядко автозомно-доминантно заболяване, резултат от генетична мутация, водеща до синтезиране на нестабилен вариант на серумния белтък – транстиретин (Falk R et al., 1997; Ikeda S et al., 2002). Тя е част от групата на амилоидозите, характеризиращи се с отлагане на фибриларен протеин в извънклетъчното пространство (Buxbaum J, 2004; Picken M, 2010).

Към транстиретиновата амилоидоза се отнася и т.нар. див тип (wild type), или системна сенилна амилоидоза (SSA), случаите на транстиретинов амилоид в тъканите, без данни за мутация в транстиретиновия ген. Амилоидните отлагания са основно в сърцето. Среща се при 25% от хората над 80-годишна възраст (Westermark P et al., 1990), според други автори – при 90% от мъжете над 60-годишна възраст (Gertz A et al., 2015).

Протича със сърдечни прояви – застойна сърдечна недостатъчност, атриални фибрилации, аритмия, понякога поставяне водач на сърдечния ритъм. Честа проява са и карпал-тунел синдромът, бъбречните прояви във връзка със сърдечните нарушения (Sekijima Y, 2015).

В САЩ като рядко заболяване се приема това с честота 1:1500 и повече. Според Европейската медицинска агенция рядко заболяване е това с честота 1:2000 и повече. За Япония се приема 1:1500 (www.en.wikipedia.org/wiki/Rare_disease). Като цяло при определяне на едно заболяване като рядко или не, се ползва показателят разпространение (prevelance). В отделните страни и райони на света има разминаване в точната цифра, но най-често като рядко се приема заболяване с разпространение 40-50 случая на 100 000 души население (Richter T et al., 2015).

ПАТОГЕНЕЗА

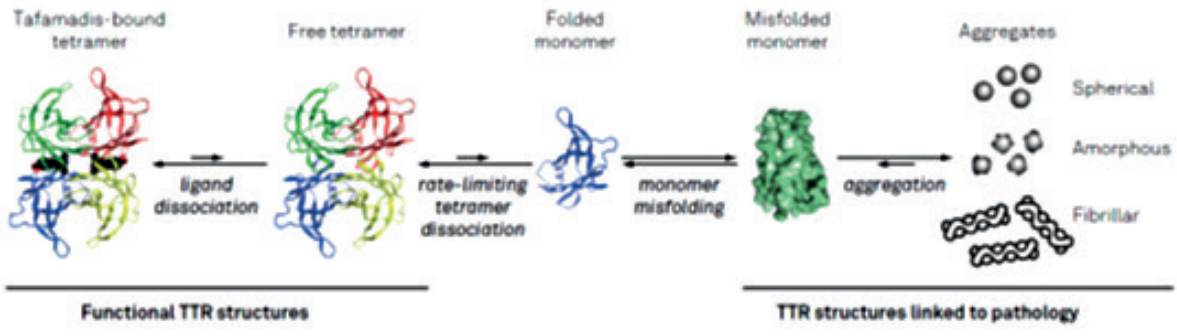
Транстиретиновата амилоидоза (hATTR, TTR-FAP) е най-честата хередитарна амилоидоза. Дължи се на мутация в гена за транстиретина (Transthyretin – TTR) – плазмен транспортен белтък. Старото название на транстиретина е Prealbumin, т.к. се движи по-бързо от албумина в кисел скорбелен/нишестен гел (acidic starch gel). Транстиретинът се синтезира основно в черния дроб и само 5% – в плексус хороидеус и ретинния пигментен епител на очите (Benson M, Kincaid J, 2007). Нормална структура на транстиретиновата молекула (Приложение, стр. 305) представлява 55kDa хомотетрамер, съставен от четири субединици. Синтезира се

в черния дроб, хороидния плексус и ретиналния пигментен епител и се секретира в кръвта, цереброспиналната течност и в структури на очите. Всеки мономер е съставен от 127 аминокиселинни остатъка. След свързването на два мономера, следва свързване на два по два димера за получаването на хомотетрамерната структура. Тя има по две места за свързване на Т4 за всеки тетрамер (Foss T et al., 2005). Свързва и пренася retinol (по-скоро се свързва за ретинол-свързващия протен – RBP (Shukuro A, Yukio A, 2010) и thyroxine (20%). Кодиращият ген е разположен в хромозомния участък 18q11.2-q12.1 (18p11.1-q 12.3 – според Shukuro A, Yukio A, 2010). Генът има четири екзона. Екзон 1 кодира сигнален пептид от 20 аминокиселинни остатъка. Екзон 2 кодира аминокиселинни остатъци 4-47, екзон 3 – 48-92, екзон 4 – 93-127 (Benson M, Kincaid J, 2007). Генът се засяга от различни точкови мутации (повечето липсващи, проста субституция и само една регистрирана делеция (Benson M, Kincaid J, 2007), свързани с отделни форми на заболяването. При физиологични условия TTP е слабо амилоидогенен. Отлагането на амилоид в резултат на мутациите се дължи на: по-малко стабилен тетрамер, разделяне на мономерите, аберантно нагъване на мономерите. Тетрамерът е стабилен, но при мутации настъпва дисоцииране му на съставящите го нативни мономери. Мономерите претърпяват конформационни промени, като се сглобяват в β-нагънати структури (beta-pleated sheaths) (Kelly J et al., 1997), общи за всички видове амилоидни фибри, които се отлагат в тъканите (Shukuro A, Yukio A, 2010) екстрацелуларно под формата на неразтворими амилоидни фибрили (Ando Y et al., 2008; Conceição I, de Carvalho M, 2007; Picken M, 2010).

Смята се, че точният механизъм на увреда на тъканите от амилоида се дължи на директна компресия, обструкция, нарушаване на локалната кръвна циркулация и усилен оксидативен стрес (Pinto M et al., 2018).

При наличие на мутация следва неправилно нагъване на белтъчните вериги и агрегация, водещи до фамилна амилоидна полиневропатия, фамилна амилоидна кардиомиопатия, див тип или сенилна/системна сенилна амилоидоза.

Механизъм на разпад на транстиретиновата молекула



(Tafamidis and TTR amyloid cascade. This figure is modeled after a figure published in Johnson, S. M.: Conelly, S., Fearns, C.: Powers, E. T.: Kelly, J. W. J. Mol Biol., 2012, 421, 185-203)

FAP е наследствено заболяване, при което белтъчни субстанции (амилоид) се отлагат в един или повече органи. Белтъчните отлагания са изградени от transthyretin

или TTR protein. Унаследяването е автозомно-доминантно, определящо 50% възможност за унаследяване на дефектния ген и развитие на заболяването. Неунаследяването на дефектния ген води до прекъсване на предаването в следващите поколения. Смята се, че мутантния TTR съществува още от раждането, но не се натрупва като амилоид до достигане на зряла възраст. Това се отдава на свързаните с процеса на стареенето биохимични промени, както и с вариращата пенетрантност (Benson M, Kincaid J, 2007). Фибриларните отлагания се образуват в средна и/или късна възраст, което предполага, че процесите, включващи амилоидогенезата, стават активни с напредване на възрастта, докато в същото време превантивните фактори отслабват (Lobato L, Rocha A, 2012).

Транстиретинът циркулира нормално в плазмата като разтворим с тетрамерната си структура. Нормалната му плазмена концентрация е от 20 до 40 mg/dL^{-1} (0.20-0.40 mg/mL^{-1}). След имунопреципитация с антитранстиретиново антитяло, серумният транстиретин може да бъде установен с масспектрометрия (mass spectrometry) (Yukio A et al., 2013).

ИСТОРИЯ

За първи път заболяването е описано в Северна Португалия в областта Póvoa de Varzim от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade през 1952 (Andrade C, 1952), но след това е установено навсякъде по света (Planté-Bordeneuve V et al., 2007), базирайки се на доминиращите клинични белези, т.нар. length depended axonal neuropathy. Впоследствие е намерено в почти всички етнически групи. До секвенирането на гена през 1983 г. (Dwulet F, Benson M, 1983) и 1985 г. (Sasaki H et al., 1985) е известно като португалска болест. По-късно се установява и генетичната мутация, причиняваща заболяването – Val30Met, т.е. Валин замества Метионин на 30 позиция в резултат на точкова мутация (Saraiva M et al., 1984; Conceição I, de Carvalho M, 2007). През шестдесетте и седемдесетте години са открити два други големи ендемични района в Япония (1968) и Швеция (1976) със същата мутация (Ikeda S et al., 2002; Saraiva M et al., 1984).

В днешно време заболяването все още не се познава достатъчно поради липса на достатъчна насока/внимание, че може да се касае за това заболяване. Подвеждащи фактори са още доминирането на сърдечното засягане, липсата на фамилност особено в неендемични райони, изразената клинична хетерогенност на заболяването (Zeldenrust S et al., 2013).

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Транстиретиновата амилоидна полиневропатия е рядко заболяване с разпространение 1,1/100 000 по цял свят. Най-висока е честотата му в Португалия (Sousa A et al., 1995), следвана от Швеция (Holmgren G et al., 2004) и Япония (Kato-Motozaki Y et al., 2008). Разпространението в ендемичните фокуси за заболяването в Португалия – 1/1000 (Sousa A et al., 1995; Sousa A et al., 1993) и за Япония 1/1000 жители (Koike H et al., 2002).

Разпространението за САЩ (Benson M et al., 2000) и Европа (Examples of prevalence sources previously considered in orphan medicinal product designation procedures. European Medicines Agency. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179298.pdf.) се представя като 1/100 000 души население.

Val30Met е най-честата мутация, разпространена най-много по света и главно в Португалия, Бразилия, Швеция и Япония. Тези страни са приети като ендемични въз основа на висока осведоменост относно заболяването, висока честота и предсказуема степен на разпространение на заболяването в специфични локализации или популации. Самата мутация в тези страни е възприета като ендемична. Като чест вариант обаче се среща и при болни извън тези страни, но в тези случаи се уточнява, че районите, съответно дадени страни, са неендемични (www.ttr-fapconnection.com/treatment-center-finder). В неендемичните райони Val30Met има по-различен фенотип от наблюдавания в ендемичните страни (Koike H, Sobue G, 2012) и се характеризира със загуба на всички сетивни модалности, умерена автономна дисфункция, тежко сърдечно засягане и липса на фамилност (Pinto M et al., 2018).

Разпространението на Val30Met се свързва с миграционни процеси. Болните в Бразилия като бивша португалска колония проявяват изключително португалски клиничен фенотип (Cruz M, 2012). В Бразилия е налице и доста голяма японска общност, както и афробразилски болни, при 48% от които гените не са африкански, а вероятно португалски (Cruz M, 2012).

Разпространението в Япония (Kato-Motozaki Y et al., 2008) е 0.87-1.1/1 000 000 жители. Най-високо разпространение има в префектура Nagano (11-15.5), следвана от Kumamoto (10.1-10.3) и след това Ishikawa (3.5-4.2). Всички болни в Ishikawa са с мутация Val30Met освен едно семейство с Leu58Arg. Болните с Val30Met в Ishikawa са имали късно начало с възрастов обхват 45-72 (средно 62.9 ± 7.5 години), висока пенетрантност (83,3%) и умерено изразени автономни дисфункции. Клиничната картина е на невропатия и автономни дисфункции, но също сърдечно засягане и опацитати в корпус витреум.

В Япония има две ендемични области – Arao и Ogawa. Болните от тези области, както и португалските болни с ранно начало са с начална възраст от 20 до 40 години, с висока пенетрантност, изразена автономна дисфункция, загуба на повърхностна сетивност, включително ноцицепция (nociception) и температурен усет (сетивна дисоциация/sensory dissociation), отчетливи автономни дисфункции, включително ортостатична хипотония, сексуална импотенция, неврогенен мехур и нарушена чревна моторика, атриовентрикуларен проводен блок, изискващ поставяне на водач на сърдечния ритъм, и изразена антиципация на началната възраст на заболяването (Misu K et al., 2000; Koike H et al., 2002; Sekijima Y, 2015).

Освен ранното начало в ендемичните области, в Япония има също и болни с късно начало на Val30Met, несвързани с ендемичните области (по Koike H et al., 2011). Тези случаи са сходни с шведските болни с Val30Met, началната възраст е над 50 дори 60 години, пенетрантността е ниска, често липсва фамилност, с умерено изразена автономна дисфункция, по-скоро загуба на всички сетивни модалностти и не толкова сетивна дисоциация, честа кардиомиопатия, липса на антиципация (по Koike H et al., 2011; Koike H et al., 2012) и засягането на мъжете спрямо жените е 10:1 (Kato-Motozaki Y et al., 2008; Sekijima Y, 2015).

Клиничните прояви на болните с Val30Met са сходни с тези на португалските болни с ранно начало на Val30Met, докато клиничните прояви на японските болни с Val30Met с късно начало от Ishikawa са били сходни с тези на шведските болни с

Val30Met (Kato-Motozaki Y et al., 2008). Най-честата причина за смъртен изход при болните от ендемичните области са кахексия или вторична инфекция, като уринарни инфекции или пневмония, но също и внезапна сърдечна смърт при кардиомиопатия, наблюдавана в по-късните стадии (Koike H et al., 2012).

В Япония освен Val30Met са установени общо над 25 други мутации (Shukuro A, Yukio A, 2010), обикновено със смесен клиничен фенотип. Намира се и съществена разлика в средната преживяемост на тези с ранно начало (обхват 10-12 години) и с късно начало (7,3 години) с Val30Met (Ikeda S, 2012).

Мутацията Val30Met е разпространена и на Балеарските острови (в главния град Майорка има център за транстиретинова амилоидоза), териториално принадлежащи към Испания. Разпространението е 5/100 000 в Майорка и 1/100 000 в Минорка (Minorka), друг от Балеарските острови. Предполага се, че появата на Val30Met в тази островна група е свързана с пренасянето ѝ от Португалия като founder ефект или е новопоявила се (Reines J et al., 2014). Средната начална възраст е 49,8 години, сходна с тази на кипърските болни. Съотношението мъже/жени е 51/49, докато в по-ранни проучвания са доминирали мъжете, съответно 62/38% (Munar-Ques M et al., 2005).

В Кипър част от кипърските семейства имат същите хаплоидни характеристики както португалските, шведските болни и болните от Балеарските острови (Munar-Ques M et al., 2005), което авторите обясняват с пренасянето на мутацията при развитието на търговията през Средиземно море или през 13 век по време на Кръстоносните походи (Dardiotis E et al., Amyloid, 2009). За Кипър към съответната година авторите определят разпространение на заболяването 3,72/100 000, инцидентност 0,69/100 000 и 134 асимптомни носители над 18-годишна възраст, съответно разпространението на асимптоматичните носители е 13,9/100 000.

Общият произход/ефект на предшественика на болните с Val30Met се подкрепя от някои проучвания. В проведен хаплоиден анализ на болни с Val30Met от Португалия, Бразилия и Швеция е установен ефект на общ прародител за португалските и бразилските болни, възникнал съответно преди 750 (30 поколения) и 650 (26 поколения) години. За шведските болни възрастта е 375 години (15 поколения) (Zaros C et al., 2008).

Според някои автори (Coutinho, P, 1989), (Coutinho, P et al., 1988), мутацията Val30Met е исторически разпространена от португалски преселници освен в Бразилия, още в Европа, Япония, Африка поради исторически връзки с Португалия. Според други проучвания се касае за едновременно възникване на мутацията V30Met в няколко географски района (Yoshioka, K et al., 1989). В същото време е намерен идентичен хаплотип в Португалия и Швеция (Alemeida M et al., 1995). По последни данни (Ohmori H et al., 2004), мутацията Val30Met в Португалия и Япония има общ произход, докато за Швеция е характерно наличието на независим ефект на предшественика. Същото, макар и рядко явление – друг хаплотип, различен от обичайния при Val30Met, е намерен и в Португалия (Soares, M et al., 2004). Шведските болни с Val30Met носят същите алели както португалските и поради това вероятността за общ прародител не се изключва, но в този случай възрастта му се определя на 1000 поколения. Доколкото клиничния фенотип между португалските и шведските болни е различен, тази вероятност е по-скоро хипотетична (Zaros C et al., 2008).

Във френската популация болни, също има разлики между отделните групи (Plante-Bordeneuve V et al., 1998; Adams D et al., Amyloid, 2012) и се характеризира с

голяма хетерогенност – 29 различни мутации, като най-честа е Met30Met (62%), следват Tyr77 (11.8%) и Phe77 (6.2%). Болните с Val30Met имат португалски клиничен фенотип, друга част от болните с тази мутация нямат този фенотип. Фенотипът на болните с Tyr77 се характеризира с атаксия, късно начало, географско разположение в северните части на страната. Установява се и мутацията Glu89Gln, но не е описана бройката на болните.

В САЩ се наблюдава разнообразие от мутации поради мултиетническия характер на населението, общо 34 различни мутации според THAOS регистъра, като най-чести са Val122Ile (45,3%), Thr60Ala (20,4%), Val30Met (6,0%), наблюдава се и мутацията Ser77Tyr (Maurer M et al., 2016). Средната възраст към момента на диагнозата като цяло е над 63 години. Установени са и нетранстиретинови мутации (gelsolin, apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II, fibrinogen, lysozyme) (Zhen D et al., 2015). Смята се, че Val122Ile произхожда от Западна Африка (Pinto M et al., 2018)

В Италия са намерени разнообразни мутации (Rapezzi C et al., 2006). Интерес представлява Glu89Gln, установена в Сицилия, т.к. клиничният фенотип е много сходен с нашите болни с тази мутация: начало в пето-шесто десетилетие с невропатия, ранна сърдечна дисфункция. Кардиомиопатията е най-честата причина за смъртен изход, следвана от дизавтономия и кахексия (Mazzeo A et al., 2015).

В Турция са намерени няколко мутации: Val30Met, Glu89Gln, Gly47Glu, Gly53Glu и Glu54Gly. Първите три се срещат и при наши болни. В турската популация болните имат изразена хетерогенност, свързана с различните мутации, и вероятно различни клинико-генетични характеристики. Средната начална възраст при болните е 40.4 ± 13.9 год. (обхват 21-66 години), но това касае болните с всички мутации. При болните с Glu89Gln е бил налице и карпал-тунел синдром, което е често срещано и при нашите болни с тази мутация. Интересно е, че при болен с Gly53Glu е имало епизоди на дизартрия и хемипареза (Durmuş-Tekçe H et al., 2016). Други установени мутации са Thr49Ser и Glu54Lys със смесен клиничен фенотип (Bekircan-Kurt C et al., 2015).

В Израел за периода 2006-2011 г. са установени мутациите Ser77Tyr, Val30Met (един от болните е бил с тунизийски произход), Val32Ala (в болен с ирански произход) и Phe33Leu (Leibou L et al., 2012).

По-нови епидемиологични данни за заболяването в Централна и Източна Европа бяха съобщени на първия hATTR конгрес по амилоидоза в Париж 2017 г. (Tournev I et al., 2017). България: 94 асимптомни носителя, 80 засегнати семейства, Glu89Gln – 63; Val30Met – 8; Ser77Phe – 6, Ser52Pro – 1, Gly47Glu – 2 ромски (цигански) семейства. В Турция: 28 диагностицирани болни с Val30Met – 11 болни, Glu89Gln – 5, Gly47Glu – 4, Gly53Glu – 3; Thr49Ser – 2; Glu54Lys – 2 and Glu54Gly – 1 болен. В Кипър: 50 болни и 140 асимптомни носителя, всички с Val30Met. В Полша: V71A- 9 болни в четири поколения, D38V – 1 болен; F33L – 1 болен и 1 носител; Val30Met – 1 болен и 2 носителя, p.Glu81Lys в едно семейство. В Словения са установени мутациите: Val122Ala, Val30Ala, Ile107Phe and Asp38Asn. В Румъния 4 случаи всички с Glu54Gln. В Израел: 19 болни и 4 асимптомни носителя с мутациите: Ser77Tyr, Phe33Leu, Gly6Ser, Val32Ala and Val30Met, като за повечето болни началото е в 6-то десетилетие. В Русия – няколко семейства с Val30Met и късно начало, но предвид етническото разнообразие извън основното руско население са установени и други

мутации. В Македония (Северна Македония) 14 болни (към юни 2019 г.), е в Косово с Glu89Gln. Glu89Gln е специфична регионална Балканско-средиземноморска мутация установена в България, Македония, Турция, Италия (Сицилия), Косово. Gly47Glu е също специфична регионална Балканско-средиземноморска мутация установена в български роми мюсюлмани, още в турски, гръцки и италиански семейства. Описана е и в други семейства, но етническата принадлежност не е посочена (Elizabeth B et al., 2004). Gly47Glu е установена в турски и немски семейства (Lobato L, Rocha A, 2012).

През декември 2007 г. е основан Международният THAOS регистър. Броят на мутациите според THAOS регистър в края на юни 2019 г. е 113, а броят въведени болни е почти 5000 от над 20 активни центъра (www.ttr-fapconnection.com/treatment-center-finder) включително и от България. Според регистъра чести мутации са Val30Met (73,3%), Val122Ile (4,4%), Glu89Gln (2,1%), Leu111Met (1,9%), Thr60Ala (1,7%), Ser77Tyr (1,6%), Phe64Leu (1,5%). Други 67 болни (66 мъже) са имали дивия тип транстиретинова амилоидоза. Повечето болни (82,6%) са принадлежали към бялата раса (Coelho T et al., 2013). Доколкото нашите болни са изключително с мутацията Glu89Gln, това процентно съотношение към настоящата дата е различно.

Последните данни на разпространението на заболяването по цял свят са от май 2018 г. (Schmidt H et al., 2018). Авторите установяват глобално разпространение в 5000-10 000 души в 36 страни. Разпространението е представено като брой налични или съобщени болни на един милион население. За България са ползвани данните, представени на Първия европейски конгрес по транстиретинова амилоидоза, Париж, 2015 г. Разпространението е 41 болни на 7,2 млн. население. Данните определено могат да бъдат категоризирани като стари, т.к. за този период има значително увеличение на броя на засегнатите семейства и на асимптомните носители. Същото е положението и за разпространението в света на база болни в THAOS регистъра, поради непрекъснато увеличаване на техния брой.

ГЕНЕТИКА

До момента са известни над 100 мутации (Benson M, Kincaid J, 2007) в първичната структура на TTR и повечето от тях са свързани с амилоидоза. Според Sekijima Y et al., 2018, мутациите са над 120. За патогенни се приемат над 80 от тях (Benson M, Kincaid J, 2007). По по-нови данни амилоидогенни са 113 (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011) и дори над 120 (Rowczenio D, Noor I, Gillmore J et al. 2014; Gertz M, 2017).

По същество мутациите са точкови (missense point) с изключение на микроделецията Val122. Има и непатогенни мутации като Argl04His (Lim A et al., 2002) и такива, стабилизиращи молекулата на транстиретина – Thr119Met в португалски болни. Комбинацията ѝ с Val30Met е довела до състояние на асимптомност и само при един случай е имало бенигнено развитие на заболяването във възраст доста над средната начална възраст при болни само с Val30Met (Alves I et al., 1997; Coelho T et al., 1993). Комбинацията на Met30Val с R104H също се характеризира с клинично мек фенотип и бавна прогресия.

В литературата са описани двойни хетерозиготи по две различни мутации – Arg104His/Val30Met (Terazaki H et al., 1999), което според авторите изглежда има стабилизиращ ефект. Комбинацията Thr59Lys/Argl04His не води до стабилизация

на транстиретиновата молекула (Lim A et al., 2002). Според други данни двойни хетерозиготи по Arg104His/Val30Met и Thr119Met/Val30Met имат по-слабо агресивен фенотип, обясняван с протективен ефект и стабилизация на тетрамера (Almeida M et al., 2000).

Срещат се и двойни хомозиготи по една и съща мутация. Описва се болен с Val30Met с ранно начало, от което предполагат дозозависим ефект на мутацията, въпреки че други автори описват двоен хомозигот като асимптомен (Ikeda S et al., 2002). Някои автори описват двоен хомозигот по Val30Met с по-ранно начало (20-годишна възраст), по-тежък/агресивен клиничен ход и по-кратка преживяемост в сравнение с хетерозиготите със същата мутация (Kana T et al., 2008). В шведски болни хомозиготите по Val30Met имат клиничен фенотип, сходен с този на хетерозиготите (Holmgren G et al., 2005). Клинични разлики на заболяването между едноядрени близнаци са описани и в бразилски болни (Saporta M et al., 2009).

И други не-Val30Met хомозиготни мутации, описвани в литературата като Leu58His и Phe64Leu, също се характеризират с агресивен клиничен ход (Kana T et al., 2008). Двойни хомозиготи по Val122Ile в афроамериканци са имали по-агресивен ход, изразен с по-ранно начало в сравнение с хетерозигот по тази мутация (Eapen K, et al.2007).

В Япония се съобщава за четирима болни, хомозиготи по Val30Met (Kato-Motozaki Y et al., 2008).

Разпространението на мутациите варира в зависимост от географския регион и етническата принадлежност. В екзон 1 е установена една мутация (Val20Ile), но не в сигналния пептид. Над 80% от мутациите са в другите три екзона. В екзон 2 са установени 37 мутации, съчетани с амилоидоза (Benson M, Kincaid J, 2007).

При носителите се установява циркулиращ транстиретин, но отлагане липсва. Амилоидогенезата се включва в зряла възраст под въздействие на фактори като остаряването на организма (Benson M, Kincaid J, 2007).

ПЕНЕТРАНТНОСТ

Пенетрантността е проучвана от няколко автори. Подчертава се, че тя варира в различните страни, географски райони, популации и мутации. Приема се, че зависи от начина на предаване според пола на родителя и е по-висока при унаследяване от майка на син. Предполага се, че в основата на различната пенетрантност стои митохондриалния полиморфизъм.

По-стари литературни данни даваха пенетрантност 80% при португалски (Sousa A et al., 1995) и японски (Sakoda S et al., 1983) болни. Според по-нови данни комулативният риск на 70-годишна възраст при португалските носители е 91%, при френските – 64% и 36% в шведските, като рискът за развитие на заболяването е по-висок при унаследяване от майката. Това обаче важи изключително за португалските носители, докато за шведските няма съществена сигнификантност (при тях остава parent-of-origin effect), въпреки еднаквата мутация – Val30Met (Bonaiti B et al., 2010). Възможно обяснение е наличието на различни митохондриални хаплогрупи при френските и шведските случаи с ранно и късно начало (Olsson M et al., 2009).

В Бразилия болните с Val30Met имат сходна пенетрантност с португалските болни – 89% на 60-годишна възраст (Saporta C et al., 2009) и 91% на 80-годишна възраст, като половите разлики в пенетрантността са несигнификантни. Освен пенетрантност-

та много сходни са и клиничният фенотип, ранната начална възраст, сигнификантното засягане на тънките влакна (small fiber neuropathy) и автономната нервна система. За разлика от португалски (Conceição I, de Carvalho M, 2007) и японски болни, при които има такива с късно начало (след 50 години) (Sobue G et al., 2003; Koike H et al., 2002; Koike H et al., 2004), в бразилските болни това се наблюдава рядко и в отделни случаи, при които няма положителна фамилност и в клиничния фенотип има кардиомиопатия, нефропатия, витреални отлагания (Saporta C et al., 2009).

В Швеция пенетрантността при шведските носители е около 5%, заболяването има късно начало, обикновено след 50-годишна възраст (Andersson R et al., 1976), (Sousa A et al., 1993). Според по-нови данни пенетрантността е само 2% и дори някои хомозиготни носители остават асимптомни (Suhr O et al., 2003). Унаследяването от майката е било свързано с по-ранно начало и по-висока пенетрантност (по Urban H, O. Suhr, 2012). По-нови данни дават пенетрантност при шведските носители 1,7% при възраст до 30 години, 22% на възраст до 60 години, 36% при възраст до 70 години и 69% при възраст до 90 години (Urban H et al., 2012), като пенетрантността е по-висока при унаследяване от майката отколкото от бащата.

Късно начало се отбелязва и при японски болни с Val30Met (Tashima K et al., 1995). Пенетрантността на Val30Met в неендемичните области в страната е изключително ниска.

В шведските болни с Val30Met се наблюдават географски различия. Тези с късно начало често имат кардиомиопатия и са предимно мъжете. И двете групи болни населяват Северна Швеция, като разстоянието помежду им е 60 километра. При болните, населяващи района Skellefteå, началото е средно 20 години по-рано в сравнение с населяващите района Piteå (Urban H, O. Suhr, 2012). Това се отдава на разликите в митохондриалния хаплотип, водещ до разлики в окислителното фосфорилиране. То от своя страна вероятно повлиява процесите на неправилно нагъване на белтъчните вериги и оксидативна увреда. Не се изключват и фактори на околната среда (Urban H, O. Suhr, 2012).

За болните с Val30Met от Кипър общата пенетрантност е 28% (разпространение на болните над 18 години – 5,3/100 000 и разпространение на асимптомните носители над 18 години – 13,9/100 000) (Dardiotis E et al., Amyloid, 2009). Средната начална възраст е 46 години, сходна със средната начална възраст на болните от Балеарските острови (Munar-Ques M et al., 2005).

Пенетрантността при френските носители с Val30Met е 14% за възраст до 50 години и 50% за възраст до 70 години (Plante-Bordeneuve V et al., 2003).

АНТИЦИПАЦИЯ

Представлява феномен, при който началото на заболяването е в по-ранна възраст от това при родителя. Антиципацията се отбелязва при транстиретиновата амилоидоза в случаите на болен мъж, унаследил заболяването от майката, най-често при Val30Met в португалски, шведски и японски семейства (Munar-Ques M et al., 2005; Sousa A et al., 1995; Drugge U et al., 1993). При японските болни с Val30Met от ендемичните фокуси началната възраст в следващо поколение е по-ниска от тази на родителите, докато за тези от неендемичните области началото е късно (Misu K et al., 2000). Антиципацията е налице при засегнат баща (Kato-Motozaki Y et al., 2008). За антиципацията в ендемичните фокуси се търси обяснение в неуточнени до момента

фактори на заобикалящата среда (Koike H, Sobue G, 2010). Антиципацията на кипърските болни с Val30Met не е зависела от пола на предаващия родител (Dardiotis E et al., Amyloid 2009).

Интересен анализ правят някои автори (Kato-Motozaki Y et al., 2008) за антиципацията при Val30Met при японските болни. Според тях Val30Met с късно начало в Ishikawa и Швеция може да се промени във фокус с ранно начало след няколко поколения и клинично да добие характеристиките на болните с ранно начало от Nagano, Kumamoto и Португалия. В същото време броят на болните с ранно начало вероятно ще намалява с поколенията, защото началната възраст ще стане много ниска и те ще отпаднат. От друга страна, някои от пръснатите болни с късно начало могат да образуват нов ендемичен фокус на болни с ранно начало, подобно на това в Ishikawa и Швеция като резултат на антиципация или неясни генетични или местни фактори от заобикалящата среда. Според авторите такава динамика през поколенията, причинена от антиципацията при Val30Met, е характерна за настоящата епидемиологична обстановка в Япония: ендемичен фокус на ранно начало (в Nagano и Kumamoto) или късно начало (в Ishikawa), както и неендемични случаи на заболяването, пръснати из страната. Авторите основават хипотезата си на основата на данни, че първоначалната изява на Val30Met е била с късно начало, но при наличие на антиципация се оформя ендемичен фокус с ранно начало (Koike H et al., 2002), (Sobue G et al., 2003). Потвърждението изисква продължителни наблюдения за развитието на заболяването в ендемичните и неендемичните фокуси.

Един много широк анализ върху 926 португалски двойки родител-дете, установява по-ниска начална възраст на заболяването приблизително с четири години при мъжете в сравнение с жените и за бащите спрямо майките, като антиципацията е била най-изразена при унаследяване от майка на син и най-слабо изразена при унаследяване от баща на дъщеря (Schmidt H.-J et al., 2016).

Отбелязва се и в кипърски болни с Val30Met (Munar-Ques M et al., 2005), като същата е сигнификантна само за мъжкия пол, както и при японски пациенти (Yamamoto K et al., 1998), като е сигнификантно подчертана при синовете в сравнение с дъщерите. Антиципация се наблюдава и при бразилските болни с Val30Met: средната начална възраст на унаследилите от майката е 29,4; средната начална възраст на унаследилите от бащата е 37,6 (Cruz M, 2012), но не е посочен полът на унаследилия.

Описва се подчертана антиципация и при Gly47Glu в пет поколения с 23 болни (Pelo E et al., 2002).

Смята се, че полиморфизъм на комплементния фактор C1q може да модулира началната възраст и да обясни антиципацията (Dardiotis E et al., J.Neurol.Sci, 2009). Има данни за определени гени, модулиращи началната възраст на заболяването. Като такива при португалски болни с ранно начало и Val30Met се обсъждат варианти на NGAL, BGN, MEK1, MEK2, HSP27 и YWHAZ (Santos D, 2016).

КЛИНИЧЕН ХОД

Невропатията при транстиретиновата наследствена амилоидоза обикновено е бавнопрогресираща. Val30Met с късно начало е малко по-агресивна от тази с ранно начало. При болните с късно начало средната преживяемост е по-кратка (Adams D et al., 2014).

ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ – ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

Заболяването е наречено ФАП, тъй като първите симптоми при клиничния фенотип на Val30Met са свързани с полиневропатията, не толкова със сърдечното засягане, и проявите основно са от страна на периферната нервна система (Ando Y et al., 2005). Всъщност се касае за системна амилоидоза с ангажиране на сърцето, гастроинтестиналния тракт, очите и други органи (Suhr O et al., 2003).

Клиничните фенотипи на фамилната амилоидоза в по-стари литературни източници като:

– FAP I клиничен вид се характеризира с генерализирана моторносензорна болезнена полиневропатия с начало от краката и подчертана автономна невропатия с ортостатична хипотония – като неин израз се приемат: смущения в изпотяването, уринарна ретенция/инконтиненция и сексуална импотентност при мъжете, констипация/диария, сърдечните (без или с ЕКГ промени) (Rapezzi C et al., 2006) и бъбречните нарушения не са изразени, рядко има засягане на краниални нерви (Benson M, Kincaid J, 2007), начало от 20- до 80-годишна възраст, прогресия и смърт от 7 до 10 години, умерено увеличен ликворен общ белтък в 20%, най-честа мутация при този вариант е Val30Met, лечението е чрез чернодробна трансплантация. При този тип се предполага, че функцията на тънките влакна (small fibers) се засяга по-рано, а големите влакна и двигателните функции се засягат по-късно в хода на заболяването (Cruz M, 2012). Този фенотип е типичният, описан от Adrade – прогресираща сензомоторна полиневропатия, започваща от краката. Ръцете се засягат след няколко години (Zeldenrust S, 2012). По нови данни този клиничен фенотип е обогатен – наблюдават се еректилна дисфункция, пареза на пикочния мехур, гастропареза и оттук – усет за ранно насищане, констипация, диария, нарушения в изпотяването, смятани за относително редки (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011), постурална хипотония, загуба на тегло, сърдечна аритмия, бъбречна недостатъчност, протеинурия, витреални амилоидни отлагания в различни комбинации. Слабост, трофични нарушения, дисфагия, уринарна и фекална инконтиненция се приемат като терминални прояви на заболяването (Conceição I, de Carvalho M, 2007).

– FAP II клиничен синдром с начало от 51- до 67-годишна възраст от ръцете, често като карпал-тунел синдром с оформяне на болезнена сетивно-двигателна невропатия, рестриктивна кардиомиопатия, чревна малабсорбция и артериална хипотония, без бъбречно или очно засягане. Най-честа мутация при този вариант е Ser77Tyr. В литературата тези комбинации се установява при редица други мутации. Същите комбинации се наблюдават и при нашите болни, независимо от мутацията, а по-скоро като израз на клинична хетерогенност и от това в каква степен е напреднало заболяването. Тази форма според други описания започва от ръцете, болните развиват кардиомиопатия, която в португалските болни е рядка.

– FAP III е описана през 1969 година при болни с предимно бъбречно участие и невропатия на долните крайници.

– FAP IV вид е описан 1969 година във фински семейства с краниална невропатия и корнеална lattice дистрофия и се дължи на отлагане на аполипопротеин А1.

Описаните TTR амилоидози и амилоидози при дефекти в други гени, както и първични амилоидози се споменават в монографии и на наши автори (Божинов С, 1984).

Най-много данни за болестта има от изучаване на пациенти с Val30Met. При болните с Val30Met в ендемичните райони началото се разделя на ранно – под 50-(early onset) и късно – след 50-(late onset) годишна възраст.

Разделянето се обуславя от разлики в клиничния фенотип, както и от това, че при ранното начало полиневропатията е small fiber, докато при късното начало полиневропатията не е small fiber, приема се за large fiber. Наблюдават се значителни вариации по отношение възрастта на първите прояви на болестта. При пациенти с тази мутация в Португалия, Бразилия и Япония болестта се изявява най-често между 30 и 40 години за разлика от Швеция, където началото е средно на 56 години (Urban H et al., 2008). При португалските болни началото е обикновено под 40-годишна възраст (Sousa A et al., 1995), при японските с Val30Met от ендемичните фокуси – между късното 20 десетилетие до 40 години (Haruki K et al., 2011).

Някои пациенти без фамилна анамнеза за амилоидоза и безсимптомни роднини също носят тази мутация. Заболяването се изявява по-рано при мъжете, отколкото при жените (Rapezzi C et al., 2008). 95% от болните в Бразилия с Val30Met имат положителна фамилност, като 91% имат ранно начало, 62,5% унаследяват от майката, но не е посочен полът на унаследилия. Болните с късно начало са единици (Cruz M, 2012).

Сравнителен анализ на Val30Met с non-Val30Met (Coelho T et al., 2016) показва, че при болните с Val30Met началото е в по-млада възраст, по-голямата част от non-Val30Met спрямо тези с Val30Met имат смесен клиничен фенотип, включително кардиологичен. Същото касае и японските болни с Val30Met (Koike H et al., 2011).

Val30Met се разделя допълнително на такива от ендемични и неендемични райони, поради разлики в клиничния фенотип и ход на заболяването. При болните с Val30Met от неендемични райони има късно начало (late onset), доминантно засягане на мъжете и неясна/липсваща фамилност, дисоциация на сетивната загуба и сериозни автономни дисфункции не се наблюдават често (Misu K et al., 1999). Поради тези особености някои автори смятат, че болните от неендемичните райони с Val30Met и поради по-трудното им разпознаване вероятно са повече. Друга разлика е, че при болните с късно начало средната преживяемост е 7,3 години срещу 10-12 години при тези с ранно начало (Ikeda S, 2012). Поради тези особености донякъде Val30Met с ранно начало съвпада с ендемичните райони, Val30Met с късно начало съвпада с неендемичните райони, макар че и в ендемичните райони се наблюдават болни с Val30Met с късно начало.

Една от последните класификации въз основа на данните от THAOS регистър разделя мутациите на: Val30Met с ранно начало и Val30Met с късно начало. Non-Val30Met според преобладаващия клиничен фенотип се разделя на такива с доминиращо сърдечен (при Val122Ile и Leu111Met), доминиращо полиневропатен (при Phe64Leu) (Rapezzi C et al., 2015), доминиращо смесен (при Glu89Gln) (Coelho T et al., 2013), окулолептоменингеален (при Tyr69His, Ser64, Ala36Pro, Val30Met) (Benson M, Kincaid J, 2007; Salvi F et al. 2012) и лептоменингеален тип (при Asp18Gly и Ala25Thr) (Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013). Някои от non-Val30Met мутациите имат доста изразени специфики и очакванията са в бъдеще те да бъдат обособени в отделни групи. Това важи и за нашите мутации не-Val30Met.

В зависимост от мутацията е налице предилекционно засягане или на сърцето, или на периферната и автономната нервна система, или и на двете (Zeldenrust S et al., 2012). Така например мутацията Val30Met, характерна за ендемични райони в Португалия, Швеция и Япония, се характеризира с по-ранно начало и предимно засягане на периферните нерви, с по-леко сърдечно засягане (Conceição I, de Carvalho M, 2007). При Val30Met се наблюдават абнормни проводни сърдечни прояви в 20%, но ехокардиографски болните не са имали изразена кардиомиопатия (Saporta C et al., 2009).

Мутацията Val122Ile засяга около 3,9% от чернокожото население в САЩ и около 5% от населението в някои райони на Западна Африка, като има предимно сърдечна проява и се изявява в значително по-късна възраст, след 60 год. Там заболяването е известно още като FAC (Familial Amyloid Cardiomyopathy) (Jacobson D et al., 1997). Мутацията Thr60Ala, разпространена във Великобритания, засяга предимно сърцето и автономната нервна система, а значително по-рядко периферните нерви, явява се в по-късна възраст и има лоша прогноза (Jacobson D, Buxbaum J, 1991, Sattianayagam T, 2012). Молекулярногенетичният анализ показва, че у нас най-разпространена е мутацията Glu89Gln, изолирана при повечето пациенти. Италия и Турция са другите райони, в които е установена тази мутация и пациентите имат сходна клинична картина (Rapezzi C et al., 2013). Фенотипът е смесен – полиневропатен, включително карпал-тунел синдром и амилоидна кардиомиопатия с подчертано структурно и функционално засягане на сърцето (Rapezzi C et al., 2006).

Във Франция се оформят четири клинични фенотипа: SF (small fiber) полиневропатия при Val30Met португалски пациенти, LD (length dependent) полиневропатия за всички нервни влакна при non-Val30Met (тези болни са произхождали от други страни извън Португалия), мултифокална полиневропатия, започващата от горните крайници (UL (upper limb) полиневропатия) и атаксична невропатия (Adams D et al., Curr Opin Neurol 2012). При предпоследния фенотип се има предвид карпал-тунел синдром като начална проява. В по-нови проучвания се съобщава, че приблизително 40% от случаите с Val30Met имат късно начало (Mariani L-L et al., 2015).

Клиничната картина на FAP се изгражда основно от засягане на: периферната нервната система под формата на полиневропатен синдром в три клинични разновидности (Benson M, Kincaid J, 2007): симетрична невропатия, започваща от краката в съчетание с автономна невропатия, карпал-тунел синдром, прогресиращ в симетрична полиневропатия, съчетана с различна степен на автономно засягане, и лека, клинично несигнификантна симетрична полиневропатия; сърдечната (рестриктивна и по-рядко дилатативна кардиомиопатия) (Kristen A et al., Amyloid, 2007) и гастроинтестиналната (диария) система. Особено е, че всяко семейство може да има собствен тип (pattern) на органно засягане и съчетани/добавени симптоми.

Макар и рядко, в началото може да се наблюдава унилатералност на симптомите. Такъв случай на парестезии се съобщава от Plante-Bordeneuve V et al., 2007.

Подчертава се значението на карпал-тунел синдрома. Както и при нашите болни, началото може да започне с карпал-тунел синдром, опериран или неопериран, с последващо развитие на други симптоми и предимно при non-Val30Met болни (Kana T et al., 2010). При отделни болни заболяването може да протича 20 и повече години,

преди да се появят други симптоми (по Kana T et al., 2010). Амилоидни депозити се установяват в трансверзалния карпален лигамент (Suhr O et al., 2003). Карпал-тунел синдромът при транстиретиновата амилоидоза се обяснява с възможностите на амилоидните отлагания да увредят нервните влакна чрез директна компресия, както и с невротоксичния ефект на амилоида върху заобикалящите шванови клетки (Hou X et al., 2007).

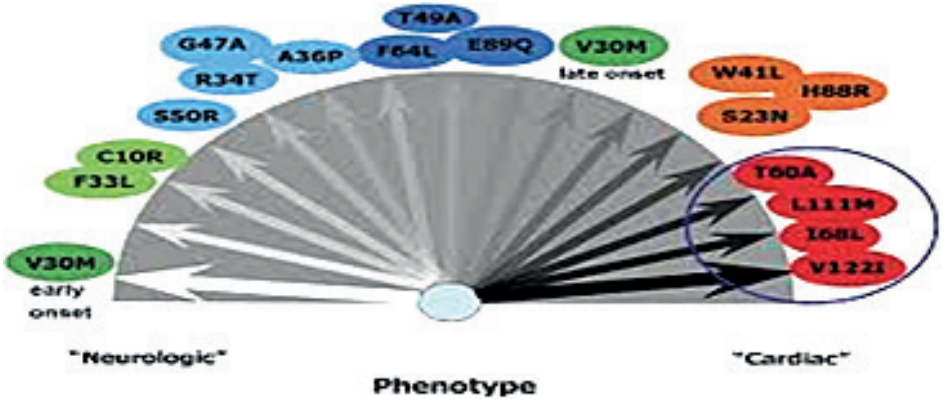
Специфични мутации, при които заболяването започва от ръцете с прояви на карпал-тунел-синдром, са Leu58His, Leu78His, Ile84Ser, Tyr114His (Sekijima Y, 2018).

Началото на заболяването може да бъде нетипично и първите прояви могат да са: дисхидроза/хипохидроза, дискератоза, сексуална дисфункция, алтернираща диария/констипация с необяснима загуба на тегло или с очни промени (scalloped pupils, абнормни зенични рефлекси, сухи очи и кератит) с автономни прояви (дизавтономия) като уринарна инконтиненция и ортостатична хипотония, дори и прояви на синдром на неспокойните крака (restless legs) (Salvi F et al., 2012).

Макар и по-рядко при транстиретиновата амилоидоза може да участва и бъбреците. Наблюдава се често при португалските болни и протича под формата на гломерулна нефропатия, нефрозен синдром и прогресираща бъбречна недостатъчност и хемодиализа (Lobato L et al., 2003). При болните с Val30Met с късно начало също може да се наблюдава тежка ренална дисфункция (Sekijima Y, 2015).

Анемията, наблюдавана при болните, се свързва със засягането на бъбреците и се преодолява с еритропоетин (Beirão I et al., 2010). Наблюденията за засягане на бъбреците при транстиретиновата амилоидоза не са много. Описани са при Val30Met, изразяват се с микроалбуминурия, повишен креатинин до бъбречна недостатъчност, уремия, включително амилоидни отлагания в бъбрека (Sousa M, Saraiva M, 2001), основно в съдовете, гломерулите и тубуларната базална мембрана (Lobato L, Rocha A, 2012), дори със смъртен изход. Други автори отбелязват лека хиперкреатинемия (Koike H et al., 2012).

Поради клиничната хетерогенност и мултисистемния характер с засягане на всички функционални системи и органи, свързването на определена мутация с точно определен клиничен фенотип е доста условно. По данни на THAOS (www. THAOS) различните мутации имат повече или по-малко смесен клиничен фенотип. Чистите форми със засягане само на периферни нерви или сърце са на двата полюса и са малък брой. Всички останали мутации са повече или по-малко смесени, като израз на клинична хетерогенност, дори в рамките на едно и също семейство. За това и разделянето на TTR-FAP/TTR-FAC трябва да се приеме условно. И двете състояния не трябва да се разглеждат като две отделни, а като клинични разновидности на едно и също заболяване – наследствена транстиретинова амилоидоза. И други автори подчертават, че хередитарната наследствена транстиретинова амилоидоза включва в себе си фамилната амилоидна полиневропатия, фамилната амилоидна кардиомиопатия и фамилната лептоменингеална амилоидоза (Sekijima Y, 2015).



(по Rapezzi C., et al. European Heart Journal. 2013;34:520-528)

Като цяло всеки един транстиретинов генетичен вариант има специфики по отношение органното засягане (Lobato L, Rocha A, 2012). Съгласно литературни данни се приема, че при заболяването има генетично-клинични корелации, според които някои мутации на TTR гена са свързани предимно с водеща увреда на периферната нервна система (полиневропатен синдром), други със засягане на сърцето; специфични мутации могат да имат вариабилни клинични прояви, при 1/3 от болните е засегнат родител, при 2/3 от болните се проявява нова мутация, пенетрантността варира в зависимост от вида на мутацията, географския район и етнос и е по-висока сред болните от ендемичните райони. Средната преживяемост е 5 години, според някои до 10 години (Adams D et al, 2016; Luëttmann R, 2010, Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011) или 10 години (Rousseau A et al., 2013) дори 15 години (Rapezzi C et al., 2006) от началото на първите симптоми.

Има мутации, определящи предилекция на определени органи: сърце – изключително сърдечно засягане при Val122Ile, разпространено в около 3,9-4% в афроамериканското и 5% в афрофренското население (FAC – Familial Amyoidotic Cardiomyopathy) (Jacobson D et al., 1997). Мутацията се наблюдава и в населението от Западна Африка. Макар и малко, има съобщения, че при Val122Ile също се наблюдава полиневропатия (Zeldenrust S et al., 2012). Мутацията Thr60Ala, разпространена в ендемичен район в северната част на Ирландия, засяга предимно сърцето и автономната нервна система и значително по-рядко периферните нерви. Явява се в по-късна възраст и има лоша прогноза (Sattianayagam T et al., 2012). Мутациите Leu111Met, Ile68Leu също имат предимно сърдечен фенотип (Rapezzi C et al., 2013). Очни структури са засегнати при Val30Met предимно при португалски и шведски пациенти, а тежки гастроинтестинални прояви се наблюдават при Gly47Glu (Pelo E et al., 2002), както и тежко гастроинтестинално и бъбречно засягане (Haagsma E et al., 2004). Засягането на бъбреците при hTTR се приема за сравнително рядка изява (Ando Y et al., 2005; Ando Y et al., 2008; Connors L et al., 2003). Много рядко могат да се наблюдават симптоми от страна на ЦНС в резултат на натрупване на амилоид в лептоменингите (Uitti R et al., 1988; Nakamura M et al., 2005).

Като израз на клинико-генетични корелации трябва да се отчита и факторът агресивност на мутацията/агресивен клиничен фенотип – ранно начало и преживяемост под 10 години. Като такива се определят мутациите Leu55Pro, Glu54Lys и

Gly47Glu (Kima H et al., 2005). Други мутации – Ser24, Ala60, Tyr77, Gly97, Val107 и Ile120 (Hund E et al., 2001), имат късно начало на симптомите. Обяснение се търси в генетични модифициращи фактори, клиничната хетерогенност или въздействието на външни фактори (по Kima H et al., 2005).

Също като израз на клинико-генетична характеристика трябва да се разглежда по-високата агресивност на транстиретиновата амилоидоза при мъжете при различни мутации в сравнение при жените, като причината за това са все още неуточнени биологични характеристики (Rapezzi C et al., 2016). При мъжете се наблюдават: по-висока заболяемост (в двете подгрупи по пол доминира бройката на мъжете), по-изразени прояви на кардиомиопатия (по-често има задебеляване на септума > 12 mm), абнормните ЕКГ промени, по-тежки автономни прояви, невропатия, включително карпал-тунел синдром, по-изразено задебеляване на лява камера с по-ниска фракция на изтласкване, по-висок левокамерен mass индекс, по-високи нива на NTproBNP, по-ниски оценки по скалите на Karnofsky и mPND. По-стари наблюдения също подчертават по-бенигнен клиничен ход на заболяването при жените (Carmen R et al., 1998).

При класическата length dependent амилоидна полиневропатия (Andrade C, 1952), първо се увреждат дисталните тънки миелинизирани и немиелинизирани нервни влакна, свързани с усета за болка и температура. Поради това първо се засягат тези два усета, в началото усещането за допир и проприорецепцията са запазени. Увредата им води до парестезия, дизестезия, алодиния, хипералгезия или спонтанни парещи болки (невропатни) в краката. Не при всички болни има болки (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011). В този стадий рефлексите обикновено са запазени. Аксонната дегенерация прогресира в проксимална посока и достига ръцете сред период от средно четири – пет години. В рамките на няколко години по-дебелите (large fiber) миелинизирани сетивни и двигателни влакна се засягат и това води до увреда на усета за допир, вибрационен и ставно-мускулен усет, астереогнозия, появява се двигателен дефицит. Последният също е с length dependet тип прогресия, водещ до затруднена походка и слабост. Могат да се наблюдават трофични лезии на ходилата, наподобяващи перфорации и неврогенни артропатии.

Клиничният фенотип по правило никога не е еднакъв, дори при болни с една и съща мутация (Sekijima Y, 2015).

В клиничната картина трябва да се имат предвид и другите амилоидози поради много сходните клинични симптоми и синдроми и органно засягане. Най-често това е първичната амилоидоза (AL). В клиничната картина има известни разлики – основно засегнати органи са бъбреци (с развитие на нефрозен синдром и прогресивно влошаване на бъбречната функция) и сърце с развитие на рестриктивна кардиомиопатия. Характерно за първичната амилоидоза е засягането на меките тъкани под формата на макроглосия (много характерна), дистрофия на ноктите, артропатии, кожни нодули, алопеция, уголемяване на субмандибуларната жлеза, периорбитална пурпура, дрезгавост на гласа, леки вериги в серум и урина (Sanchorawala V, 2006). Преживяемостта е различна, особено при първичната, която е средно около две години, с малки разлики в отделните наблюдения (Gertz M et al., 2005; Picken M, 2010).

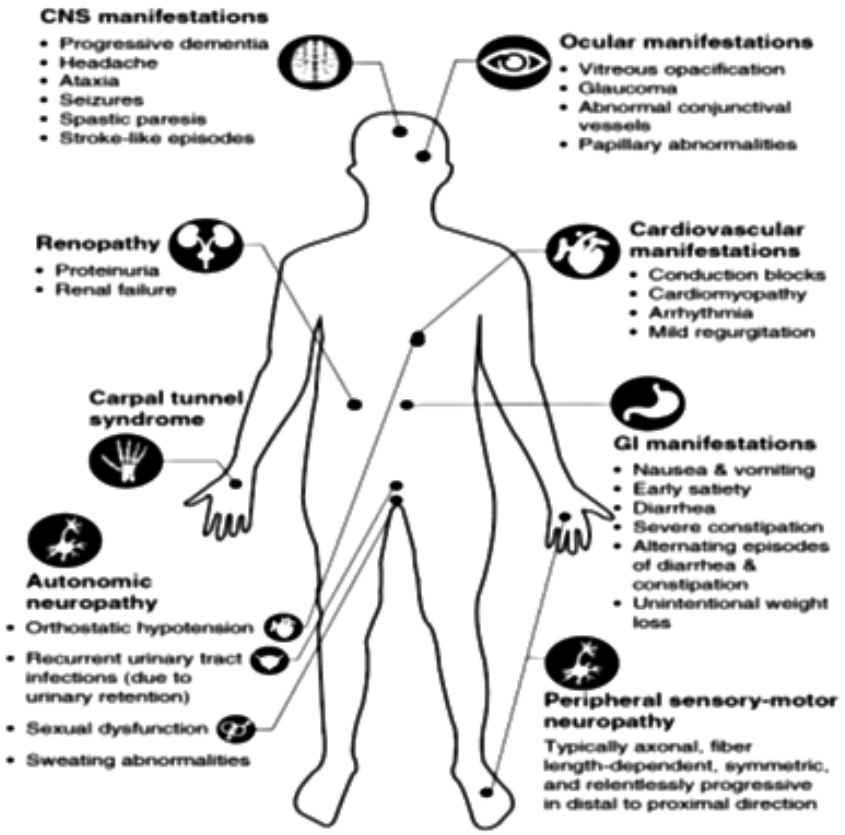


Схема на клиничните прояви от засягане на съответните органи и системи при транстиретинова амилоидна полиневропатия (по Conceição I et al., 2016)

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Големият брой мутации обуславя известна фенотипна хетерогенност, но клиничната изява на заболяването включва предимно неврологично и/или сърдечно засягане, а също засягане на гастроинтестиналния тракт. Някои мутации имат други предилекции. Например мутацията Val30Met в португалската популация често засяга очни структури (Beirão N et al., 2011), но в много случаи рецидивира или се наблюдава след чернодробна трансплантация. Амилоидните опацитати, налагащи витреоктомия, могат да се срещат и при други мутации. Клиничната изява обикновено започва със симптоми от страна на периферната и автономната нервна система (Benson M, Kincaid J, 2007). Обичайно заболяването се проявява след 40-годишна възраст и началната проява е сензомоторна полиневропатия, а по-късно и автономна невропатия с гастроинтестинални нарушения и хипотония. Наблюдава се немотивирана редукция на тегло, понякога до тежка кахексия (Falk R, 2005), автономна дисфункция, кардиомиопатия, стомашно-чревни нарушения, карпал-тунел синдром, нарушения на бъбречната функция, епилептични припадъци, корнеални и витреални опацитати, т.е. диагнозата се основава на мултисистемния характер на заболяването (Niemietz C et al., 2018).

ПЕРИФЕРНА НЕВРОПАТИЯ

Периферната полиневропатията при ФАП обикновено започва със сетивни нарушения в пръстите на краката, с бърза прогресия към по-проксималните части на

долните крайници, като постепенно се обхващат и горните крайници. Нарушава се усетът за болка и температура, докато усетът за допир и проприорецепцията са относително запазени (Kim D et al, 2009). В този ранен стадий невrографията и клиничният преглед, включително сухожилните рефлекси и усетът за вибрации могат да бъдат нормални или слабо засегнати. В ранните стадии на заболяването могат да бъдат наблюдавани и нарушения от страна на автономната нервна система като диария, редуваща се със запек, повръщане след нахранване, ортостатична хипотония, потене, микционни смущения. Ранен белег при мъжете е еректилната дисфункция. Постепенно се засягат по-големите сетивни и моторни нерви, което води до прогресираща слабост и атрофия. Моторният дефицит също прогресира, водещ до затруднения в ходенето. Прогресията на моторния дефицит е бърза, в рамките на няколко години пациентите се нуждаят от помощно средство при ходене или инвалидна количка. Много от пациентите с ФАП имат карпал-тунел синдром, който може да бъде първата проява при някои мутации и да предшества разгръщането на пълната клинична картина с няколко години (Cappellari M et al., 2011; Kana T et al., 2010). късните/напредналите обикновенно предтерминални стадии болните страдат от кахексия и обикновенно са приковани на легло (Kim D et al., 2009).

СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ

Симптоми

Симптоми, които насочват към сърдечно засягане, са прекордиална тежест, палпитации, умора, задух при усилие, периферни отоци, усещане за аритмия. Често пациенти с предшестваща артериална хипертония или нормотония се оплакват от ниско артериално налягане, като причините са комплексни – автономна дисфункция, намален сърдечен дебит, хиповолемия във връзка с хронична диария. Често срещани са ритъмно-проводни нарушения – предсърдно мъждене, атриовентикуларен блок или симптоми на сърдечна недостатъчност – задух при усилие или в покой, периферни отоци, синкопи, или обща слабост. Описаните се предшестват от различно дълъг безсимптомен период, през който настъпва прогресиращо инфилтриране на миокарда с амилоид и последващо нарушаване на сърдечната функция. Симптомите на сърдечната недостатъчност могат да бъдат маскирани от намалената двигателна активност във връзка с периферната полиневропатия. В някои случаи се налага имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор поради сигнификанти проводни нарушения. Предсърдното мъждене повишава риска от емболичен мозъчен инсулт и е показание за лечение с перорален антикоагулант.

Като израз на кардиопулмонален синдром се отбелязват също диспнеята и сърцебиенето, понякога предшестващи с месеци появата на по-явна клинична симптоматика (Koike H et al., 2011).

По-често засягане на сърцето се описва при болни с непортугалски фенотип на Val30Met, и мутациите със смесен клиничен фенотип: проводни нарушения, показани за поставяне водач на сърдечния ритъм, зърнист миокард, ехокардиографски повишена ехогенност при 83-92%, задебеляване на стените при 83 до 91%, рестриктивна кардиомиопатия при 88 до 100%, установена ангиографски и сърдечна денервация в 83 до 100% (Mariani L-L et al., 2015).

Най-честата причина за смърт при пациентите с наследствена ATTP са прогресираща сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт най-често в домашни условия (Koike H et al., 2012), обикновено поради електро-механична дисоциация и асистолия и по-рядко поради камерни аритмии (Kristen A et al., 2008).

Възможно е началните и водещите прояви да са от страна на сърцето, изразяващи се в кардиомиопатия или проводни нарушения (Rapezzi C et al., 2010). Дори при Val30Met кардиомиопатията може да бъде начален и/или главен симптом.

Кардиомиопатия

Сърцето е един от основните таргетни органи при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Натрупването на амилоид се наблюдава във всички структури на сърцето: септум, двете камери и предсърдия, сърдечните клапи периваскуларно в малките съдове, засегната е и проводната система. В резултат се развива инфилтративна кардиомиопатия (КМП) с прояви на сърдечна недостатъчност с водеща диастолна дисфункция (Falk R 2005; Rapezzi C et al., 2009; Taslima B et al., 2011) и ритъмно-проводни нарушения (Господинова М и съавт., 2014, 49-54).

Ехокардиографските промени включват значително задебелени камерни стени (левокамерна и деснокамерна) с нормална или малка кухина, повишена ехогенност на миокарда, различна по тежест диастолна дисфункция, нормална или намалена ФИ и нарушена лонгитудинална систолна функция, двупредсърдна дилатация с намалена предсърдна контракция, задебеляване на клапните платна с различна по степен регургитация, задебеляване на междупредсърдния септум, перикарден излив. Заболяването е относително бързо прогресиращо. Води до инвалидност за няколко години. В напредналите стадии на болестта мускулната слабост и атрофията, загубата на тегло и ортостатичната хипотония са основните клинични белези. Средната преживяемост е около 10 години (от 3 до 15 год.) от началото на симптомите, като смъртта обикновено се дължи на кахексия или сърдечни нарушения (Connors L et al., 2003; Falk R, 2005).

Амилоидната инфилтрация води до слаба диастолна релаксация (лошо пълнене, нисък краен диастолен обем), левокамерни диастолни абнормности в пълненето. Амилоидна кардиомиопатия трябва да се подозира при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и дясна сърдечна недостатъчност, включваща оток по долни крайници, асцит, хепатомегалия и увеличено югуларно налягане, както и при задебеляване на сърдечните стени без анамнеза за артериална хипертония. Ехокардиографията разкрива лявопредсърдна дисфункция, която, когато е тежка, може да обуславя налична тромбоза. Наличието на сърдечна амилоидоза е още по-подозрително при съчетаване на сърдечната патология с карпал-тунел синдром, ортостатична хипотония със синкопи, нарушения в изпотяването, уринарна инконтинеция, еректилна дисфункция, алтерниращa диария и обстипация. (Gertz M et al., 2015).

При някои от пациентите сърдечното увреждане е интерпретирано като хипертонично сърце, понякога при липса на анамнестични данни за артериална хипертония, а при пациенти с по-изразена левокамерна (ЛК) хипертрофия е поставена диагнозата хипертрофична кардиомиопатия.

За кардиологичните нарушения се ползва симптоматично лечение, насочено към проявите на сърдечната недостатъчност, но предпазливо поради проявите на

тежка хипотония в резултат на ниския сърдечен дебит, в комбинация с автономната дисфункция и хиповолемия. Целта е поддържането на оптимален воден баланс. В съображение влизат диуретици, ACE инхибитори и ARB (angiotensin receptor blocker), по правило трудно поносими от болните. Бета-блокерите могат да се използват при тахикардия и склонност към аритмии, но също внимателно. При ритъмни нарушения могат да се ползват и антиаритмични средства. Калциевите антагонисти нямат място при лечението на тези пациенти (Gertz M et al., 1985), а дигоксинът се смята за противопоказен поради свързването си с амилоидните фибрили и повишено натрупване с интоксикация (Rubinow A, 1981). При показания се ползват и антикоагуланти. Имплантирането на електрокардиостимулатор и ICD не предотвратява внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация (Kristen A et al., 2008; Lin G et al., 2010).

Честотата и тежестта на сърдечното засягане са различни при различните мутации. Специфични мутации, протичащи с кардиомиопатия освен Val122Ile в афроамериканското и афрофренското население, са още мутациите Ser50Ile, Ser70Ile, Thr60Ala, Thr80Ala, Ile68Leu, Ile88Leu, Leu111Met, Leu131Met (Sekijima Y et al., 2018).

АВТОНОМНА ДИСФУНКЦИЯ

Симптомите на автономната дисфункция се характеризират с абдоминални, уринарни прояви или ортостатизъм. Констипацията се приема за такава при едно изхождане на повече от три дни. Уринарните прояви се изразяват с често уриниране през деня и нощта, с императивност или внезапност, уринарна инконтинеция или ретенция или трудност в изпразването на мехура. Ортостатичните прояви се определят като синкопи или ортостатична нетолерантност (замаяност) (Koike H et al., 2011). Уринарните нарушения се обясняват с амилоидна инфилтрация на мехурната инервация (Suhr O et al., 2003).

ЗАСЯГАНЕ НА СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ПЪТ

Засягането на тази система е по правило при болните с наследствена транстиретинова амилодоза. По-рядко е като първи симптом, но такива случаи не са редки, независимо от мутацията и расовата принадлежност (Naderi A et al., 2007; Xu J et al., 2017). Стомашно-чревната увреда е съчетана с бъбречна недостатъчност. Отлагане на амилоид хистопатологично може да се наблюдава в различни отдели (Tsuchiya-Suzuki A et al., 2013). При засягането на гастроинтестиналния тракт съвместно с други органи, състоянието трябва да се интерпретира като израз на системния характер на заболяването (Tantau A et al., 2015). Главните симптоми са загуба на тегло, диария, анорексия, гадене, повръщане. Гадене и повръщане се споменават и от Ikeda S et al., 2002. Ендоскопски изследвания се извършват сравнително рядко (Asakura K et al., 2016). Тези симптоми, освен класически при наследствената транстиретинова амилоидоза, могат да се наблюдават и при първична амилоидоза AL с наличие на леки вериги в серум и урина (Ebert E et al., 2008), а хистопатологично амилоид да се установи в стомаха, тънките черва, колона и ректума (Lim A et al., 2015), включително и в „домино“ реципиенти на черен дроб от болни (Takei Y et al., 2007).

Наблюдава се и нарушен стомашно-чревен мотилитет – намален за стомаха (Suhr O et al., 2003). Ендоскопски изследвания се извършват сравнително рядко (Asakura K et al., 2016). Стомашно-чревно засягане се наблюдава и при вторична амилоидоза (AA) (Ebert E et al., 2008).

Гастроинтестиналните нарушения се развиват при над 50% от болните с Val30Met и с не-Val30Met мутациите след средно пет години от началото. Няма напълно изяснена генеза, но с най-голяма вероятност се приема, че те са израз на автономна невропатия поради засягането на клетките на Cajal, наричани още чревният „pacemaker". Нарушенията в мотилитета засягат както горния, така и долния храносмилателен тракт. Намален е за стомаха (Suhr O et al., 2003). Освен класическите – ранно насищане, гадене, повръщане, констипация, диария, алтерниращa констипация/диария, се описват и трудности в преглъщането поради засягане на вагусовата инервация на хранопровода. Установяват се още птоза на стомаха с намалено изпразване, бактериален свръхрастеж в тънките черва и малабсорбция на мастните и жлъчните киселини. За оценка на прогресията на заболяването се използват определянето на индекс телесна маса (BMI) и модифицирания индекс телесна маса (mBMI). Установяваната при болните анемия не се счита свързана с дефицит на желязо и витамин B12, по-скоро с дефицит на еритропоетин дори при болни без бъбречни симптоми. Затова се препоръчва и заместваща терапия с еритропоетин. При транстиретиновата амилоидоза поради засягане на надбъбречните жлези се развиват симптоми, подобни при болестта на Адисон. Това се проследява лесно с изследване на серумния кортизол и адренокортикотропния хормон (АКТХ) (Wixner J et al., 2017). Лечението на гастроинтестиналните нарушения е два типа: на тези от горния и на тези от долния тракт. Успешното им повлияване съществено покачва качеството на живот на болните.

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Смятат се за сравнително честа находка. Не се наблюдават при всички мутации като сигурна и/или постоянна находка. Приема се, че локалният синтез на мутантен транстиретин от ретината и плексус хороидеус водят до очна и лептоменингеална форма на заболяването. Най-чести са очните промени при Val30Met. При нея витреалните опацитати могат да бъдат и единствена проява на заболяването, рутинно се отстраняват с vitrectomy, но често рецидивират (Beirão N et al., 2011). Други автори също съобщават за витреална амилоидоза при Val30Met, като единствен симптом без системни прояви (Seca M et al., 2014; Chen L.-Y. et al., 2011). Предимно витреална амилоидоза е описана и при мутацията Tyr114Cys (Zhang Y et al., 2011).

По правило очните увреди при TTR амилоидозата могат да бъдат проявени със засягане на различни структури на окото. Като по-чести се описват опацитати в corpus vitreum и по предната повърхност на лещата, зенични абнормности и опацитати и други абнормности на ретината, вторична glaucoma, накъсани зенични полета (Scalloped pupillary margins). Описват се още синдром на Argyll-Robertsom и scalloped pupillary поради директно увреждане на цилиарните нерви от локални амилоидни отлагания (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

Ретинните и хороидните абнормности са по-редки. (Rousseau A et al., 2013). Интраоперативно витриалното тяло двустранно се описва като подобно на восъчната хартия с твърди адхезиални сраствания по ход на ретиналните съдов (Venkatesh P et

al., 2017). Разнообразието на офталмологичните нарушения при португалските болни, вкл. след чернодробна трансплантация и носители с Val30Met е силно изразено: абнормно TBUT (tear break-up time), абнормен Schirmer test, DAI (amyloid deposition on the iris), DAL (amyloid deposition on the anterior capsule of the lens), scalloped при глаукома, vitreous amyloidosis, ACV (abnormal conjunctiva vessels) и amyloidotic retinal angiopathy (Beirão J et al., 2015). Болните с абнормен Schirmer test, scalloped ирис и витреална амилоидоза са били сигнификантно по-възрастни от останалите. При някои болни са наблюдавани повече от една от описаните находки. При шведски и японски болни с Val30Met вероятността за развитие на vitreous opacities и полиневропатия е по-висока при по-висока средна начална възраст на заболяването, каквато имат шведските болни (Kawaji T et al., Amyloid, 2010). Това е интересен феномен, доколкото като зависимост се очертава и при някои наши болни, макар и с не-Val30Met мутации.

Обструкцията на трабекулите от амилоидните отлагания причинява хронична глаукома с отворен ъгъл (Kimura A et al., 2003). Други прояви са абнормни конюктивни съдове и keratconjuctivitis sicca, който може да предизвика корнеални язви (Ando E et al., 1997).

Рядко очните промени могат да предшестват другите прояви на транстиретиновата амилоидоза (Ando E et al., 1997). В някои случаи увреждането на посочените очни структури се развива 6-8 години след началото на заболяването, докато след чернодробна трансплантация този период е от половин до три години (Sandgren O et al., 2008). Други автори застъпват сходното становище, че засягането на очните структури се наблюдава след по-дълъг интервал след началото, както и за по-кратък интервал след чернодробна трансплантация (Kawaji T et al., Ophtalmology, 2010; Hara R et al., 2010). Изводът, който се прави, е за наличие на повишен риск от засягане на очните структури след чернодробна трансплантация. Смята се, че след като ретиналният транстиретин се синтезира от ретиналния пигментен епител, то чернодробната трансплантация няма ефект върху очното засягане (Rousseau A et al., 2013), а за ефектите на Tafamidis няма достатъчно данни. В един случай на португалски болен с Val30Met след чернодробна трансплантация е настъпило стабилизиране на невропатията, но е развил бърза прогресираща загуба на зрението на лявото око. С флуоресцентна ангиография и фундоскопия е установен едем на оптичния диск и макулата, амиолид в съдовете, но без витреални опацитати (Dias-Santos A et al., 2014). Има автори, които не намират връзка между чернодробната трансплантация и амилоидните увреди на очните структури, включително абнормни конюнктивни съдове, tears break-up time, ирис, леща, отлагания във vitreous, ретина и оптичен диск, Schirmer test. Обратното, те смятат, че чернодробната трансплантация има протективна роля за развитието на очните промени поне в първите няколко години след нея. Абнормният Schirmer test според тях е сигнификантно по-изразен при нетрансплантираните болни.

Други мутации с ранно засягане на очите са Ala36Pro (Zou X et al., 2013), Gly83Arg (Liu et al., 2014) в китайска популация болни. При последните са отбелязани и xerophthalmia, dyscoria и разреждане на ретиналните артерии, съчетани с полиневропатия и кардиомиопатия. Също в китайски болни с мутацията Ile107Met са установени витреални амилоидни депозити (Lv W et al., 2014), Phe33Ile в индийски пациенти (Venkatesh P et al., 2017) с витреални опацитати. Други мутации с офтал-

мологично засягане са Glu89Lys, Gly47Arg и хомозигот по Gly6Ser, при които са наблюдавани: vitreous amyloid, neurotrophic keratitis, глаукома и изкривени, лъкатушещи (tortuous) ретинални съдове. Глаукомата е била класифицирана като с отворен ъгъл, последваща ексфолиативна и неоваскуларна оклузия на ретиналната вена в резултат на амилоидозата (Reynolds M et al., 2017; Jaime L et al.). От друга страна, хетерозигот по Gly6Ser се намира в 10% от кавказката раса и тази мутация се приема за полиморфизъм – непатогенна (Plante-Bordeneuve V, Kerschen P, 2013).

При определени мутации се наблюдават и „екзотични" органни локализации, както Leu12Pro при африкански пациент с наследствена TTP окулолептоменингеална амилоидоза в рамките на разгърната клиничната картина с аксонна невропатия, кардиомиопатия, спад на тегло, автономна невропатия и повишен общ ликворен белтък (6.4 g/dl.) (McColgan P et al., 2015). Описва се окулолептоменингеална амилоидоза като вариант на засягане на централна нервна система при 69-годишен болен с Ala36Pro с витреални депозити, прогресираща сензомоторна глухота, церебеларна атаксия, пирамиден синдром, деменция, миелопатия и повтарящи се преходни неврологични симптоми. Родственик на този болен развива прогресираща сензомоторна глухота и екзитус на 43-годишна възраст от субарахноидален кръвоизлив в задната черепна ямка (Salvi F et al., 2012).

Мозъчна и менингеална биопсия са доказали амилоидна ангиопатия. Окулолептоменингеална амилоидоза е наблюдавана и при Val30Gly по повод инфилтрация на corpus vitreous, увеличено интраокуларно налягане и припадъци, след двустранна витректомия (Roe R et al., 2007).

При някои мутации (Asp18Gly) се описва менингоцереброваскуларна амилоидоза с прояви на деменция, атаксия и спастика, без полиневропатия или кардиомиопатия. При мутацията Ala25Thr се засяга централната нервна система, полиневропатия се развива след това (Saraiva M et al., 2012).

Церебралната амилоидна ангиопатия се придружава от лептоменингеална амилоидоза и е свързана с мутациите Asp18Gly, Ala25Thr, Tyr114Cys. Характеризира се с амилоидни отлагания в медията и адвентицията на средните и малките артерии, артериолите, рядко в коровите вени. Клиничните прояви са мозъчен инфаркт, церебрални хеморагии, хидроцефалия, различни степени на церебрална дизавтономия, атаксия, спастична парализа, конвулсии или епилептични пристъпи, деменция (Yukio A et al., 2005). Лептоменингеална амилоидоза се наблюдава и при болни с Val30Met, и при трансплантирани болни (хороидалният плексус продължава да произвежда мутантен транстиретин, въпреки трансплантацията на черен дроб) (Sekijima Y, 2015).

При мутацията Tyr114Cys, при която има амилоидни отлагания по лептоменингите (Ikeda S et al., 2002), са наблюдавани преходни исхемични атаки, загуба на съзнание (Shukuro A, Yukio A, 2010). При Tyr69His са наблюдавани тежка мигрена, хемипареза, епилептични пристъпи, халюцинации, деменция (Suhr O et al., 2003).

СТАВНИ ПРОМЕНИ

Описват се при португалски и шведски болни като остеоартропатия или стави на Charcot (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011) и могат да се съпътстват от фрактури (Suhr O et al., 2003).

ПО-НЕТИПИЧНИ ПРОЯВИ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Такива могат да бъдат дрезгав или пресипнал глас, студенина, намалена кожна температура, дискория (dyscoria), дизестезия, едем, усет за изгаряне, дисоциирана анестезия, неясна загуба на тегло (Yukio A. et al., 2013).

ГРЕШНИ ДИАГНОЗИ

В литературата се описват няколко най-често срещани диагнози: хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, паранеопластична невропатия, алкохолна невропатия особено при болни с етилова злоупотреба (Koike H et al., 2011).

НАСОЧВАЩИ СИМПТОМИ КЪМ ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

При наследствената транстиретиновата амилоидоза амилоид се отлага във всички тъкани, но по правило клиничният фенотип силно се влияе от дисфункцията на най-засегнатия орган (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

Поради своята клинична хетерогенност, понякога заболяването не се представя в своя класически ход, а е възможно да има начало с не толкова специфични прояви. Полезни са и някои алгоритми, специално при сърдечна амилоидоза, като се имат предвид hTTR и SSA – сенилната сърдечна амилоидоза (Zeldenrust S et al., 2013), като първите насочващи симптоми за сърдечна амилоидоза са неясна/необяснима ехокардиографски установима хипертрофия на лява и дясна камера. При такива случаи рискът от амилоидоза е висок, ако се касае за мъж, на възраст 65 години, със симетрични отлагания, намалена фракция на изтласкване и задебеляване на AV клапите. Често срещани в литературата грешни диагнози на транстиретиновата амилоидна полиневропатия са: идиопатична аксонна невропатия, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, спинална стеноза в поясен отдел (Adams D et al., Curr Opin Neurol, 2012). Хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия е най-често срещаната грешна диагноза (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011; Adams D et al., Curr Opin Neurol), като грешката идва от демиелинизиращите промени, намирани от електрофизиологичното изследване, въпреки че амилоидната невропатия е аксонна и с клиничните характеристики на т.нар. length dependent невропатия. При хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия не се установяват кардиомиопатия и автономни дисфункции, както при транстиретиновата амилоидоза (Plante-Bordeneuve V et al., 2007). Хистопатологично при хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия на електронна микроскопия не се наблюдават дегенерация на тънките нервни влакна или загуба на немиелинизираните влакна (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

В случаите на повишен ликворен белтък с промени от изследванията за нервна проводимост, с данни за демиелинизация и негативната биопсия за амилоид също е налице грешна диагноза. В тези случаи при неясна прогресираща аксонна т.нар. length dependent полиневропатия на тънките влакна (small fiber) се препоръчва ДНК анализ (Plante-Bordeneuve V et al., 2007). От друга страна, общият ликворен белтък може да е повишен, макар и не толкова силно, както при хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (Conceição I et al., 2016).

Насочващи към транстиретинова амилоидна полиневропатия при прогресираща повече от година сензомоторна полиневропатия са: налична фамилност, ранна автономна дисфункция (еректилна слабост или постурална хипотония), стомашно-чрев-

ни оплаквания (хронична диария, констипация, алтерниращa диария с констипация), неясна загуба на тегло, двустранен карпал-тунел синдром (наличен и при други членове на семейството), витреални опацитати, аритмии, сърдечна хипертрофия, вентрикуларни блокове или кардиомиопатия, бъбречни отклонения – албуминурия или умерена азотемия. Допълнителни фактори са: бърза прогресия, липса на терапевтичен отговор от други терапии. Моноклонална гамапатия също влиза в съображение като грешна диагноза (Conceição I et al., 2016). Болните с транстиретинова амилоидоза могат да имат моноклонална гамапатия и особено тези с късно начало, което не се смята за необичайно (Pinto M et al., 2018).

Диагнозата трябва да се подозира при болни с прогресираща полиневропатия основно със засягане на усет за болка и температура и особено при съпътстващи автономни и сърдечни прояви и карпал-тунел синдром. Съществено за диагнозата е мултисистемното засягане при заболяването особено при наличие на следните комбинации: фамилност за невропатия и специално ако е комбинирана с кардиомиопатия, невропатна болка или прогресиращи сетивни нарушения с неясна етиология, карпал-тунел синдром без ясна причина и специално, ако е двустранен и изисква оперативно лечение, нарушения в мотилитета на стомашно-чревния път или автономна дисфункция (еректилна дисфункция, ортостатична хипотония, неврогенен пикочен мехур) с неясна причина, сърдечно заболяване със задебеляване на стените при липса артериална хипертония, атриовентрикуларни блокове с неясна причина и специално когато има и задебеляване на сърдечните стени, витреални отлагания тип памучна вата (cotton-wool type) (Yukio A et al., 2013).

Транстиретиновата амилоидна полиневропатия може да наподобява паранеопластичната, алкохолната, Charcot-Marie-Tooth или други наследствени сензорни, сензо-моторни и автономни невропатии, хередитарната полиневропатия, парализата от компресия, системен васкулит, болест на двигателния неврон или стеноза на гръбначния канал в поясния отдел (Adams D et al., Curr Opin Neurol, 2012). Диференциална диагноза трябва да се прави още с другите наследствени амилоидози (gelsolin type, apolipoprotein A1), болест на Fabry, лепрозна невропатия, тревожност, синдром на раздразненото черво, сърдечни заболявания (аритмии, сърдечна недостатъчност с друга генеза), очни заболявания като макулна дегенерация, алкохолизъм, витамин B12 дефицит (Yukio A et al., 2013).

Полезни за диагнозата при провеждане на биопсия са имунохистохимичното изследване и масспектрометричен протеинен анализ (mass spectrometric-based proteomic analysis) (Adams D et al. Curr Opin Neurol, 2012).

За изключване на друга причина за полиневропатията в някои центрове провеждат предварителен набор от лабораторни тестове: глюкоза, гликиран хемоглобин, FT3, FT4, TSH, антитироидни антитела, серумно ниво на B12 и фолат, чернодробни ензими, креатинин, електрофореза с имунофиксация, ANA, ANCA, анти-ДНК, нива на C3 и C4, анти-Hu антитела, серологични тестове за HBV, HCV, HIV, скрининг за инфекциозни, неопластични, малабсорбционни и системни автоимунни заболявания, анализ на урина, в някои случаи и изследване на лумбален ликвор (Luigetti M et al., 2013).

Обикновено случаите с късно начало нямат положителна фамилност. В случаите на биопсия на тъкан за търсене на амилоид е необходимо провеждане на електрофореза с имунофиксация на серум и урина заедно с определяне на цирку-

лиращи в серума леки вериги чрез имунонефелометрия. Случаите на генито-уринарно засягане изискват характеризирането им с уродинамични изследвания. Първоначалното изследване на очите трябва да включва зеници, преден очен сегмент, очни дъна, зрителна острота, зрителни полета и очно налягане (Plante-Bordeneuve V, Kerschen P, 2013).

Средното забавяне на диагнозата е 3-4 години (от 1 до 10) (Adams D et al., Curr Opin Neurol, 2012; Plante-Bordeneuve V et al., 2007). Липсата на положителна фамилност при спорадичните случаи варира от 52 до 77%, като при болните с късно начало диагнозата обикновено се поставя в стадий, когато е налице изразен двигателен дефицит (Adams D et al., Curr Opin Neurol, 2012), като обхватът може да варира от 2 до 6 години. Като причини за забавяне на диагнозата се посочват още атипични клинични прояви в началото, непостоянна автономна дисфункция, трудност да се докаже амилоид в биопсичен материал и рядкото използване на ДНК скрининг при идиопатична полиневропатия (Adams D et al., 2014).

Генетично консултиране се провежда по подобие на други автозомно-доминантни заболявания, както и психологична подкрепа (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

Неврологичните функции се оценяват със съответни скали: polyneuropathy disability (PND) score; neuropathy impairment score (total NIS) (Приложения № 2,1; 2,2 стр. 307, 308), neuropathy impairment score-lower limb (NIS-LL и NIS-UL), индекс телесна маса BMI и модифициран индекс телесна маса mBMI (индекс телесна маса, умножен по серумния албумин); ЕМГ със симпатиков кожен отговор (SSR) и др. (Yukio A et al., 2013).

Препоръчва се на родствениците на болните да извършат ДНК скрининг за носителство и за поддържането на регистър на болните (Yukio A et al., 2013).

В случаите на доминиращо сърдечен фенотип, като насочващи симптоми се изтъкват симетрично задебеляване на стените на лявата и дясната камера, особено при мъже над 55 години с нормално систолно налягане, задебеляване на клапите и блестящ миокард (Thibaud D et al., 2019).

ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОМАРКЕРИ ПРИ БОЛНИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

ЕКГ

При сърдечно засягане от амилоидоза се наблюдават патологични промени, но не толкова специфични, за да бъдат достатъчни за поставяне на самостоятелна диагноза, т.к. се срещат и при други патологични промени, засягащи сърцето. Според някои автори типични промени са нисковолтажен QRS, псевдоинфарктен образ на Q-вълната или Т-вълната. Наличието на нисковолтажен QRS комплекс със задебеляване на стената на левия вентрикул на ехокардиография е констелация, насочваща към сърдечно засягане при амилоидоза. Ruberg F et al., 2012, позовавайки се на други автори (Rapezzi C et al., 2009; Murtagh B et al., 2005; Rahman J et al., 2004; Eriksson P et al., 1984), посочват, че нисковолтажният QRS се установява при 46-60% от болни с AL и само при 25-40% от тези с наследствена транстиретинова амилоидоза. Според същите автори псевдоинфарктният образ се среща при AL амилоидозата в 47%-69% и при hTTR в 66%-69%. Често срещани промени са ляв преден хемиблок и AV блок I ст. (Dungu J et al., 2010; Dungu J et al., 2012).

Предсърдно мъждене се среща при около 30% от пациентите със сенилна амилоидоза, при наследствена ATTP (< 10%) и при лековерижна (< 20%) (Murtagh B et al., 2005; Rapezzi C et al., 2009).

Волтажът на ЕКГ е нормален или нисък, въпреки задебелените стени, и това е белег, който насочва към диагноза сърдечна амилоидоза. Патологично отклонение на електрическата сърдечна ос, бедрен блок, AV блок, както и предсърдно мъждене са често срещани находки (Dungu J et al., 2010). Като „абнормна" ЕКГ при болните с транстиретинова амилоидоза се определят случаите, когато са налице един или повече от следните белези: проводни нарушения (ляв или десен бедрен блок, атриовентрикуларен блок, ляв преден хемиблок, нисковолтажен QRS – амплитуда ≤ 0,5 mV във всички отвеждания от крайниците или ≤ 1 mV в прекордиалните отвеждания, абнормности в ST и Т-вълните и псевдоинфарктен образ (Rapezzi C et al., 2006).

При изследване на наши автори (Господинова М, 2014, 155-181) при 71 пациенти са установени следните находки: патологични ЕКГ промени при 59 (83%) от пациентите; патологичен Q-зъбец (псевдоинфарктен образ) при 39 (55%) пациенти; нисък волтаж при 24 (34%), AV блок I степен при 19 (27%), ЛПХБ при 25 (35%), предсърдно мъждене при 7 (10%), ЛББ при 6 (8%), ДББ при 6 (8%), ритъм от постоянен електрокардиостимулатор (ЕКС) при 6 (8%) пациенти. Най-честите ЕКГ промени са патологичен Q-зъбец, ЛПХБ, нисък волтаж в периферните отвеждания и AV блок I степен. Патогномоничен, но не задължителен белег е ниският волтаж на ЕКГ при данни за ЛК хипертрофия от образно изследване.

ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Наследствената ТТР амилоидоза засяга и сърдечния мускул. Увредата му е част от смесения клиничен фенотип. Класическите ехокардиографски промени включват (Rapezzi C et al., 2013; Mohty D et al., 2013, Steven R et al., 2013):

– Увеличена дебелина над 12 mm на ЛК и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда.

Някои автори (Klaassen S et al., 2018) приемат размери 11 mm и 6 mm, съответно;

– Нормални или намалени размери на ЛК;

– Различна по тежест диастолна дисфункция – от нарушена релаксация през псевдонормален образ, до рестриктивен тип ЛК пълнене;

– Запазена (> 50%) или в напредналите стадии леко до умерено намалена ФИ;

– Ранно нарушаване на лонгитудинална систолна функция (намалени тъканни миокардни скорости и глобален лонгитудинален стрейн);

– Базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн с относително запазена деформация на сърдечния връх (тази находка спомага за разграничаването на сърдечна амилоидоза от други форми на ЛК хипертрофия);

– Дилатация на ляво предсърдие (в резултат на повишеното налягане на ЛК пълнене);

– Дилатация на дясно предсърдие и долна куха вена (увеличено налягане на ДК пълнене);

– Задебеляване на клапните платна, обикновено с лека до умерена по степен регургитация;

– Задебеляване на междупредсърдния септум;

– Малък перикарден излив (при около 50% от пациентите).

Най-често ехокардиографията регистрира задебеляването на септума и стената на лявата камера (Gertz M et al., 2015).

МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ НА СЪРДЕЧЕН МУСКУЛ

МРТ като метод за диагноза и ранно изобразяване на различните сърдечни структури все повече навлиза в диагностиката на наследствената транстиретинова, транстиретиновата „див тип" и лековерижната първична амилоидоза, при която е налице и серумна моноклонална гамапатия (Hoyer C et al., 2008). Могат да бъдат установени и плеврални и перикардни изливи. Концентричното отлагане на амилоида интерстициално води до задебеляване на стените на предсърдия и камери (Krombach G et al., 2007). Сензитивността се повишава при контрастиране с гадолиниум. В диагнозата на амилоидозите, методът се разглежда като неинвазивна алтернатива на ендомиокардната биопсия. Сравняван в серии от болни, при които ендомиокардната биопсия е била положителна в до 50%, МРТ на сърцето при късно усилване с гадолиниум е показал различна степен на отлагане на амилоид в миокарда (Vogelsberg H et al., 2008). За метода авторите отчитат диагностична сензитивност 80% и 94% специфичност. По правило отлагането на амилоид няма определена системност и правила, може да се наблюдава дифузно петнисто, по-често субендокардно, но е възможно да бъде интра- или трансмурално. Една нова техника, навлизаща в практиката е МР – релаксометрията с измерване времето на Т1 и Т2 времето за релаксация на миокарда. Техниката дава допълнителна диагностична информативност за разграничаване на транстиретиновата от другите видове амилоидози (Mohty D et al., 2013; Falk R et al., 2016; Maceira A et al., 2005; Kristen A et al., 2014), както и за прогностична стойност, по-изразена при наследствените транстиретинови амилоидози (Kirsten A et al., E Jour Heart Failure, 2007). МРТ може да се ползва за ранна диагноза, проследяване на натрупването на амилоид и мониториране на ефекта от провеждано лечение (Banypersad S et al., 2013)

Магнитнорезонансното изследване е полезно за разпознаване на транстиретиновата амилоидоза от хипертрофичната кардиомиопатия и особено при използване на контраст с гадолиниум (Gertz M et al., 2015). Някои автори приемат, че морфологичният субстрат на магнитнорезонансното изследване с прилагане на гадолиниум може да разграничи транстиретиновата от AL амилоидозата. Характерни за транстиретиновата амилоидоза са асиметричната левокамерна хипертрофия (в 79%). При болни с AL амилоидоза асиметрична левокамерна хипертрофия се наблюдава само в 14%. За AL амилоидозата е характерна концентричната хипертрофия. Отделно при транстиретиновата амилоидоза е характерно и задебеляването на септума, успоредно със силно увеличени стойности на ECV (extracellular volume fraction) и субендокарден или трансмурален образ на LGE (late gadolinium enhancment). ECV се изтъква като независим прогностичен фактор (Martinez-Naharro A et al., 2017).

СЦИНТИГРАФСКИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Най-честият изотоп за костна сцинтиграфия, ползван за установяване на hTTR кардиомиопатията поради високата си сензитивност, е 99mTc-DPD, т.к. същият се натрупва и в сърдечния мускул при наследствената и при т.нар. „див тип". Сцинти-

графията с него се разглежда като алтернатива на ендомиокардната биопсия, поради рискове при провеждане на последната (Quarta C et al., 2013). Правят се опити за корелации между находките от сърдечни биомаркери, ЕКГ и ехокардиографията със сърдечната сцинтиграфия, но резултатите са различни при отделните изследвани болни. Според някои данни има съвместима корелация на промените, установени ехокардиографски, магнитнорезонансно и сцинтиграфски. Основно се корелират МРТ и сцинтиграфията като високочувствителни методи (Minutoli F et al., 2013), които имат еднаква диагностична стойност. Това би довело до използване на атравматични методи за доказване на сърдечното участие.

Като цяло сцинтиграфията с 99mTc-DPD се приема за изключително сигнификантна и показателна при наследствената ТТР амилоидоза (Pilebro B et al., 2016). При анализ на над хиляда пациенти някои автори (Gillmore J et al., 2016) установяват сензитивност на усвояването на радиофармацевтика от миокарда в > 99% и 86% специфичност. По нови данни от метаанализ на костната сцинтиграфия при сърдечно засягане от TTR-FAP при 529 болни (Treglia G et al., 2018) също дава високи показатели: сензитивност 92.2% и специфичност 95.4%, като между отделните изследвания е отчетена умерена хетерогенност. Според други автори използването на 99mTc pyrophosphate дава 97% сензитивност и 100% специфичност за идентифициране на транстиретинова сърдечна амилоидоза (Gertz M et al., 2015).

Фалшивоположителен резултат за наследствена ТТР амилоидоза се наблюдава при AL амилоидоза в относително незначителна степен. При тези случаи 100% предиктивна стойност за hTTR амилоидоза има липсата на моноклонални протеини в серума и урината. Според други автори (Perugini E et al., 2005; Glaudemans A et al., 2009; Rapezzi C et al., 2011) този радиофармацевтик се натрупва изключително в сърцето при транстиретиновата амилоидоза, но не се натрупва или натрупването е в незначителна степен при пациенти с лековерижна амилоидоза. Това прави метода все по-широко използван в диагностичния процес при АТТР, изследва се и неговото прогностично значение.

Има съобщения и за ползване на други радиофармацевтици: 99mTc-Aprotinin, комбиниран със Single Photon Emission Tomography (SPECT) (Han S et al., 2007) при наследствена и "див тип" АТТР, имащ 97% сензитивност и 100% специфичност, сравними с тези при ползване на 99mTc-DPD (Bokhari S et al., 2013; Bokhari S et al., 2014). С доказана ефективност за ранна диагноза на сърдечната амилоидоза е и изотопът 99mTc–hydroxymethylene diphosphonate (99mTc-HMDP) (Glaudemans A et al., 2009).

Сцинтиграфското изследване на сърцето при „дивия тип“ е съществено за диагнозата (Sekijima Y, 2015).

За момента костна сцинтиграфия с 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (99mTc-DPD), 99mTc-pyrophosphate (99mTc-PYP) и 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate (99mTc-HMDP) се приема за най-чувствителното средство за диагностика на транстиретиновата амилоидоза (Martinez-Naharro A et al., 2017).

СЪРДЕЧНИ БИОМАРКЕРИ

BNP или неговата N-terminal форма (NT-pro-BNP) и сърдечния тропонин I са сърдечни биомаркери, които се позитивират съответно при сърдечна недостатъчност и миокардна некроза. Повишаването на BNP и NT-proBNP е резултат от повишено-

то налягане на ЛК пълнене, докато увеличения тропонин I е резултат на клетъчна смърт. Тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засягане и имат прогностично значение при лековерижната амилоидоза (Palladini G et al., 2003; Dispenzieri A et al., 2004). Установено е, че това важи и за hTTR амилоидозата (Suhr O et al., 2008), (Ruberg F et al., 2012). Прогностичната стойност на сърдечните биомаркери при транстиретинова наследствена амилоидоза се подчертава и от по-нови наблюдения (Klaassen S et al., 2018), (Gertz M et al., 2015).

Високата сензитивност на NT-proBNP (92%) като маркер за сърдечно засягане се подчертава и от други автори (Klaassen S et al., 2018). Според Gertz M et al., 2015 NT-proBNP има предиктивни 92% сензитивност и 90% чувствителност за разкриване на абнормности в лявата камера преди ехокардиографията да ги долови.

За момента няма единно становище относно факторите за определяне степента на сърдечното засягане. Като такива се предлагат два универсални: NT-proBNP и скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) (Gillmore J et al., 2018).

Комбинацията от клинично изследване, биомаркери за сърдечна дисфункция, ехокардиография и магнитнорезонансно изследване на сърце и костна сцинтиграфия са най-съществените неинвазивни методи за разкриване на сърдечното засягане при наследствената транстиретинова амилоидоза (Gertz M et al., 2015).

ХИСТОПАТОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА С ТЪКАННА БИОПСИЯ

Диагнозата амилоидоза се поставя с доказване на амилоид в хистологичен препарат. С електронен микроскоп амилоидът се визуализира като фибриларен материал, изграден от неразклоняващи се фибрили с диаметър от 7,5 до 10 nm, които са резултат от неправилното нагъване на протеина (Andrade C, 1952; Benson M, Kincaid J, 2007). Биопсията може да е от различни тъкани, като биопсията от засегнатия орган е с по-висока чувствителност.

В литературата се споменават няколко тъкани за провеждане на биопсия и търсене на амилоид.

Биопсия на кожа. При нея освен търсене на амилоид се обръща внимание на кожната денервация и на дегенерацията на крайните нервни кожни окончания, свързани с тежестта на клиничния фенотип (Yang N et al., 2010) и редукцията на плътността на инервиращите кожата нервни окончания, предимно при неврологичен фенотип (Ebenezer G et al., 2017). Като реакция към TTR агрегати се наблюдава и интрацелуларна TTR имунореактивност във фибробластите и макрофагите, което според авторите корелира с клиничния статус (Misumi Y et al., 2013). Клинично отлаганията на амилоид в кожата остават неразпознати освен в късните стадии. Хистологично се наблюдават различни амилоидни отлагания в подкожната мастна тъкан, папиларната дерма и кожните кръвоносни съдове (Lanoue J et al., 2016). Един от болните на тези автори е бил с мутацията Glu89Gln.

Биопсията на нерв може да установи наличие на екстрацелуларни амилоидни отлагания в ендоневралното пространство. Най-често се провежда изолирано на нерв, обикновено n.suralis. Със или без отлагане на амилоид електронномикроскопски се наблюдава още увреда на швановите клетки, оклузия на техните микросъдове, водещи до намаляване на плътността на нервните влакна (Koike H et al., 2016). Находката се интерпретира от авторите като нарушаване на кръвно-нервната бариера. При

биопсията на сурален нерв се наблюдава загуба на тънките миелинизирани нервни влакна за разлика от големите. Плътността на немиелинизираните фибри по-скоро се запазва за разлика от тази на миелинизираните. Подчертава се, че сегментната демиелинизация е важен белег в патогенезата на амилоидната невропатия (Koike H et al., 2011). Други автори в биопсии на сурален нерв три години след началото установяват намалена плътност на миелинизираните влакна, сигнификантна загуба на тънките миелинизирани влакна или загуба на тънките и дебелите миелинизирани влакна и умерена загуба на немиелинизираните влакна (Kato-Motozaki Y et al., 2008).

И други автори съобщават сходни находки, независимо от мутацията, на амилоидни отлагания в ендоневриума или перинервалните съдове, белези на сегментна демиелинизация и ремиелинизация, успоредно с аксонна загуба, предимно на тънките, но също в по-малък процент и на дебелите фибри (Mariani L-L et al., 2015).

В някои случаи се прави комбинирана биопсия на нерв (n.peroneus superficialis) с такава на m. peroneus brevis и кожа, с имунохистохимично оцветяване с анти-TTR серум. Намерените отлагания са в ендоневриума и съдовите стени на мускула (Vital C et al., 2010). В серия от 35 болни с транстиретинова и лековерижна амилоидоза и след имунохистохимия и оцветяване с Конго червено или тиофлавин в повечето случаи са наблюдавани: отлагане на амилоид ендоневрално, при всички случаи с установена тежка загуба на миелинизирани фибри, същата е придружавана с аксонна дегенерация, в около една трета от случаите е била налице сегментна демиелинизация. Мутацията в транстиретиновия ген в 14 от случаите е съпътствана с амилоидни отлагания в ендоневриума и около мускулните фибри. При всички анти-TTP фиксацията е била положителна (Vital C et al., 2004). Положителен резултат и при нетранстиретинови амилоидози поставя въпроса, че биопсия без имунохистохимично изследване е без особена диагностична стойност.

На биопсия на сурален нерв амилоидните отлагания са в стените на малките съдове и околните тъкани. В напреднали случаи амилоид се установява в субепиневралното и/или епиневралното пространство. Броят на миелинизираните и немиелинизраните влакна намалява значително. Дегенеративните промени в аксоните, миелиновата обвивка и швановите клетки и намалението на колагенните влакна вървят успоредно с тежестта на промените в периферните нерви (Araki S et al., 2010).

В по-стари литературни данни (Toyooka K et al., 1995) има подробни описания за отлагане на амилоид в редица нервни структури: спинални нерви, лумбален плексус, в началните отдели на медианния и седалищния нерв за разлика от относително малко по количество отлагания в дисталните им отдели, малки количества отлагания на амилоид има в спиналните коренчета. В самите периферни нерви амилоидни отлагания се установяват и в ендоневриума, главно около малките съдове и субпиневралното пространство. Отлаганията се съпътстват с клетъчна макрофагеална активация вътре в амилоидните отлагания. Ултраструктурно амилоидът има директен контакт с аксоплазмената мембрана на демиелинизираните аксони и уврежда не само швановите клетки, но също и аксоните на нервите. Амилоидни отлагания в малки количества може да има и в мускулите. В главния и гръбначния мозък амилоидни отлагания са установявани в субарахноидалното и субпиалното пространство, хороидния плексус,

но не и в паренхима с изключение на отлагания в съдовите стени и периваскуларното пространство.

Така описаните отлагания в периферонервни структури обясняват клинично наблюдаваната булбарна парализа с фарингеална арефлексия, дизартрия, дисфагия, атрофия на езика и фасцикулации, като израз на краниална невропатия при Val30Met, с денервация на езика и крайниците електрофизиологично (Ikeda K et al., 1998), (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

Приема се, че булбарна парализа се наблюдава рядко (Ikeda S et al., 2002). Увредата на краниалните нерви се приема за необичайна клинична изява, засяга предимно булбарните краниални нерви и води предимно до пареза на гласните връзки (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

В аутопсионни серии амилоидни отлагания са установявани в периферонервните тъкани, автономната нервна система, кардиоваскуларната система, включително и проводната система (синоатриалния възел и интравентрикуларния сноп), хороидния плексус, бъбреците, предните и задните коренчета на гръбначния мозък, спиналните ганглии, щитовидната жлеза, гастроинтестиналния тракт (Araki S et al., 2010).

При проведената биопсия на кожа, нерв и мускул някои автори (Zhang Y et al., 2011) установяват с електронна микросокопия и Конго червено оцветяване обилно отлагане на амилоид в екстрацелуларното пространство, включително между мускулните влакна, дермата, ендоневриума и перинервалните пространства, съпроводено с обилна хиперплазия на колагенови влакна, разреждане на нервните влакна, загуба на миелинизираните нервни влакна и аксонопатия.

През последните години се разчита и се препоръчва биопсия на слюнчени жлези/букална лигавица с Конго червено, поради най-висока сензитивност – 75% (Eduardo De P et al., 2017) и положителен резултат от 91%, включително и при асимптомни носители (Do Amaral B et al., 2009). Същата е с минимална инвазивност в сравнение с биопсията на нерв, особено при невропатен клиничен фенотип. Използването на имунохистохимични методи е особено полезно при типизиране вида на амилоида за избягване на диагностична грешка (Jamet M et al., 2015)

Като алтернатива на биопсията на слюнчени жлези някои автори приемат биопсията на назална лигавица (от долната носна конха), също с минимална инвазивност (Munar-Ques M et al., 2008), (Munar-Ques M et al., 2014). Авторите изтъкват полезността на този тип биопсия в диагнозата на hTTR.

Като алтернатива се ползва и биопсията на подкожна мастна тъкан с имунохистохимично оцветяване за амилоид. В серия от 11 болни сензитивността и е била 73% (Ikeda S et al., 2011).

Сърдечната биопсия е ендомиокардна. Амилоидните отлагания за перицелуларно, но също и в артериални и венозни съдове (Li L et al., 2018).

Амилоид също може да бъде установен в различните отдели на червата, мускулите, бъбреците. Тези биопсии са с по-висока сложност на осъществяване (особено сърдечната).

Биопсичните резултати от отделните тъкани и органи са с различна сензитивност (%)/специфичност (посочена като степен): биопсия на нерв 68%/висока, слюнчени слези при Val30Met 91%/висока, подкожна мастна тъкан 83%/висока, кожна (пънче) – висока/ниска (Adams D et al., Curr Opin Neurol, 2012). Сензитивноста

варира според използвания метод и между различните центрове, като за подкожна мастна тъкан е 20-37%, за слюнчените лабиални жлези – от 64 до 91%, на нерв – от 55 до 80-92% (Adams D et al., 2014).

При болните с мутация Val30Met някои автори подчертават наличието на хистопатологични разлики в структурата на амилоидните фибрили, оцветявани с Конго червено, между тези с ранно начало от ендемични фокуси и тези с късно начало от неендемични райони (Koike H et al., J. Neur Sci, 2009).

При болни с Val30Met е установена връзка между структурата на отложения в тъканите транстиретин и клиничният фенотип (Ihse E et al., 2008). Фибрили в състава на които транстиретина е представен с цялата дължина на молекулата си имат силен афинитет към Конго червено, болните имат ранно начало без сърдечно засягане. Обратно на това, наличието в депозитите на фрагменти от транстиретиновата молекула се свързва с късно начало, сърдечно засягане и слабо оцветяване с Конго червено. Авторите подчертават връзката на клиничният фенотип със структурните особености на амилоидните отлагания, които могат да бъдат определени с подкожна мастна биопсия. Според по-нови данни при Val30Met се наблюдава смес от отлагания на фракгменти от транстиретиновата молекула и такива съдържащи цялата дължина на молекулата, условно наречен тип А. Амилоидни фибрили съдържащи само транстиретиновата молекула в цялата и дължина се означава като тип В. В последно време тип В е установен и при болни с Phe64Leu, Glu74Asp и Tyr114Cys. Болните с Val30Met и тип В имат максимална преживяемост след чернодробна трансплантация и/или лечение с Tafamidis. За момента не са ясни механизмите по които се образуват двата типа, но се предполагат механично-ензимни процеси. Типът на структурирането на амилоидните фибрили се унаследява вътре в семейството, но се приема, че зависи и от епигенетични въздействия и ген-генни взаимодействия (Suhr O et al. 2019).

Негативната биопсия не изключва наличието на амилоидоза. Тъканната биопсия може да потвърди наличието на амилоид, но не може да определи типа на амилоидозата. С имунохистохимично изследване може да се установи наличието на транстиретин, но не може да се разграничи наследственият от т.нар. „див тип" на ТТР амиолидоза. В такъв случай решаващо е ДНК изследването.

След операция за карпал-тунел синдром се препоръчва изследване с Конго червено на тендосиновиални тъкани (Sekijima Y, 2015).

Независимо каква тъкан се използва за търсене на амилоид, в случаите на отрицателен резултат повторният преглед на биопсичния материал открива наличен амилоид. Важно е също патологът да бъде наясно с патологията на амилоидозите (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

По правило при биопсия е необходимо да се ползват имунохистохимични оцветявания поради високата си сензитивност – 96% и специфичност 100% (Gertz M et al., 2015).

НЕВРОИЗОБРАЗЯВАЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ПЕРИФЕРНИ НЕРВИ

В последно време навлизат като техники за изследване на периферните нерви. Могат да се разделят на два типа:

Магнитнорезонансна неврография

Използва се т.нар. високоразделителна магнитнорезонансна неврография на периферни нерви. Методиката е удачна за установяване увреди на периферните

нерви в техните дистални, но и проксимални участъци, които са трудно достъпни за електрофизиологични изследвания. На всеки изследван нерв се извършват по няколко сегментации на всеки срез. Методиката може и се използва не само при симптоматично болни, но и при асимптомни носители (Kollmer J et al., 2015). Могат да се изследват двигателни и сетивни нерви. При изследване на n.surais при болните и в асимптоматичните носители в сравнение с контролите са отчетени по-високо Т2 релаксационно време и диаметър от n.surais, което е кореспондирало с хистопатологичната находка за амилоидни отлагания при 10 от 14 проби (Kollmer J et al., 2017). Промените в периферните нерви са неспецифични и се съобщават като в различна степен хипоинтензни в Т1 и различно хиперинтезни в Т2. Промените по нервите са мултифокални и се характеризират с удебеляването им и загуба на фасцикуларната архитектура (McKenzie G et al, 2017). Средното време от началото на заболяването до МРТ изследването е било 4,5 години. Наподобяват други процеси, водещи до задебеляване на нервите, като лимфома и метастази по периферните нерви. Този метод не се ограничава само до изследване на увредите на периферните нерви при TTR-FAP, но също така и при дифузни увреди на периферните нерви при хронична възпалителна демиелинизираща невропатия, инфекциозна (пиогенна, вирусна, лепрозна), хередитарна моторна и сензорна невропатия, включително Charcot-Marie-Tooth, мултифокална моторна и сензорна невропатия, травматична, включително от притискане, радиационна, неопластична/паранеопластична, васкулитна (Thawait S et al., 2011).

Сонография на периферни нерви

В последно време успоредно с МР неврография навлиза и ултразвуковото изследване на периферните нерви, засегнати от различни болестни състояния: хередитарни невропатии, включително Charcot-Marie-Tooth, компресивни невропатии, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, Guillain-Barré синдром, мултифокална моторна невропатия, паранеопластична полиневропатия, лепрозна и диабетна невропатия. Най-често съобщаваните находки са уголемяване/удебеляване на нервите, увеличена хипоехогенност или увеличена интраневрална васкуларизация (Goedee H et al., 2013). Наблюдава се различен сонографски образ на нервното задебеляване при възпалителните и наследствените невропатии – при демиелинизиращите невропатии има задебелявания на нервите допълнително проксимално и на нервните коренчета, за разлика от при аксонните (Scheidl E et al., 2014). При хередитарните според някои автори задебеляването е дифузно, докато при демиелинизращите е разпокъсано (Shen J, Cartwright M, 2016). Недостатък е липсата на стандарти в изследването и все още различните методологии, които се използват при отделни серии изследвания или случаи (Goedee H et al., 2013). В амбициозен план с достатъчно висока разделителна способност на сонографията на периферните нерви се търси алтернатива на МР неврография.

Задебеляване на периферните нерви при болни с TTR-FAP е отбелязано в две предходни изследвания (Granata G et al., 2014; Kollmer J et al., 2015), но при сравнително малък брой болни и асимптомни носители. Установени са мултифокални ултразвукови абнормности в някои от нервите, докато други са без промяна. Един болен е имал задебеляване/разширяване на улнарния нерв в областта на лакътната

става. Според авторите тежестта на заболяването корелира с броя на засегнатите нерви при ултразвуковото изследване. Предполага се, че сонографията на периферните нерви може да бъде от полза в тяхното мониториране. Като цяло обаче промените са неспецифични.

Задебеляването на нервите трябва да се отдаде на задебеляване на ендоневриума и перинервиума, стените на малките съдове, фиброза, впоследствие развиващата се дегенерация и регенерация на нервите в местата на притискане на нервите (Fowler T et al., 1972). Амилоидните отлагания в нервите и околните лигаменти (Sueyoshi T et al., 2011) определят по-лесната им ранимост в местата на притискане и разтягане. Допълнителен фактор е исхемията от отлагане на амилоид в съдовете, хранещи периферните нерви. По-голямото задебеляване на проксималните отдели в сравнение с дисталните е в съответствие с хистопатологични данни на други автори (Hanyu N et al., 1989).

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Симпатиков кожен отговор (СКО)

Някои автори, изследвали SSR от ходилата на болни две години след първите симптоми и установяват липсата му в почти всички случаи (Zaitoon M et al., 1999), докато е запазен при болни с наследствена сензомоторна полиневропатия.

Днес се приема, че значението на СКО е основно за ранна диагноза – проследяване на асимптомните носители. Conceição I et al., 2014, са изследвали асимптомни носители и болни с време от началото на заболяването до изследването 3,2 ± 1,7 месеца. И при двете групи амплитудата на плантарния SSR е била по-ниска в сравнение със здрави контроли. Диагностичната точност при измерване на плантарната амплитуда на SSR е била сходна с тази на лазерните евокирани потенциали при измерване на N2 латенцията им, съответно висока специфичност 94-97%, но ниска сензитивност 22-32%. Ниската сензитивност не дава възможност за диференциране на асимптомните носители от болните с вече започнало заболяване с кратък интервал от началото. Амплитудата на плантарния SSR има тенденция за спад при носителите, което предполага дисфункция на автономните С-фибри преди клиничната изява на заболяването. Поради тази причина авторите приемат, че два абнормни теста дават 100% възможност да се отделят все още асимптомните носители от тези със започнало заболяване.

Симпатиковия кожен отговор и вариациите в RR интервала (RRIV) при теста за дълбоко вдишване зависят от функцията на тънките миелинизирани и немиелинизираните симпатикови и парасимпатикови влакна (Plante-Bordeneuve V, Kerschen P, 2013).

Судомоторен тест (Sudomotor Test/Sudoscan)

Sudoscan е нова, неинвазивна методика, навлизаща в практиката при изследване на болни с TTR-FAP. Представлява бърз метод за определяне на електромеханичната кожна проводимост върху плантарните и палмарните повърхности. Може да се ползва и при асимптомни носители. Приема се, като по-чувствителен метод от ЕМГ и симпатиковия кожен отговор (Castro J et al., 2015). При заболяването е увредена судомоторната инервация на потните жлези и съответно е намалена потната секреция. Клиничната информация, която се получава, е автономна дисфункция – степента на нейната увреда и прогресия. От това се приема, че корелира с лоша прогноза

(Chao C et al., 2015). Електромеханичната кожна проводимост (Electromechanical Skin Conductance – ESC) от ходилата се приема, като чувствителен показател при болни с транстиретинова амилоидоза за установяване на ранна автономна дисфункция със 76% сензитивност и 85% специфичност (Castro J et al., 2016).

Някои автори приемат, че диагностичната полза от Sudoscan за ранната диагностика на болни с късно начало от неендемичните райони не е висока, за разлика от ранната диагностика на болни от ендемичните райони (Luigetti M et al., 2019).

При сравнителни електрофизиологични проучвания на различни болестни състояния, водещи до „small fiber neuropathy": амилоидоза (наследствена транстиретинова и моноклонална), първичен синдром на Sjögren, болест на Fabry, сензитивността на използваните методи за диагнозата е била: LEP (лазерни евокирани потенциали) – променени при 79% от болните с най-малко един патологично променен тест, ESC (electrochemical skin conductance) – електромеханична кожна проводимост за изследване на автономните сетивни С-нервни влакна) в 61%, WDT (праг на топлинен усет при QST – Quantitative Sensory Testing Technique) 55%, SSR в 41% и CDT (праг на усет за студено при QST) в 32%. Комбинацията от посочените тестове увеличава диагностичната сигурност (Lefaucheur J et al., 2015).

Изследване на нервна проводимост

Невропатията при TTR-FAP е аксонна, зависеща от дължината на нерва (length dependent). В началото засяга немиелинизираните и малките миелинизирани нервни влакна, медииращи усета за болка и температура, причиняващи сетивни нарушения. Като класика оплакванията започват от долните крайници (Conceição I et al., 2015).

Според по-стари неврофизиологични източници транстиретиновата амилоидна полиневропатия е непрекъснат процес на денервация и реинервация, свързан с постепенно забавяне скоростите на провеждане по двигателни и сетивни нерви, с липса на проводни блокове, с допълнително засягане на проксималните мускули и нервните коренчета в резултат на отгалагане на амилоид по лептоменингеалните съдове, пиа-арахноидните мембрани, артериите и артериолите в субарахноидното пространство. Последните са потвърдени на аутопсионни серии (по Montagna P et al., 1996).

По нови данни нервната проводимост при изследване на n.tibialis, n.medianus и n.suralis се описва като аксонна невропатия, но с елементи на демиелинизация поради удължаване на дисталната латенция (Koike H et al., 2008). Интересното в това проучване е, че болните са били с мутация Val30Met от неендемични райони, разделени на две групи. Авторите намират, че при болните с по-ранно начало, прогресията на невропатията се наблюдава при напредване на заболяването, докато при тези с по-късно начало прогресията се наблюдава още в ранните фази на заболяването.

При изследване на болни с мутация Val30Met от ендемични райони в Япония, електрофизиологичните параметри корелират с клиничния стадий на заболяването и продължителността на полиневропатията. Нарушение на нервната проводимост в краката и ръцете се наблюдава дори в случаите, когато болните съобщават за минимални оплаквания от краката. Приема се, че сетивният потенциал изчезва по-бързо от

двигателния (при изследване на улнарните и тибиалните нерви). Двигателният потенциал от краката спада в рамките на първите две години от началото на заболяването и изчезва напълно в рамките на десет години. Намира се линейна зависимост между продължителността на заболяването с влошаването на изследваните параметри на съответните нерви (двигателен отговор от m.abductor digiti minimi, двигателна и сетивна скорост от n.ulnaris, DL от n.ulnaris и n.tibialis) (Kodaira M et al., 2011). За отчитане прогресията на невропатията при транстиретиновата амилоидна полиневропатия като най-чувствителен параметър се приема моторният потенциал.

При невропатиите изследването на нервната проводимост е стандартен метод за диагноза. Конвенционалното изследване на проводимостите по периферните нерви дава информация за големите миелинизирани влакна, но е нечувствителен метод при засягане на малките миелинизирани влакна. Известно е, че транстиретиновата амилоидна полиневропатия е невропатия на немиелинизираните и малките миелинизирани нервни влакна (Said G et al., 1984). В ранните стадии на заболяването клиничната диагноза е трудна, особено при липса на фамилност, а при наличие само на сетивни нарушения те се влияят от субективния фактор (Lefaucheur J et al., 2013). За асимпотамните носители изследването е с нормални параметри, но с променени параметри на СКО. Показателни при носителите са изследвания за малките нервни влакна като: QST с определяне на прага за топло и студено, лазерни евокирани потенциали с определяне на N2-P2 амплитудата и N2 латенцията, SSR с определяне на амплитудата връх до връх (peak-to-peak) и определяне след електрическа стимулация на латенцията на тригеминалния нерв, стимулиран във фоса супраорбиталис, определяне на сърдечна честота (heart rate) и вариациите на R-R интервала (RRIV) в покой и дълбоко вдишване. Мутацията не влияе на параметрите от изследването за нервна проводимост, но някои показатели се влошават с възрастта: амплитуда на сетивен отговор от н. медианус, сетивна скорост на провеждане от н.медианус, RRIV, амплитуда на сетивен отговор от n.peroneus и n.suralis, прагът за студено и амплитудата от лазерните евокирани потенциали от ходилото (Lefaucheur J et al., 2013). Малък брой болни са имали карпал-тунел синдром.

В някои изследвания за нервна проводимост (Kana T et al., 2010) е липсвал моторен и сетивен отговор от n.medianus при запазен от улнарисите, липсвал е и отговор от n.suralis.

При изследване на нервната проводимост са характерни различни промени при всички болни и за повечето показатели на изследваните нерви (сетивните на n.medianus, n.ulnaris и n.suralis и моторните на n.medianus, n.ulnaris и n.tibialis): двигателна скорост на провеждане по n.medianus и n.ulnaris, удължени дистални латенции на n.medianus, n.ulnaris и n.tibialis в различен процент (Koike H et al., 2011). Промени в дисталните латенции и скоростите, заедно с намаление на амплитудите на двигателните отговори, са описвани и в предходни наблюдения (Koike H et al., 2008). Към момента на диагнозата намалението на амплитудите на двигателните и сетивните отговори на нервите от долните крайници е по-изразено (Koike H et al., 2012). Сходни промени наблюдаваме в първото проведено електрофизиологично изследване и при нашите болни, изследвани към момента на диагностициране. Други автори също подчертават наличието на белези на

демиелинизация с изключение на местата, където може да има компресия, като тази находка е по-честа при непортугалския фенотип (Mariani L-L et al., 2015).

Други автори също описват при болни със смесен клиничен фенотип такива промени при изследване на n.peroneus, n.tibialis, n.suralis, сетивен n.radialis, моторни и сетивни n.medianus и n.ulnaris: намалена скорост на провеждане и удължена дистална латенция за всички изследвани нерви. При изследваните 15 болни само при двама не е имало клинична изява на карпал-тунел синдром, при останалите същият клинично е бил налице – при четирима в умерена степен, в останалите тежко изразен. Подчертава се комбинацията на удължената дистална моторна латенция на медианусите с аксонните белези на полиневропатията (Luigetti M et al., 2013). Възможното обяснение е нарушаване на миелиновата обвивка от амилоида, свързано със сегментна демиелинизация (Plante-Bordeneuve V et al., 2007). Други автори подчертават значително намалената сетивна скорост по n.suralis при болните (Escolano-Lozano F et al., 2018).

Значение се отдава на промените при карпал-тунел синдром (Koike H et al., Amyloid, 2009): дисталната латенция за n.medianus и n.ulnaris е била сигнификантно удължена спрямо контроли. Съответно за същите нерви е била сигнификантно намалена амплитудата на двигателните им отговори спрямо тези на контролите. Скоростта на провеждане по сетивните влакна на n.medianus и n.ulnaris е била леко до умерено намалена в сравнение с контролите. Периферните нерви на краката – n.suralis и n.tibialis, са били по-тежко увредени и акционен потенциал често не е бил отвеждан. В почти половината от случаите не е бил отведен сетивен отговор от n.ulnaris и n.medianus. В много малък процент не е бил получаван двигателен отговор от n.medianus и n.ulnaris. Скоростта на провеждане и дисталната латенция по n.tibialis са били почти равни с тези при контролите. Авторите приемат, че промените по n.ulnaris и n.medianus са изразени в еднаква степен, т.к. и двата се засягат в точки на възможна компресия в областта на китката: карпалния канал за n.medianus и канала на Guyon за n.ulnaris.

Интересна находка е, че същите автори са наблюдавали електрофизиологични разлики при изследване на болни с мутация Val30Met с ранно начало (от ендемични фокуси) и при тези с късно начало (от неендемични фокуси) при изследване на медианус, n.suralis и n.tibialis. Според тях степента на промените между n.ulnaris и n.medianus може съществено да се различава при двете групи.

Повечето от находките са много сходни с промените в същите нерви като представените зависимости и в нашите болни към момента на диагнозата: дисталната латенция за двигателния отговор от n. ulnaris рядко е над 4,2-4,5 ms, докато за n.medianus стойности над посочените са много често явление (Приложение 21, стр. 321). Сетивните отговори по-често не се отвеждат в сравнение с двигателните, особено от долните крайници. При нашите болни обаче промените в параметрите на медиануса са по-изразени.

ОПРЕДЕЛЯНЕ ПЛЪТНОСТТА НА НЕРВНИТЕ ВЛАКНА (INTRAEPIDERMAL NERVE FIBER DENSITY – IENF)

Според някой автори (Karlsson P et al. 2014) клиничното изследване, изследването на нервната проводимост като метод за диагноза на дебелите миелинизи-

рани влакна (large nerve fibres), но и количественото изследване на сетивността (quantitative sensory testing) не са достатъчно чувствителни методи за диагноза на невропатията на тънките влакна (small nerve fibres). За диагноза на невропатията на тънките влакна авторите смятат като много чувствителен метод определяне плътността на нервните влакна в 3 мм пънче кожна биопсия от дисталните отдели на краката. Възможно е определянето на дължината на засегнатите нервни влакна и количествено определяне на инервацията на потните жлези с откриване на морфологични промени, като оток на аксона. Описаните могат да бъдат допълнителни параметри, свързани със симптомите на заболяването.

СЕРУМНИ НИВА НА ТРАНСТИРЕТИНА И ОБЩА СЕРОЛОГИЯ

В литературата има няколко проучвания върху серумните нива на транстиретина. Логично е при болните серумните нива да са намалени, в сравнение с контроли. Такива наблюдения има при португалски и японски болни (Saraiva M et al., 1983; Benson M, Dwulet F, 1983; Connors L et al., 1984). Намаление на серумните нива на транстиретина се отчита и при асимптомните носители. Намалението на серумното ниво се отчита не само при Val30Met, но също и в други популации с други мутации (Buxbaum J et al., 2010). Според авторите намалението на транстиретиновите серумни нива се наблюдава при асимптомни носители и болни, като намалението между двете групи няма сигнификантна разлика. С развитието на заболяването нивото намалява още повече.

Характерна находка при болните с транстиретинова амилоидоза е хипоалбуминемията, обикновено в хода на прогресията на заболяването. Това се наблюдава често при нашите болни, независимо от мутацията. Наблюдава се и хипопротеинемия в сравнение със здрави контроли. С напредването на заболяването албуминът се окислява, нивото му намалява за сметка на увеличаване нивото на окисления албумин. Албуминът има антиоксидантна активност, която потиска образуването на амилоид при „дивия тип" и при болни с Val30Met in vitro. Загубата на функция на албумина води до ускорено натрупване на транстиретинови отлагания in vivo (Kugimiya T et al., 2011).

ЛИКВОРНИ ПРОМЕНИ

При болни с транстиретинова амилоидоза могат да се наблюдават промени в цереброспиналната течност. Макар и малко, в литературата се описват такива случаи. Промените в ликвора са важни от диференциална гледна точка за избягване на грешната диагноза хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. По правило мутациите не играят роля за промените. Изследвани са предимно ретроспективно болни основно с мутация Val30Met като най-често срещаната, но също и с Phe64Leu. Във всички случаи клинично е била налице сензомоторна полиневропатия. Промените, намирани от различните автори, варират според броя на болните и общата интерпретация. В серия от 17 болни (Cappellari M et al., 2011) с време от началото до точната диагноза 3,3 години, се описват леко повишен ликворен белтък и демиелинизационни промени в нервната проводимост, насочващи към хронична възпалителна полиневропатия. Въпреки полиневропатията и симптомите от засягане на други органи и системи, характерни за TTR-FAP, заблуждаващи находки при тези болни са били доминиращите двигателни изяви в невропатията (налагащо диференциална диагноза

с болест на двигателния неврон), положителна серология за хепатит С вирус (HCV) и негативна за амилоид-аспирационна биопсия от подкожна мастна тъкан в коремната област и високата начална възраст или липсата на фамилност при отделни случаи. Втора биопсия от суралния нерв е била положителна при повечето от болните, но не при всичките. И други автори (Koike H et al., 2011) съобщават за леко изразени промени в цереброспиналната течност при TTR-FAP болни с прояви на относително леко засягане и на други органи, като типичната за амилоидоза кардиомиопатия. При част от тези болни ликворните промени са били съчетани с електрофизиологични промени от нервната проводимост на периферните нерви, интерпретирани като израз на хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия.

В изследвания се подчертава големият брой случаи с увеличен ликворен белтък (хиперпротеинрахия) – 71% при непортугалски болни (Mariani L-L et al., 2015), с различни мутации, включително Val30Met с късно начало. Увеличението на общия ликворен белтък (от 0,210 до 1,480 g/l) се установява и от други автори, без увеличен брой клетки (Koike H et al., 2012).

Има и случаи на транстиретинова амилоидоза (Gly53Ala) с умерено повишен общ белтък – 0,580 g/l (Ikeda K et al., 1998), много висок общ белтък в ликвора (7.23 g/l) (Douglass C et al., 2007) и изключително висока концентрация от 22,0 g/l (Pelo E et al., 2002). При последния случай е имало и повишен албуминов индекс (албумин в ликвор към албумин в серум).

Промените в ликвора не се изчерпват само с повишен общ белтък, а и с нарушена кръвно-мозъчна бариера и кръвно-ликворна бариера. При изследване на болни с лептоменингеална транстиретинова амилоидоза при Tyr114Cys мутацията (Nakamura M et al., 2005) се установява повишен албуминов концентрационен квотиент ликвор/серум. Хистопатологично са отчетени изразени амилоидни отлагания в лептоменингите, съдовете и паренхима на гръбначния и главния мозък, което според авторите е причина за нарушената кръвно-ликворна и кръвно-мозъчна бариера. Като израз на отлагане на амилоид в нервната система се приема и повишената концентрация на транстиретина в ликвора (Saraiva M et al., 1985). Авторите изказват хипотезата за предиктивната предклинична роля на плазмения транстиретин за развитие на заболяването. Неговото значение обаче зависи значително от свойството му да се променя при различни други състояния.

ЛЕЧЕНИЕ (ОПЕРАТИВНО И НЕОПЕРАТИВНО)

Транстиретинът се произвежда в черния дроб и поради това първото прилагано лечение в световен мащаб е ортотопичната чернодробна трансплантация в ранен стадий на заболяването (Rapezzi C et al., 2006), с най-добър ефект (спрямо преживяемостта) при болните с Val30Met (Benson M, Kincaid J, 2007). Идеята на трансплантацията, проведена за първи път през 1990 г., е, че замяната на черния дроб на болния с произвеждащ нормален транстиретин намалява нивата на мутантния протеин, отстранява източника, произвеждащ мутантния белтък, съответно прекурсора на амилоида (Holmgren G et al., 1991; Wilczek H et al., 2011). Целта на трансплантацията е главно стабилизиране на състоянието. До момента не е ясно дали след трансплантацията натрупаният TTR амилоид може да бъде

отстранен/изчистен. По правило чернодробната трансплантация трябва да се осъществява в ранните стадии на заболяването (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011). „Домино“ ефект, изразен с развитие на амилоидна полиневропатия, се наблюдава в реципиента поне след петата година (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011). Според други автори 1-7 години след трансплантацията се развива отново натрупване на амилоид в черния дроб и други органи (Sousa M et al., 2004). Поради непълната пенетрантност на заболяването не се препоръчва на асимптомни носители (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

Чернодробната трансплантация намалява драстично нивото на мутантния транстиретин в кръвта и намалява прогресията на невропатията, но не предотвратява сърдечното засягане, което се наблюдава в 80% от случаите на транстиретинова амилоидна полиневропатия. Наблюденията показват, че чернодробната трансплантация има ефект върху полиневропатията, но не може да спре прогресията на кардиомиопатията (Dubrey S et al., 1997; Hörnsten, R et al., 2004; Okamoto S et al., 2011; Stangou A et al., 1998; Luëttmann R et al., 2010) и продължава натрупването на амилоид (Liepnieks J, Benson M, 2007), а в някои случаи може да прогресира и невропатията (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011). Сърдечните и очните амилоидни отлагания и според други автори прогресират въпреки трансплантацията (Dubrey S et al., 1997; Hörsen R et al., 2004; Okamoto S et al., 2011; Stangou A et al. 1998; Luëtman R et al., 2010; Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013).

Чернодробната трансплантация е най-подходяща за болни с мутация Val30Met с ранно начало. Преживяемостта на трансплантираните болни е по-висока от тази на болни без чернодробна трансплантация (Adams D et al., 2014).

Комбинирана трансплантация – чернодробна и сърдечна, са провеждани сравнително рядко и са малко на брой. При някои пациенти е осъществена едновременна трансплантация на черен дроб и сърце с добър ефект (Kpodonu J et al., 2005). Според някои автори (Rapezzi C et al., 2006) при мутацията Glu89Gln (установена и при нашите болни) трябва да се обсъжда комбинирана сърдечна и чернодробна трансплантация. Има няколко случаи на комбинирана трансплантация при болни с мутация Glu89Gln в центъра за трансплантации в гр. Болоня (Nardo B et al., 2004; Grazi G et al., 2003). Заради амилоидната кардиомиопатия оперативният риск при тези болни с последвалите усложнения и влошаване на екстрахепаталните и екстрасърдечните симптоми е висок в случай на трансплантация в напредналите стадии на заболяването. Заради тежкото сърдечно засягане болните с тази мутация не са подходящи за чернодробна трансплантация.

Целта на навлизащото неоперативното лечение е използване на средства, инхибиращи амилоидогенезата на различни етапи (Gupta S et al., 2007), и на такива, стабилизиращи тетрамера на транстиретина (Diflunisal, Doxycyclin) (Hammarström P et al., 2003). Описват се и други подходи (генетични, биохимични) за лечение, някои в опитен стадий (Shukuro A, Yukio A, 2010) Опитва се използването на препарати, разработени на основата на Т4 молекулата, т.к. е известно, че Т4 стабилизира молекулата на транстиретина (Shukuro A, Yukio A, 2010). На този механизъм е създаден единственият, регистриран през 2010 г. и одобрен от Европейската медицинска агенция през ноември 2011 г. в Европа и в световната практика препарат за лечение – Tafamidis (N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-ammonium;2-(3,5-dichloro-

phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate). Производител в началото е FoldRx Pharmaceuticals, Inc., 100 Acorn Park Drive, Cambridge, MA 02140, Phone: 617-252-5524, Cell: 617-515-0853, Fax: 617-252-5501), впоследствие Pfizer Phm. Препаратът се захваща за залавните места на щитовидните хормони и по този начин стабилизира тетрамера. С този механизъм на действие той е алтернатива на използваната досега чернодробна трансплантация (orthotopic liver transplantation – OLT) като метод на лечение. Последната не се изключва напълно и се обсъжда също като възможност за лечение на болните при определени показания. Тафамидис е медикамент, който спира или забавя развитието на полиневропатията и в момента се провеждат клинични проучвания за ефекта върху кардиомиопатията (Coelho T et al., 2012). Показан е за болни в първи стадий – болните се движат/ходят без помощ на помощно средство (Приложение 1, стр. 307).

Все още в различни фази на клинични проучвания са други терапевтични подходи: други кинетични стабилизатори като Diflunisal и Fx-1006A, имунна терапия, antisense олигонуклеотиди, ендоверижни олигонуклеотиди (Sekijima Y et al., 2008; Adams D et al., 2014), small interfering RNA (siRNA), антителна терапия срещу неправилно нагънатия TTR протеин in vivo (Shukuro A, Yukio A, 2010), анти-TTR антитяло, свързващо се специфично с амилоидните фибри (Sekijima Y, 2015), Anti-SAP Monoclonal Antibodies (hu-SAPMab) (Adams D, 2014). Комбинация от Doxycycline, имащ способност на „счупва" амилоидните фибрили in vitro и tauroursodeoxycholic acid (TUDCA), която има антиапоптично и антиоксидантно действие, позволява елиминирането на амилоидните отлагания в повечето случаи при трансгенни мишки (Adams D, 2012).

Tafamidis е регистриран като медикамент за лечение на транстиретиновата амилоидна полиневропатия, но не и за кардиомиопатия. В Обединеното кралство Tafamidis не е разрешен поради смесения фенотип на болните. В САЩ също не е разрешен, поради изключително сърдечния фенотип сред афроамериканското население на страната, носещо мутацията Val122Ile, причиняваща TTR-FAC. Същата мутация се среща и сред афрофренското население, но във Франция този препарат е регистриран и се използва.

РНК терапията с Patisiran (Onpatro) на компанията Alnylam и Inotersen (Tegsedi) на компанията Ionis (бившата ISIS) са одобрени от EMA и FDA от началото на август 2018 г. В момента се въвежда и използва в някои страни (Обединеното кралство) RNA – RNA-интерфериращa терапия, определяна още като „silent".

ГЕНЕТИЧНИ И ФАМИЛНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

ВЪВЕДЕНИЕ

В световната литература за наименование на това заболяване се използват най-често имена, производни от латинското наименование – *Amyotrophic Lateral Sclerosis – ALS, или Motor Neuron Disease – MND* (болест на двигателния неврон), Charcot's disease. В други страни се ползват и други наименования като: *Амиотрофический боковой склероз* за Русия, *La maladie de Sharcot* (Jean-Martin Charcot) за Франция, поради първото патологоанатомично описание на заболяването, описано от него през 1869 година, *Malattia de Sharko* в Италия и *Lou Gehrig* в САЩ, *Amyotrophe Lateral Sklerose* в Германия.

В българската литература се използват няколко наименования на заболяването: амиотрофична латерална склероза (Amyotrophic Lateral Sclerosis – ALS), латерална амиотрофична склероза (АЛС) и при определени случаи и все по-често от психологична гледна точка за щадене психиката на болния – болест на двигателния неврон (Motor Neuron Disease – MND). Представлява дегенеративно заболяване на нервната система с две големи групи: 1. Спорадични форми, при които не се откриват фамилност и ясен генетичен дефект. 2. Фамилни форми. При тях са налице повече от един родственик в едно семейство, но без установен генетичен дефект. Според различните автори той варира от 15% (Siddique T, Hentati A, 1995; Price D et al., 1998), 15-25% (Siklos L et al., 1998), 20% (Shaw P, 1999; Bajaj N et al., 1998; Han-Xiang D, 2000; Talbot K, 2002; Lutz-Bucher B et al., 1999; Thompson C, Swash M, 2001; Rowland L et al., 2001). Yasushi T et al., 2001, съобщават 25% и смятат, че автозомно-доминантен тип на унаследяване има в 5-10% от случаите.

Според посочените автори (Renton A et al., 2014; Robberecht W et al., 2013; по Gerson C et al., 2016), SOD1 мутациите дават 20% от фамилните случаи на АЛС и 1% от спорадичните, а според Rosen D et al., 1993 те са 2%. Тези данни, разбира се, нямат предвид високия брой други гени, установени през последните години, при клиничен фенотип на АЛС.

До момента генните дефекти, свързани с клиничен фенотип на АЛС, са 126, като тук се включват разнообразни дефекти, според online генетичната база данни (www.alsod.iop.kcl.ac.uk/). В тази база данни са подадени мутациите и клиничният фенотип на нашите болни с доказан генетичен дефект и най-вече тези с мутация в SOD1 гена.

Като цяло наличните в генетичната база данни дефекти са следните типове (www.alsod.iop.kcl.ac.uk/):

Мутации:

1. Точкови – когато се променя само 1 нуклеотид и те биват:

– missense (заменя се една аминокиселина с друга)

– nonsense (води до получаване на стоп кодон)

– splice-site (повлиява сплайсинга)

2. Делеции/дупликации (водят до отпадане или добавяне на 1 или повече нуклеотиди, ако броят на засегнатите нуклеотиди не е кратен на 3, водят до frameshift (нарушава се рамката на четене на гена).

3. Микросателитна хексануклеотидна експанзия (C9orf72)

Клинично спорадичните случаи са неразличими от фамилните (Kinsley L 2001).

Според по-нови данни (Turner M et al. 2016) спорадичните форми са приблизително 90-95%, фамилните 5-10% (Kaur S et al., 2016; Yamashita S, Ando Y, 2015). Други автори също дават сходни проценти, като посочват, че генетична основа имат ~ 70% от фамилните и ~ 10% от спорадичните форми на АЛС (Karin N et al., 2017), както и 10% фамилни срещу 90% спорадични (по Fifita J et al., 2017), като мутациите в гените SOD1, TARDBP – TAR DNA binding protein, FUS – fused in sarcoma, CCNE, C9orf72 – GGGGCC хексануклеотидна експанзия, са около 60% от фамилните и 10% от спорадичните форми на АЛС. При около 10% от хората са налице данни за положителна фамилност за АЛС или друго невродегенеративно страдание, включително фронтотемпорална деменция (Morgan S, Orrell R, 2016), като най-често засегнатите гени при АЛС са C9orf72, SOD1, TARDBP и FUS.

Най-честите генетични дефекти са тези в SOD1 (20%) и C9orf72 (45%) хексануклеотидната експанзия (Brown RH, Al-Chalabi A, 2017).

Други чести генетични дефекти са в гените за TDP-43 и FUS. Търсенето на генетични форми на АЛС в последните години се увеличава изключително бързо и се дължи на прилагането на пълното екзомно секвениране („Whole exome sequencing”/ Biogen ALS Sequencing Consortium) (http://alsod.iop.kcl.ac.uk/), което идентифицира нови гени, свързани с АЛС фенотип, какъвто е генетичният дефект в гена за TBK1 (TANK binding kinase 1) (Ciruli et al., 2015).

Генетичните форми са изключително хетерогенни според гена, който е засегнат, видовете дефекти и засягането на азотния или въглеродния край на аминокиселинната верига. Генетичната хетерогенност е свързана и с клиничните фенотипи. Отделните засегнати гени контролират различни базови звена от обмяната на клетката и основно се разделят на гени, повлияващи белтъчната хомеостаза: valosin-containing protein – VCP, proteins optineurin – OPTN, tank-binding kinase 1 – TBK1, sequestosome 1 – SQSTM1/p62), гени, повлияващи РНК хомеостазата и трафика в клетката (TDP-43), гена за C9orf72 (повлияващ ендозомалния мембранен трафик и автофагията) и цитоскелетната динамика (dynactin 1 – DCTN1, PFN1, tubolin 4A – TUBA4a) (Brown R, Al-Chalabi A, 2017).

АЛС с мутации в SOD1 се описват като ALS1. ALS с друго число или означение отговарят на свързаност с друг ген (ALS2: Alsin, ALS4: Senataxin (SETX), ALS10: TAR DNA-binding protein (TDP-43), ALS13: ataxin 2 (ATXN2), ALS-FTD1: chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72), TANK-binding kinase 1 (TBK1) т.н.). Посочените гени са разположени на различни хромозоми. Клиничната картина на АЛС в резултат на много различни гени са в насока на клиничната хетерогенност на заболяването.

Гените, причиняващи фенотип на АЛС (Ajroud-Driss S, Siddique T, 2015), с техните локуси, функции и начин на унаследяване, са:

Гени, причинно-следствено свързани с АЛС (Ajroud-Driss S, Siddique T, 2015)

Gene	Locus	Function	Phenotype
SODl	21q22	Superoxide metabolism	AD-ALS/ALS1
TARDBP	1p36	RNA metabolism	AD-ALS/ALS10, ALS-FTD
FUS	16p11	RNA metabolism	AD-ALS/ALS6, ALS-FTD
OPTN	10p13	Many functions including membrane and vesicular trafficking	AD & AR-ALS/ALS12
VCP	9p13	Ubiquitinated protein trafficking Autophagosome maturation	AD-ALS/ALS14, ALS-FTD, IBMPFD
SQSTM1	5q35	Protein degradation	AD-ALS, ALS-FTD, Paget's disease of bone
UBQLN2	Xp11	Protein degradation	X-linked adult and juvenile ALS/ALS15, ALS-Dementia
C9orf72	9p21	Unkown	AD & sporadic-ALS/ALS-FTD
PFN1	17p13	Actin polymerization	AD-ALS

IBMPFD – Inclusion body myopathy with early-onset paget disease and frontotemporal dementia

Други гени, водещи до фенотип на АЛС или подобен на АЛС (Ajroud-Driss S, Siddique T, 2015), са:

Gene	Locus	Function	Phenotype
ALSIN	2q33	Vesicle trafficking	AR-Juvenile ALS/ALS2/PLS, infantile onset spastic paraplegia
SETX	9q34	RNA/DNA helicase	AD-juvenile ALS/ALS4 AR-ataxia with oculomotor apraxia
VAPB	20q13	Vesicle trafficking	AD-ALS/ALS8, AD-distal SMA
DCTN1	2p13	Axonal transport	AD-ALS, PMA
ANG	14q11	Hypoxia responsive ribonuclease	AD-ALS/ALS9
CHMP2B	3p11	Vesicle trafficking	AD-ALS, ALS-FTD
FIG4	6q21	Vesicle trafficking	AD-ALS/ALS11, PLS, CMT4J
DAO	12q24.11	Unknown	AD-ALS
ATXN2	12q24.12	Unknown	AD-ALS/ALS13, SCA2
hnRNPA2Bl	7p15	RNA metabolism	AD-ALS, multisystem proteinopathy
hnRNPA2A1	12q13	RNA metabolism	AD-ALS, multisystem proteinopathy

Една нова и доста по-пълна класификация е представена от Morgan S и Orrell R, 2016. Тя дава по-пълна представа за механизмите, в които различните генетични дефекти са замесени в патогенезата на заболяването. Някои от тях са много редки или връзката с клиничен фенотип на АЛС е предполагаема.

RNA metabolism
C9orf72
TARDBP
FUS
hnRNPA1
hnRNPA2B1
SETX
TAF15
ANG
Antioxidant
SOD1
Cellular transport
ALS2
VAPB
Protein metabolism
SQSTM1
VCP
UBQLN2
OPTN
Axonal outgrowth
PFN1
Glutamatergic signalling
DAO
Genes that appear to modify ALS risk or progression
RNA metabolism
ATXN2
Cytoskeletal protein
NEFH
Protein metabolism
GRN
Angiogenesis
VEGF
Neurotransmission
UNC13A

Най-често засегнатите гени причиняващи ALS могат да се сведат до следните няколко, според (Ragagnin M et al., 2019), свързани със съответните механизми на действие.

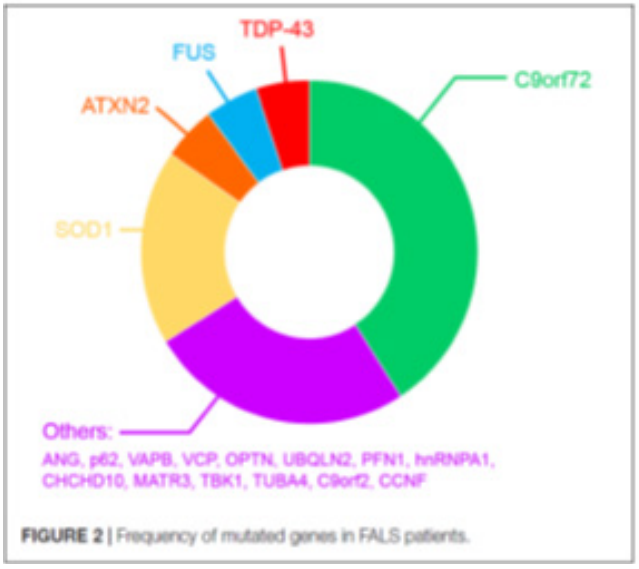


FIGURE 2 | Frequency of mutated genes in FALS patients.

През последните години се увеличава броят на случаите на предлагано генетично тестване при болни с фамилни и спорадични форми на АЛС. Това важи особено за C9orf72 експанзията под формата на т.нар. единично генно секвениране/single-gene sequencing, широко панелно мултигенно секвениране/large multigene sequencing panels и екзомно секвениране/exome sequencing (Karin N et al., 2017). За момента няма

единно прието становище или ръководство за поведение при генетично тестване за носителство при АЛС.

Други автори застъпват по-широкото прилагане на генетично тестване, но при наличието на фамилност в три поколения и неврологични прояви при други родственици. Към генетичното тестване се отнасят: изследване за отделни гени и мултигенно тестване на сибсите на индексния пациент и негови родственици, включително при автономно-рецесивните форми, пренатално и преимплантационно тестване. Същите се последват от генетично консултиране. При тестване на индивиди под 18 години е необходимо да се спазват приетите съответни международни и национални етични документално приети норми (Kinsley L et al., 2001).

НАСЛЕДСТВЕНИ И ФАМИЛНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА, ОПИСАНИ В БЪЛГАРСКАТА ЛИТЕРАТУРА

В българската литература първите фамилни случаи са описани от проф. Иван Георгиев (Георгиев И, 1963). Клинично са изброени шест фамилни случая, по-подробно три от тях и без данни за района на произход на всяко едно от тях. По представените имена и инициали, тези случаи не съвпадат с установените впоследствие. За съжаление, в устен разговор с проф. Иван Георгиев през 2004 година той обясни, че писмените данни за тези семейства за загубени.

При първото семейство заболяването се проследява в три поколения, съответно: дядо, двамата му синове и един от внуците му. Болните са живеели в различни, отдалечени едно от друго селища. При първия заболял (един от братята), началото е на 59-годишна възраст от горните крайници – мускулна слабост първо в дясната, след няколко месеца и в лявата ръка. Преживяемостта е две години и три месеца. Неговият баща заболял на същата възраст, но с началото от краката – първо левия. Втория брат развива заболяването на 43-годишна възраст с мускулна слабост в десен крак, по-късно и в ляв крак и двете ръце. Преживяемостта е пет години от първите симптоми. При сина на първия заболял брат началото е на 19-годишна възраст със слабост в краката и засягане на ръцете година по-късно. Преживяемостта е две години от първите симптоми. При всеки един от болните началото е от краката.

При този случай се подчертава наличната антиципация, съответно: начало в трите поколения на 60, 40 и 20 години, кратка преживяемост и доминиране в клиничната картина на увредата на периферния двигателен неврон, като при един от засегнатите формата е била хемиплегична, т.е. едновременно засягане на ръка и крак от едната страна. Подобно подмладяване на началната възраст е резултат на добре известния ефект на антиципация и се наблюдава и при описаните в разработката няколко фамилни случаи.

При второто семейство засегнати са майка и дъщеря. Началото при дъщерята е на 35 години от дясната ръка с последващо засягане на ствола, при майката началото е на 60 години първо от лява ръка. Не е уточнено в коя от двете заболяването е развито първо, но различната възраст на начало също е израз на антиципация. Преживяемостта при майката е над три години, при дъщерята над една година, но точно колко е при всяка една от тях, не е посочено. Този случай прилича много на един от случаите на АЛС в майка и дъщеря, описан подробно и свързван с C9orf72G4C2 хексануклеотидната експанзията.

Третото семейство се състои от брат и сестра. Братът е с мюсюлманско име, но няма данни за действителния етнос на болния. Началото е от десните крайници, т.е. като хемиплегична форма. Възрастта на началото не е спомената, но към датата на диагнозата болният е бил на 54 години. Преживяемостта не е спомената. Негова сестра, заболяла първа на 60-годишна възраст, е страдала от сходни прояви, починала две-три години след началото.

Видно от описанието на тези семейства, фамилната анамнеза за сходни клинични прояви у родственик от същото или предходното поколение при липса на клиничен преглед при тях също е важна, за да се приеме такъв случай като фамилен.

По-нови данни в българската литература се отнасят за съчетанията на генетично верифицирани норми на АЛС с фронтотемпорална деменция (Мехрабиан-Спасова Ш, 2016, стр. 46-47, 58, 59-60, 60-61, 140, 141-142, 209-211, 225, 229). Заболяването е с разнообразни клинични варианти, но с водещ дементен синдром и се причинява от гени, някои от които са съчетани с увреда на двигателния неврон и по-специално TDP43, C9orf72 експанзията, FUS TARDBP, VCP, SQSTM1, SIGMAR1. За мутациите в SOD1 съчетанията на АЛС с фронтотемпорална деменция са по изключение. Изследваната от автора българска кохорта с C9orf72 експанзия показва доста голяма клинична хетерогенност: от АЛС до чиста фронтотемпорална деменция, съчетани форми или други невродегенеративни заболявания. Отделно фронтотемпоралните форми имат вариращa психология – от когнитивни промени до поведенчески фенотип. Подчертават и се фенотипните разлики в рамките на едно и също семейство. Това фенотипно разнообразие напълно оправдава използваното от автора определение за C9orf72 като „всепризнат клиничен хамелеон”. По правило положителната фамилност за АЛС или фронтотемпорална деменция, или друго невродегенеративно заболяване води до по-висока вероятност от верифициране на C9orf72. Интересено е, че от изследването на болни и носители са установени различен брой повторения, като при носителите не се наблюдава междинен или патологичен брой. Разликите в броя на болни и носители предполага, че броят на повторенията при болни и тяхното потомство може да бъде различен, патогенен или непатогенен.

В по-стари литературни източници се приемаше, че фамилните форми имат начало предимно от долните крайници. В действителност спорадичните и фамилните форми клинично не могат да бъдат разграничени, а и само по клиничния фенотип не може да бъде предвиден генетичният дефект. Предвид наличието в българската популация на генетични форми на ALS, дължащи се на SOD1 и хексануклеотидната експанзия, както и сходните клинични прояви между описаните тук случаи и ДНК верифицираните впоследствие, може само да се предполага, че тези случаи са имали мутации в някои от тези гени.

Всички фамилии представляват интерес за развитие на АЛС в следващите поколения.

КЛИНИЧНА КАРТИНА И ДИАГНОЗА

В първото подробно описание – клинично, патофизиологично и в аутопсионни серии, на заболяването от Jean-Martin Charcot заедно с Joffroy на болни, проведено в периода 1865-1869 г. (Kumar D et al., 2011), АЛС се отделя и разграничава като отделно заболяване (Jay V, 200). Тогава е дадено класическото описание на заболяването като

болест на двигателната система, характеризираща се с дегенерация на предноroговите неврони и двустранно засягане на двигателните пътища в гръбначния мозък.

Клиничната диагноза, независимо от формата – спорадична или фамилна/генетична, се изгражда на основата на приетите 1993 El Escorial критерии, последвани от ревизираните El Escorial критерии (Brooks B et al., 2000; Ludolph A et al., 2015). За диагноза се използват още Awaji (Airlie house) критериите (Costa J et al., 2012) и критериите Awaji-shima (Finsterer J et al., 2013). EFNS също има ръководство за диагностика на АЛС (Andersen P et al.).

Диагнозата, класификацията на отделните ALS форми, генетичните дефекти и диференциалната диагноза са описани добре и от други автори (Kinsley L et al., 2001).

ПАТОГЕНЕЗА НА SOD1 МУТАЦИИТЕ

SOD1 е малък хомодимерен ензим, съставен от 153 аминокиселинни остатъка. Кодиращият го ген е разположен на хромозома 21q22.1. Цитоплазмената SOD1 изпълнява ролята на мощен ензимен антиоксидант, защитаващ клетката от свободни радикали. Мутациите в гена водят до различни клинични варианти на наследствена АЛС. Ензимът съдържа цинкови и медни йони, които директно участват в деактивацията на свободните радикали. Като най-зловредни се приемат мутациите Asp90Ala, Ala4Val и G93Ala.

Точният механизъм на SOD1 мутациите не е напълно изяснен. Приема се, че в резултат на мутациите мутантният протеин придобива токсични функции, които могат да причинят стрес на ендоплазмения ретикулум, изразяващ се в митохондриална дисфункция и разрушаване на аксоналния транспорт. Мутантен SOD1 агрегира чрез образуване на оксидативно медииран механизъм и натрупване на „див тип" SOD1 чрез кръстосано свързване на междумолекулни дисулфидни връзки. Включванията, съдържащи тези агрегати, се намират в долния двигателен неврон и са доминиращата патологична характеристика при АЛС, резултат на мутации в SOD1 при хора и в миши модели на SOD1 (Ajroud-Driss S, Siddique T, 2015).

Мутациите в гена водят до натрупване на свободни радикали с последваща деградация на ядрената и митохондриалната ДНК и неправилно нагъване на протеина (Kaur S et al., 2016).

Клинико-генетични корелации при SOD1 мутациите

Първите литературни описания за наследствена възможност на фамилната АЛС и връзката с 21 хромозома са от 1991 г. (Siddique T et al., N.Engl. J Med, 1991). Връзката е доказана за първи път през 1993 г., с установена мутация в гена за SOD1 (Rosen D et al., 1993).

В резултат на развитието на генетиката и натрупаните данни, през последните години се оформят следните типове на унаследяване при фамилните форми на АЛС и специално при SOD1 (Stewart G, Andersen P, 2004): 1. Доминантно унаследяване с висока/пълна пенетрантност – всички носители евентуално ще развият АЛС. 2. Доминантно унаследяване с намалена пенетрантност – някои носители по неясни причини няма да развият АЛС, но с 50% вероятност да предадат мутантния ген на поколението. 3. Рецесивно унаследяване – болният унаследява по един рецесивен алел от двамата незасегнати родители. Носители,

имащи само единия алел, няма да развият заболяването. 4. Двоен хетерозигот (*compound heterozygosity*) – болният е унаследил две SOD1 мутации (комбинираният им ефект причинява АЛС, всяка една от мутациите причинява АЛС). 5. *De novo mutations* – нова мутация в гена за SOD1 възниква в гонадите на един от родителите на болния (родителят не боледува).

Мутациите в SOD1 са предимно точкови, имат автозомно-донинантно, автозомно-рецесивно или Х-свързано унаследяване, но са известни и двойни хомозиготи (Kinsley L et al., 2001). До момента в гена за SOD1 има описани над 170 дефекта, но някои са много редки и причинно-следствената им връзка с АЛС фенотип е спорна (Mossevelde S et al., 2016). Най-честа е автозомно-доминантната, автозомно-рецесивната е рядка и се наблюдава в ювенилна възраст, Х-свързана форма също е рядка и с по-тежка клинична проява при мъжете (Yamashita S, Ando Y, 2015). Към датата на публикацията авторите съобщават за 185 мутации в SOD1, различни за отделните страни. Най-честата мутация едновременно при автозомно-доминантните и автозомно-рецесивните форми е Asp90Ala. Възрастта на начало се движи от 6-94 години, средна 48 години, по-тежко са увредени долните крайници, следват горните и най-рядко началото е от ствола, в клиничната картина доминира увредата на периферния двигателен неврон, което е и най-често наблюдавано при SOD1 мутациите, конгитивно засягане има рядко. В тази клинична характеристика са включени болните от няколко страни, включително и нашите семейства и болни със SOD1. Клиничните фенотипи при отделни мутации могат да са много сходни и при едни и същи мутации да са различни. Обяснението е, че отделните мутации са свързани с различна токсичност.

Други автори определят средната начална възраст при болни с мутация в гена за SOD1 на 56 години при болни без положителна фамилност и на 46 години при болни с положителна фамилност за поне един заболял (Kinsley L et al., 2001; Juneja T et al., 1997).

Според някои автори вероятността да се установи генетичен дефект при сибсите на болен със SOD1 е 10 пъти повече, както и в следващото поколение и средната начална възраст е по-ниска (Fang F et al., 2009).

Антиципацията се смята за спорна, т.к. вариабилността във възрастта на начало и преживяемостта се отдават на вътрефамилна и междуфамилна хетерогенност (Appelbaum J et al., 1992; Kinsley L, 2001).

Обикновено при фамилните форми началото е предимно от долните крайници (Mulder D et al., 1986; Siddique T, Adv Neur, 1991). Повечето от болните с мутации в гена имат преживяемост 3-5 години от момента на диагнозата (Bunton-Stasyshyn R et al., 2015), 3-5 години от първите симптоми според Yamashita S et al., 2015 или 3 години (Kinsley L, 2001), но със значителни отклонения. При някои варианти (p.Ala4Val, p.His43Arg, p.Leu84Val, p.Gly85Arg, p.Asn86Ser, и p.Gly93Ala) преживяемостта е кратка – три години, при други p.G93C, p.Asp90Ala, и p.His46Arg е по-дълга (Yamashita S, Ando Y, 2015).

Приема се, че прогресията при фамилните/генетичните форми може доста да варира и да бъде по-дълга или по-кратка от преживяемостта при спорадичните форми в зависимост от патогенния вариант (Cudkowicz M et al., 1997; Juneja T et al., 1997).

ПАТОГЕНЕЗА НА C9ORF72 – GGGGCC ХЕКСАНУКЛЕОТИДНА ЕКСПАНЗИЯ

Промяната в броя на експанзиите при този генетичен дефект също се свързва с поява на клиничната картина на АЛС и това е най-честата засега. Установява се в 39% от фамилните и в 7% от спорадичните случаи сред бялото население на Европа,

САЩ, Австралия (Majounie E et al., 2012). В руската популация експанзията в първия интрон с дължина над 40 повторения е изследвана при болни с АЛС от района на централна Русия (Москва и околните райони). Според авторите (Abramycheva N et al., 2015) се среща в 15% от фамилните и в 2,5% от спорадичните случаи, което според тях е честота, значително по-рядка в сравнение със северноамериканската и западноевропейската кавказка популация, но по-висока в сравнение с азиатски болни. В другите популации (Китай, Япония) честотата е много по-ниска. Хаплотипният анализ дава възраст на експанзията 1500 години (Majounie E et al., 2012).

C9orf72 (GGGGCC означавана още като G4C2) е базирана на късото рамо на хромозома 9p21 (т.нар. open reading frame). Състои се от 12 екзона. Установена е главно при фамилни, но и при спорадични случаи. При фамилните случаи има автозомно-доминатно унаследяване. Пенетрантността е непълна (Boeve B et al., 2012).

C9orf72 има три транскрипционни варианта според това къде е разположена: в промоторния регион – вариант 1, или в интрон 1 – вариант 2 и 3 (DeJesus-Hernandez M et al., 2011).

Експанзията играе роля в образуването на гранулации, микроглиалната функция и автофагията – процес, при който протеините и увредените органели деградират и се разграждат (Oakes J et al., 2017). Нарушението в процеса на автофагията се смята за съществен елемент в патогенезата на АЛС, доколкото се наблюдава при патология и на други гени (SOD1, OPTN, VCP, UBQLN2). Натрупването на абнормални протеинови включвания се смята за съществено при АЛС (Morimoto N et al., 2007). Експанзията увреждa и нуклеоцитоплазмения транспорт (Fifita J et al., 2017). Патогенетичният протеин-медииран механизъм на експанзията се изразява в токсично натрупване на дипептидни повторения, копирани от G4C2 експанзията (Mossevelde S et al., 2018).

Точното място, което разграничава нормалния от патогенния брой повторения, не е напълно установено. Според броя на повторенията експанзията се разделя на къса (< 80) и дълга (> 80) (Mossevelde S et al., 2017).

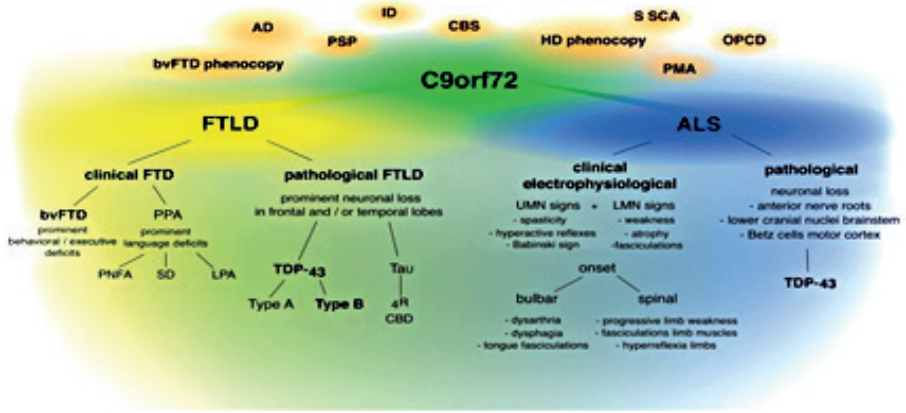
Приема се, че в здрави хора нормалният брой повторения е до 10, в редки случаи до 30 (Ducharme S et al., 2017), други автори дават норма до 20 повторения (Morgan S, Orrell R, 2016). Други приемат за максимален брой повторения при здрави контроли не повече от 23-24, при болни се наблюдават от 250 нагоре (Renton A et al., 2011; Gijselinck I et al., 2012; DeJesus-Hernandez et al., 2011). Някои автори приемат за норма не повече от 30 копия, докато при болни с АЛС може да са налице стотици копия (по Oakes J et al., 2017). Има и данни за норма до 32 (Simon-Sanchez J et al., 2012) и 35 (Ratti A et al., 2012). Автори като Buchman V et al., 2013; van Blitterswijk M et al., 2013 приемат, че броят на повторенията варира от 2 до 4000. За норма по правило се приемат по-тесни граници на експанзията (Mossevelde S et al., 2018), която при здрави индивиди се движи от 2 до 24 повторения.

При над 45 копия болестворността нараства, отделно честотата на експанзията варира в различните географски райони, като пенетрантността нараства с напредване на възрастта (по Chadi G et al., 2016).

Подробно изследване на броя на повторенията в българската популация предполага да се обсъжда патогенен брой от 40 и повече повторения (Mehrabian S et al., 2018).

Има съобщения за диагностицирани АЛС при 24-28 и фронтотемпорална деменция при 20-22 повторения, както и случаи на паркинсонова болест и есенциален тремор при 20 до 39 повторения, както и случаи на синдром на неспокойните крака (по Mossevelde S et al., 2017). Отделно C9orf72 се свързва с редица други фенотипи на невродегенеративни заболявания като: паркинсонов, атипичен паркинсонов, синдром на мултисистемна атрофия, синдром на прогресивна супрануклеарна парализа и кортикобазален синдром и церебеларна атаксия (Le Ber I et al., 2015).

Експанзията C9orf72 е установена още при болни освен с фронтотемпорална деменция с АЛС, болест на Хънтингтон, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон (Mossevelde S et al., 2018), нормотензивна хидроцефалия (Korhonen V et al., 2019) и при кортикобазална дегенерация с брой на повторенията от 17 до 20 определян като интермедиерен (Cali C et al., 2019).



(По Sara Van Mossevelde, Julie van der Zee, Marc Cruts and Christine Van Broeckhoven. Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. Current Opinion in Genetics & Development 2017, 44:117-124)

Честотата на C9orf72 експанзията в българска кохорта от 135 болни с фронтотемпорална деменция, включително болни с комплекса АЛС-фронтотемпорална деменция, е 3,7%, което е с относително ниска стойност в сравнение с други страни с индоевропейско население от Европа и САЩ. Отделно болните с АЛС-фронтотемпорална деменция са 8,5% (Mehrabian S et al., 2018).

Клинико-генетични корелации при C9orf72 – GGGGCC (G4C2) хексануклеотидната експанзия

Въпросът за клинико-генетичните корелации при G4C2, както и при много от другите мутации е открит и не напълно изяснен. В литературата няма много данни по този въпрос. Патогенните експанзии на C9orf72 са най-честата причина за фронтотемпорална деменция. При болни и носители на експанзията се наблюдава изразена клинична фенотипна хетерогенност, дължаща се на модифициращи фактори. По подобие на други заболявания с наличие на повтаряща се експанзия, и при C9orf72 големината на G4C2 се смята за най-явния кандидат, обясняващ разнообразието в експресията на заболяването (Mossevelde S et al., 2017). Логично е колкото по-голяма е експанзията, толкова заболяването, както АЛС, фронтотемпорална деменция или АЛС-фронтотемпорална деменция, да има по-ниска средна начална възраст и по-кратка преживяемост. Връзката между броя на повторенията, начална-

та възраст и процесите на метилиране в различните поколения, които са в основата на антиципацията, се коментира в литературата (Gijselinck I et al., 2015). Други изследвания (по Mossevelde S et al., 2017) приемат, че липсва сигнификантна връзка между броя на повторенията и тези клинични белези. Още повече, че се подчертава разликата в броя на повторенията в различните тъкани, включително в отделните части на централната нервна система. Липсата на директна връзка между броя на повторенията и тежестта на клиничния фенотип се подчертава в различни публикации (Beck J et al., 2013).

Болните с фронтотемпорална деменция и C9orf72 в 73 до 100% развиват нейния поведенчески вариант (Mossevelde S et al., 2017). Освен АЛС, поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция или и двете, C9orf72 може да обуславя и разнообразна психиатрична симптоматика (Ducharme S et al., 2017): психози с разнообразна симптоматика (заблуди от типа на налично чуждо тяло, бременност, преследване, ревност, грандоманщина, мистичност, религиозност, халюцинации от всяка една сетивна модалност) в началото на фронтотемпоралната деменция или предхождащи я с години; мания и биполярно разстройство; голямо депресивно нарушение (Major Depressive Disorder), безпокойство/тревожност и обсесивно-компулсивно нарушение, рядко кататония, редки опити за самоубийство. Психиатричните прояви могат да предхождат типичната фронтотемпорална деменция с 4-5 години и по правило не се влияят от обичайната психиатрична терапия.

Средната начална възраст при клиничните фенотипи, обуславяни от C9orf72, варира от 30 до 70 години (Cruts M et al., 2015)

При асимптомни носители на c9orf72 на възраст под 40 години, понякога могат да бъдат установени с магнитно резонансни техники морфологични промени в мозъчни структури (кортикални, субкортикални, таламус, микроструктурата на бялото мозъчно вещество), успоредно с промени в когнитивната сфера, като най-демонстративни са тези в праксичната (Bertrand A et al., 2017). Авторите отчитат известни корелации между структурните промени и тези в когнитивната сфера.

ПАТОГЕНЕЗА НА МУТАЦИИТЕ В ГЕНА ЗА TBK1

Мутациите в гена за TBK1 също определят развитие на АЛС с деменция. Промените в TBK1 (Tank-binding kinase 1) гена са известни още като NAK или T2K. До момента при болни с АЛС със или без фронтотемпорална деменция са известни и описани 90 TBK1 варианти. Това прави TBK 1 третата-четвъртата най-честа генетична причина за АЛС и фронтотемпорална деменция (Piaceri I et al., 2018).

TBK1 принадлежи към семейството на киназите. Състои се от 729 аминокиселинни остатъка и четири функционални участъка: серин/треонин киназен участък, ubiquitin-подобен киназен участък и 2 с-терминални нагънати участъка: CCD1 и CCD2. Отделните участъци с киназна активност фосфорилират различни субстрати (Tohnai G et al., 2019). CCD2 домейнът свързва оптиневрина (optineurin/OPTN) и фосфорилира p62. Тези два протеина участват в автофагията и причиняват АЛС и фронтотемпорална дегенерация (Le Ber I et al., 2015).

TBK1 генът кодира мултифункционален киназен протеин, който фосфорилира широк кръг от субстрати (Mossevelde S et al., 2018) и контролира ключови процеси, включително вроден имунен отговор, възпаление, автофагия и клетъчна пролиферация (Ahmad L

et al., 2017), невровъзпаление (Mossevelde S et al., 2018). Взаимодейства също с optineurin (OPTN), valosin-containing protein и sequestosome-1 (SQSTM/P62) – гени, които също причиняват АЛС (по Pozzi L et al., 2017).

Мутациите в TBK1 могат да доведат до нарушена автофагия и натрупване на протеинови агрегати и нарушения като при АЛС (Oakes J et al., 2017). Някои автори приемат, че намалението с 50% на функцията на TBK1 е съществено определящо (Schönecker S et al., 2016). Поради това мутациите в този ген се определят като водещи до загуба на функция (LoF/Loss-of-function).

Клинико-генетични корелации при TBK1

Клиничните изяви на мутации в гена за TBK1 за момента може да се съпътства или да не се съпътства с прояви на деменция (Caroppo P et al., 2015). Пълният клиничен фенотип на TBK1 не е напълно уточнен и ясен, но се наблюдават значителни вариации в началната възраст и района на начало, преживяемостта, връзката с поведенчески варианти на FTD и дифузната увреда на главния мозък на МРТ изследване (Letter J, 2018). Фенотипно са налице и други клинични вариации (Van der Zee J et al., 2017) със симптоматика само от долния двигателен неврон до съчетания на АЛС и фронтотемпорална деменция (Nguyen H et al., 2018) при различни мутации в гена (Huiling Y et al., 2018) или само деменция без прояви на увреда на двигателен неврон (Koriath C et al., 2017). Описан е болен на възраст в 60 десетилетие и над 9-годишна прогресия, с прояви на поведенчески нарушения, поява на анемия и прозопагнозия (prosopagnosia), впоследствие и когнитивни нарушения, съпътствани с магнитнорезонасни прояви на дяснотемпорална атрофия. Клиничният фенотип е съчетание на FTD-ALS, а не толкова на чиста/самостоятелна FTD. Доколкото такива случаи на „психиатрична симптоматика" без прояви на картина на парези са налице, това е известен проблем поради неразпознаването им и приемането им и диагностицирането им като чисти психиатрични случаи. Изявата на АЛС в началото с недвигателни симптоми не се смята за изключение (Zucchi E et al., 2019; Martin R et al., 2016). Най-често се установяват шизофрения, биполярно нарушение, депресия или напрегнатост. Времето от тази симптоматика до поява на двигателен дефицит варира от под една година до пет и повече години (Turner M et al., 2016). При мутациите в TBK1 гена могат да се наблюдават различни клинични фенотипи, включително ранно до късно начало, спинално начало, форма с прояви само на периферен двигателен неврон (както при нашия болен с мутация в този ген), когнитивни нарушения в рамките на FTD или без такива прояви (Van der Zee J et al., 2017; Borghero G et al., 2016; Tsai P et al., 2016; Gomez-Tortosa E et al., 2017). Широката клинична хетерогенност се подчертава от различни автори, като се подчертава много високата – над 50%, психиатрична симптоматика наблюдавана в носители (Mossevelde S et al., 2015). Авторите са диагностицирали болни с TBK1 с чиста форма на АЛС, като при някои доминира увредата на централен двигателен неврон, само с поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция, АЛС – фронтотемпорална деменция и неуточнена деменция. В случая болните с фронтотемпорална деменция без двигателни нарушения са приети за носители. Подчертава се известна разлика в клиничните прояви по отношение началната възраст и клиничните изяви при болни и носителите на TBK1 и C9orf72.

При болни с TBK1 е наблюдаван синдром на прогресивна супрануклеарна парализа, мезенцефална атрофия и прогресираща церебеларна атаксия от невроизобразяване и кортикобазален синдром с наслагване на прогресираща нефлуентна афазия (Lamb R et al., 2019). Церебеларна атрофия е доловена и в носител на TBK1 мутация (Wilke C et al., 2018). По-нови данни (Tohnai G et al., 2019) също обръщат внимание на разнообразните клинични прояви при мутации в TBK1 гена: вариращ район на начало, възраст на начало от 30 до 80 години, преживяемост от няколко месеца до над десет години, невропсихологични промени, екстрапирамидни симптоми при някои случаи като: позиционен тремор, брадикинезия, първична латерална склероза (Statland J et al. 2015), церебеларна атаксия, прогресивна супрануклеарна парализа подобен синдром (progressive supranuclear palsy (PSP)-like syndrome), разнообразни МРТ находки при болните, но най-често атрофия на темпоралния лоб. Такива находки означават, че клиничният фенотип при мутации в гена за TBK1 излиза извън обичайния клиничен фенотип на АЛС и фронтотемпоралната деменция.

ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

От момента на своето откриване и първото си описание до сега, наследствената транстиертинова фамилна амилоидна полиневропатия се превърна от регионално за северна Португалия заболяване, до повсеместно разпространено в цял свят. Засегнати са множество популации принадлежащи към различни раси. В райони където не е диагностицирано, причината е не в неговата липса, а в нетърсенето му. Непрекъснато нараства броят на болните в международният THAOS регистър, малко над 5000 болни в края на 2019 г. Описани са над 100 патогенни мутации и случаи на двойни хетерозиготи и хомозиготи. Val30(50)Met с ранно и късно начало е най-честата мутация, като възможно обяснение е, че аминокиселинна замяна на тази позиция е гореща точка в транстиретиновият ген. Извън нея, в определени райони за определени популации и раси доминира друга специфична замяна на друга позиция, което може да се обясни с наличие на друга гореща точка. Страни с голямо население като Франция, Италия, САЩ и други, имат разнообразие от мутации. Различните мутации определят множество клинични фенотипи като израз на клинична хетерогенност, вариращa в широки граници и за една и съща мутации в преки родственици. Разнообразието от симптоми в резултат на мултисистемното засягане при заболяването е основа и за все още не лесното му диагностициране и висока честота на грешни диагнози. След въвеждането на лечение се натрупват данни относно неговата ефективност и факторите от които зависи: вида на мутацията, ранното започване на лечение, полови разлики и други. Въвеждат се и други препарати, включително с действие на молекулно ниво.

Транстиретиновата амилоидна полиневропатия със своите генетични, молекулни, клинични и терапевтични характеристики се оказа истинско предизвикателство пред всеки лекар и екип работещ по неговите проблеми от диагнозата до успешното лечение.

ГЕНЕТИЧНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

Напредъка на генетиката и молекулярната биология в последните години, даде възможност това заболяване да се раздели на две ясно обособени групи: спорадични и генетични форми на АЛС. Междинна е групата на клинично фамилните случаи, но с все още неустановен генетичен дефект. В резултат на модерни методи за изследване на генома, от първото описание през 1993г на мутации в SOD1 гена, до момента са описани разнообразни по механизъм генетични дефекта в над 100 различни гена, определящи клинична картина на АЛС. Очаквано е този брой да нараства и генетични дефекти да се откриват повече и повече в чисто спорадични

случаи. Най-чести дефекти са C9orf72 експанзията, SOD1, FUS, TDP43, ATXN2. Други описани дефекти са редки и само в отделни случаи. Приблизително 75% от генетичните форми се дължат на C9orf72 и SOD1. Различните генетични дефекти определят промени в базови звена на клетъчният метаболизъм. Клинично това води до тежка клинична картина, обикновено с бърза еволюция и фатален край. Генетичните дефекти са изключително хетерогенни, а клинико-генетичните корелации непостоянни и вариращи в повече или по-малко широки граници. Клиничният фенотип при генетичните форми не винаги се изразява с класическа картина на АЛС. Картината може да е смесена на АЛС и друго дегенеративно заболяване. Може да бъде с картината на наследствено невродегенеративно заболяване, но със сходна на АЛС или коренно различна изява.

Генетичните форми на АЛС поради споменатите особености продължават да бъдат предизвикателство пред клиницист. Допълнителен утежняващ фактор е фаталния изход от заболяването и липсата за момента на успешно лечение. Разработваните РНК терапии, макар и в ранен етап, са една перспектива за болните с тези форми на заболяването.

ЦЕЛ

Да се представят обобщени и анализирани данните поддържани в болничен регистър за двете заболявания:

1. Наследствена Транстиретинова амилоидоза с полиневропатия (за период последните 10 години).

2. Фамилни и генетични форми на АЛС (за период последните 20 години).

ЗАДАЧИ

ЗА ТТР-ФАП

Анализ на: клиничните (клиничен фенотип – отношение между засегнатите системи при началото, клинична хетерогенност), влияние на пола върху заболяването, антиципация, пенетрантност, диагноза/диференциална диагноза, диагностичен подход; епидемиологичните (клъстериране по произход, средна начална възраст и обхват, средна преживяемост и обхват, скрининг на асимптомните носители и ранна диагноза, възможности за пренатално и преимплантационно въздействие); лабораторните (серологични, ликворологични, биопсични); инструменталните (електрофизиологични, невроизобрзяващи), генетичните данни (установени мутации, ефект на предшественика, клинико-генетични корелации) и първоначалните данни за ефект от терапията.

ЗА АЛС

Анализ на клиничните (отношение ЦДН/ПДН на трите етажа и диагностична сигурност по Escorial-R критерии към момента на диагнозата, време до поставяне на диагнозата, клинична хетерогенност), епидемиологичните (средна начална възраст и обхват, преживяемост, антиципация, възможности за скрининг и превенция на засегнатите семейства), инструменталните и генетичните данни: установени мутации и клинико-генетични корелации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Клиничният контингент се състои от диагностицирани болни от регистъра на TTR-FAP с клинична симптоматика, ДНК верифицирани с една от петте установени мутации. Болните принадлежат към следните семейства: 69 с Glu89Gln с 117 болни (62 мъже, 55 жени) и 72 асимптомни носители (38 мъже и 34 жени), 8 със Ser77Phe с 11 болни (8 мъже и 3 жени) и 9 асимптомни носители (2 мъже и 7 жени), 10 с Val30Met с 11 болни (9 мъже и 2 жени) и 18 асимптомни носители (9 мъже и 9 жени), 2 с Gly47Glu с 8 болни (6 мъже и 2 жени) и 3 асимптомни носители (мъже) и 1 с Ser52Pro с 2 жени – 1 болна и 1 носителка. Точната бройка и разпределението по пол и мутации са посочени в статистическата обработка на данните. Началото на регистъра е от 2008 г. (датата на първото описание на брат и сестра с клинични и хистологични прояви на TTR-FAP (Петрова И и съавт., 2008) до 1 април 2018 г. В отделни случаи като примери или като допълнителни данни за подкрепа на едно или друго твърдение са ползвани болни, диагностицирани и след тази дата. В тези случаи това е уточнено в текста.

ПРИ ГЕНЕТИЧНИ И ФАМИЛНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

Клиничният болничен регистър за болните с АЛС съществува от 1999 г. Клиничният контингент се състои от болни с клинични прояви на АЛС, ДНК верифицирани с някой от установените в българската популация генетични дефекти, както и болни с явни клинични данни за налична фамилност, независимо от това, че не са ДНК верифицирани.

Генетичните форми на АЛС са резултат от изследване на кохорта от над 300 болни с ДНК проби, събирани след 2004 г. от всеки диагностициран клинично и електрофизиологично пациент, съгласно El Escorial criteria и El Escorial revisited criteria. Системно събираните проби обхващат периода 2011-2017 г. и продължават да се събират, като от всеки диагностициран болен е получена кръв за ДНК анализ. Болните отказали ДНК анализ, са единици. Причините за отказ са различни (религиозни, етнически, липса на потомство и други). За отделните генетични дефекти са представени определени клинико-генетични корелации.

МЕТОДИ

ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВАТА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

1. При всички болни е определен неврологичен статус: сухожилни рефлекси, мускулен тонус, налични хипотрофии, сетивни нарушения по дистален тип за екстралемнискова и лемнискова сетивност за четирите крайника, мускулна сила. Изследването е провеждано в съответствие с изискванията на международния THAOS регистър.

2. Ликворни и биохимични изследвания са провеждани в Лабораторията по ликворология и неврогенетика на Клиниката по неврология при УМБАЛ „Александровска".

3. Невроофталмологично изследване, провеждано в невроофталмологичната секция на Клиниката по неврология при УМБАЛ „Александровска".

4. Нервна проводимост на двигателни и сетивни влакна на определени нерви двустранно са изследвани в съответствие с изискванията на THAOS регистър.

5. Скопични и хистопатологични изследвания с описания и резултати са взети от регистъра на болните с TTR-FAP. Изследванията са провеждани в различни болнични заведения в страната (градски, общински, областни), включително и някои университетски болници, в това число и към Медицинския университет, София.

6. Невроизобразяващи изследвания – МРТ, сцинтиграфски изследвания на определени органи.

7. ДНК анализът е провеждан от екипа на проф. Албена Тодорова в Медико-генетична лаборатория „ГЕНИКА" в съответствие с изпълнението на програма, финансирана от фармацевтична компания „Pfizer", за изследване на съмнителни за заболяването болни с аксонна сензомоторна полиневропатия и техни родственици.

Изолиране на ДНК от подбрана група пациенти за анализ

ДНК от подбраната група пациенти се изолира от венозна кръв с помощта на комерсиални китове (следват се инструкциите за работа на производителя (Qiagen, Valencia, CA).

Дизайн на праймери по геномната секвенция

За основа се използва нуклеотидната последователност на геномната ДНК от база данни – Genome Bioinformatics Site – www.genome.ucsc.edu

Провеждане на полимеразна верижна реакция (PCR)

В настоящото изследване бяха амплифицирани кодиращите региони и екзон-интронните граници на TTR гена. В амплификационната реакция участва термостабилна ДНК – зависима ДНК полимераза, която в буферна среда с подходяща концентрация на Mg^{2+} йони и в присъствието на свободни нуклеотиди извършва полимеразната реакция. Амплификационната реакция се извършва в апарат GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems), който поддържа определените температури, необходими за последователното осъществяване на всеки етап от PCR реакцията – денатурация, хибридизация на праймерите, синтез на ДНК.

Продуктите на амплификационните реакции са проверени по отношение на интензитет и специфичност чрез хоризонтална агарозна гел – електрофореза след оцветяване с етидиев бромид.

Секвениране на получените фрагменти и отчитане на автоматичен секвенатор

Пречистване на амплификационните продукти

Аликвоти от намножените фрагменти се подлагат на пречистване с екзонуклеаза I (Exo) и алкална фосфатаза (Shrimp Alkaline Phosphatase – SAP). Ензимната обработка протича на t 37°C за 30 мин и неутрализиране на ензимите на t 80°C за 15 мин.

Секвенционна реакция

Пречистените продукти се секвенират по Sanger с помощта на търговски кит за секвениране в двете посоки BigDyeTerminator v.3.1 (Applied Biosystems), включващ Thermo Sequenase II ДНК – полимераза и флуоресцентно белязани нуклеотиди. Реакцията се извършва в специфичен секвенционен буфер и малко количество праймер (праймерът може да е идентичен с използваните в амплификационната реакция или специфичен за секвениране). Следва се работният протокол, предложен от производителя. Реакцията за секвениране се извършва отново в автоматичния апарат GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems). През последните години за анализ се ползва автоматичен секвенатор ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, САЩ). Нуклеиновата последователност на праймерите за амплификация е налична при поискване.

Анализ на секвенционните реакции чрез автоматичен секвенатор

Продуктите на секвенционните реакции се преутаяват с помощта на натриев ацетат и абсолютен етанол, изсушават се и се разтварят в Hi-Di TM Formamide. Следва електрофоретично разделяне чрез капилярна гел-електрофореза на автоматичен секвенатор ABI Prism 310 Sequence Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Отчитането на фрагментите става чрез лазерна детекция на флуоресцентно белязаните нуклеотиди, намиращи се в кита за секвениране BigDyeTerminator v.3.1 (Applied Biosystems). Получените данни се събират и се обработват със специализирана програма Sequencing Analysis v3.4.1.

Статистически методи

Статистически методи, използвани при определяне на клинико-генетичните корелации и зависимости, при ефекта от лечението с Tafamidis, обработка на данните от цереброспинален ликвор и данните от електрофизиологичното изследване за определяне на нервната проводимост

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

– ***Дескриптивен анализ*** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

– ***Вариационен анализ*** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

– ***Графичен анализ*** – за визуализация на получените резултати.

– ***Точен тест на Фишер и тест*** χ^2 – за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.

– ***Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк*** – за проверка вида на разпределението.

– ***Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA*** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

– ***Т-тест на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

– ***Непараметричен тест на Крускал-Уолис*** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

– ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

– ***Метод на Каплан-Майер*** – за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от **n** субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието (Генчев Г., Георгиева Л., Димитров П., 2002).

– **Тестове *Log Rank, Breslow и Tarone-Ware*** – за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

– ***Кокс регресия*** – за количествена оценка на влиянието на изследваните **фактори върху настъпването на изследваното събитие**.

– ***ROC крива*** – за определяне прагови стойности на количествени признаци с цел класификация на определени състояния.

– ***Критерии за валидизация на скрининг тестове.***

За оценяване ***валидността*** на скриниращия (диагностициращия) тест се използват следните критерии (Шипковенска Е, Георгиева Л, Генчев Г, 2002):

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

Възможни резултати от теста

Резултати от теста	Със заболяване	Без заболяване	Общо
Положителен	a истински положителни	b фалшивоположителни	a+b
Отрицателен	c фалшивоотрицателни	d истински отрицателни	c+d
Общо	a+c	b+d	a+b+c+d

Чувствителността (Sensitivity) представлява способността на теста да открива лицата със заболяване. Измерва се с вероятността за позитивен тест при скринираните болни лица:

$$Se = \frac{a}{a+c}$$

Специфичността (Specifity) характеризира способността на теста да открива здравите лица. Измерва се с вероятността за отрицателен тест при скринираните здрави лица:

$$Sp = \frac{d}{b+d}$$

Положителната предсказваща стойност (Positive predictive value) на теста се измерва с вероятността за наличие на заболяване при лицата с положителен тест:

$$PV = \frac{a}{a+b}$$

Отрицателната предсказваща стойност (Negative predictive value) на теста се измерва с вероятността за отсъствие на заболяване при лицата с отрицателен тест:

$$NV = \frac{d}{c+d}$$

Прецизност (Accuracy) – относителен дял на верните отговори:

$$Ac = \frac{a+d}{a+b+c+d}$$

Статистически методи, използвани допълнително при обработка на данните от цереброспинален ликвор

– ***Непараметричен тест на Шапиро-Уилк*** – за проверка вида на разпределението.

Статистически методи, използвани допълнително при обработка на данните от електрофизиологичното изследване на нервната проводимост

– ***Непараметричен тест на Шапиро-Уилк*** – за проверка вида на разпределението.

– ***Непараметричен тест на Джонхири-Терпстра (Jonckheere-Terpstra)*** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

– ***Корелационен анализ (Spearman's rho)*** – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.

ПРИ ГЕНЕТИЧНИ И ФАМИЛНИ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

1. При всички болни към момента на диагностициране е прилаган рутинен неврологичен статус с отчитане на клиничните данни за засягане на централен и периферен двигателен неврон, включително мускулна сила, на три етажа – долни и горни крайници, мозъчен ствол. При показания и насока за ALS-FTD complex е провеждано и невропсихологично изследване от екип невропсихолози към Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска". Всички болни, включително ретроспективни, са

диагностицирани клинично и електромиографски. За неретроспективните болни са използвани ревизираните El Escorial критерии (Ludolph A et al., 2015).

2. Иглена ЕМГ след предходно провеждане на електрофизиологично изследване за изключване на друга нервно-мускулна патология, в зависимост от клиничната картина при отделните болни. Провеждана е в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска".

3. Ликворно изследване, извършено в Клиничната лаборатория на Клиниката по неврология при УМБАЛ „Александровска".

4. Изолирането на ДНК от кръвна проба или слюнка е след подписване от болните и техните родственици на информирано съгласие. Генетично типизиране за седем гена, свързани с клиничен фенотип на ALS *(SOD1, FUS, ANG, TAR-43, UBQLN1, C9orf72, TBK1)*, е извършено със Sanger sequencing или повторен анализ. След 2011 г. ДНК анализ се извършва на всички новодиагностицирани пациенти след подписване от тях на информирано съгласие. Изследванията са провеждани и продължават да се провеждат от проф. Албена Йорданова в Антверпен, Белгия (Laboratory of Neurogenetics, Institute Born-Bunge, University of Antwerp – CDE, BE-2610 Antwerpen, VIB Department of Molecular Genetics, Molecular Neurogenomics Group). Отделни проби са изработвани от екипа на медикогенетична лаборатория "Геника", София

5. Описателни статистически методи.

ЧАСТ ПЪРВА

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВПРОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ

ПРЕДИСТОРИЯ НА ТТР-ФАП В БЪЛГАРИЯ ДО 2008 г.

ТТР-ФАП до 2008 г. е непознато заболяване, не е било диагностицирано и в българската литература не се намират данни за неговото описание. Все още сред различните медицински специалисти е широко разпространено становището, че този тип форма на амилоидоза е сравнително рядко заболяване или наследствените форми не се срещат в страната. Често се смесва и бърка с останалите форми на амилоидоза (първична и вторична – по правило често с бъбречно засягане), повечето от които обикновено не са наследствени.

По-мащабно изследване на амилоидозите е провеждано при амилоидоза с бъбречно засягане (Богов Б, 2001) при различни болестни състояния, водещи до първична и вторична амилоидоза. При тези състояния бъбрекът е прицелен орган, чиято увреда клинично води до нефрозен синдром и хронична бъбречна недостатъчност. Бъбречното участие при първичната амилоидоза (AL) е 80-90%, при вторичната – 50%. Болните с първична амилоидоза имат преживяемост 20,4 месеца, тези с вторична 20 месеца. По-кратката преживяемост при тази амилоидоза в сравнение с транстиретиновата наследствена е известна в литературата. Провеждани са още биопсии на ректална, стомашна и йеюнална и гингивална лигавица. Биопсията на подкожна мастна тъкан от абдоминална стена е положителна при 90% от случаите – 90% специфичност при 73% сензитивност (Богов Б, 2005). Сърдечното засягане при първична и вторична амилоидоза се изразява в установяването на левокамерна хипертрофия, перикардни изливи, диастолна дисфункция, ритъмни и проводни нарушения и не се различава ехокардиографски от това при транстиретиновата амилоидоза.

Отделно в българската литература се намират единични съобщения за хистологично потвърдена амилоидоза в различни тъкани при възрастни (Йовчев Ил и съавт., 2002; Христозов К и съавт., 2000; Богов Б и съавт., 2005). По описание някои от тези случаи биха могли да бъдат ТТР-ФАП (Узунангелов Й и съавт., 2006). В периода преди въвеждане на ДНК анализа в страната и липсата на имунохистомично потвърждение на прекурсорния белтък на отложения амилоид, тези случаи от днешна гледна точка остават неизяснени. Анализът на медицинската документация на отделни наши болни показва, че те са били точно диагностицирани и е имало насока за приемане на фамилен характер.

Първият допир със заболяването е през 2006 г. при преглед на болен от с. Банско (района на гр. Струмица в днешна Р. Северна Македония) с дифузна хипотрофия на мускулатурата на четирите крайника и тазоворезервоарни нарушения. Болният е бил лекуван в Неврологична клиника – Скопие, с диагноза двустранна радикулопатия.

При болния се установи фамилност у негов по-голям брат, починал преди време със сходна симптоматика и развитие на заболяването. Поради това насоката на клиничната диагноза клонеше към спинална мускулна атрофия, която от проведен ДНК анализ в клинико-генетичната лаборатория на НИАГ „Майчин дом" не се потвърди. Втората възможност беше да се касае за генетична форма на АЛС с мутация в гена на SOD1. Това се определяше от географската близост на с. Банско със с. Ключ, община Петрич. През 2006 г. в последното беше доказана наследствена форма на ALS в мутация в гена за SOD1ex.4 Leu106Val. Според фамилната анамнеза от индексния пациент, неговият род произхождал от района на гр. Струмица, но се преселили в района на гр. Петрич. ДНК анализът за мутация в SOD1 гена се оказа отрицателен. Седем години по-късно, при наличието на достатъчен клиничен опит с ТТР-ФАП и ДНК анализ, същият беше извършен в насока за мутация в TTR гена. Резултатът беше положителен с установена мутация Glu89Gln.

Началото на последователно разработване на въпроса за транстиретиновата ФАП (TTR-FAP) в България беше поставено в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска" след публикуване на клиничен случай (Петрова И и съавт., 2008) – брат и сестра от Благоевград, клинично и биопсично верифицирани с биопсия от ректална лигавица с оцветяване с Конго червено – резултатът беше положителен при брата и отрицателен при сестрата, въпреки че при нея клиничната картина беше малко по-изразена. Секвенирането на ДНК от двамата, проведено от екипа на проф. Maria Saraiva, Molecular Neurobiology Group, Inst Biol., Porto, Portugal, доказа мутацията Glu89Gln.

Вторият случай е през 2008 г., двама първи братовчеди – мъж (МВК) и жена (ЕСК) от Благоевград, с положителна фамилност и биопсично доказана сърдечна амилоидоза при бащата на мъжа през 1988 г. При жената беше налице класическа клинична картина, хистологично потвърдена с ректална биопсия и Конго червено оцветяване. ДНК верификацията за Val30Met беше осъществена отново в Лабораторията за молекулярна невробиология, град Порто (Molecular Neurobiology Group Inst Biol Mol&Celular R. Campo Alegre 8234150 Porto, Portugal, www.ibmc.up.pt/molecularneurobiology/research). Впоследствие при ДНК скрининг на семейството на болната се оказа, че тя е двоен хетерозигот по мутациите Glu89Gln и Val30Met.

През 2009 г. двама болни бяха верифицирани от немски лаборатории на собствени разноски (1. Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin, Lochhamer Str. 29, 82152 Martinsried, www.medizinische-genetik.de 2. Universitäts klinikum Heidelberg Institut für Humangenetik Molekulargenetische Diagnostik Im Neuenheimer Feld 36669120 Heidelberg, Katrin_Hinderhofer@med.uni-heidelberg.de).

От този момент започна активното търсене и диагностициране на това заболяване, вкл. корекция на диагнозата при болни с полиневропатия (предимно аксонен, но и демиелинизиращ тип), изпълняващи клиничните критерии за TTR-FAP. Всеки болен със съответната клинична картина се подлагаше на уточнени диагностични процедури (анамнеза, вкл. фамилна с родословно дърво и родов произход, неврологичен статус, лабораторни изследвания, вкл. лумбален ликвор, ехография на сърце с кардиологична консултация, гастроентерологична консултация с предходна и последваща ехография на коремни органи с насока черен дроб и ректална с дуоденална биопсия,

последвани от хистологично и хистохимично изследване/оцветяване за амилоид, ДНК анализ) за установяване на диагнозата ТТР-ФАП.

През март 2010 г. в Медико-генетична лаборатория „ГЕНИКА" беше въведен молекулярният анализ за ТТР-ФАР.

През 2011 г. беше осъществен научен проект към Медицински университет, София, с който бяха диагностицирани още четиринадесет нови случая. Изследвани бяха ДНК проби, събирани в резултат на теренно проучване, започнато след диагностицирането на първите два случая през 2008 г.

През годините – до края на 2017 г., бяха диагностицирани нови семейства на базата на диагностициране на първия/индексния пациент: 2008 г. – 2 семейства, 2009 – 4 семейства, доказани генетично в две немски лаборатории, 2010 г. – 14; 2011 г. – 7; 2012 г. – 5; 2013 г. – 10; 2014 г. – 11. През следващите години броят на новооткритите семейства непрекъснато се увеличаваше. Постепенно започнаха да се диагностицират като симптоматични и преки родственици на болните от едно и също семейство.

От март 2014 г. в резултат на селективна скринингова програма бяха диагностицирани още болни и асимптомни носители.

По този начин в България се постави началото на разработване на заболяването фамилна амилоидна полиневропатия с неговите епидемиологични, клинични, генетични, терапевтични и други характеристики.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ФАМИЛНАТА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ

ОБЩИ ДАННИ

В периода от началото на проучването на заболяването – 1 юни 2008 г., до 1 юни 2018 г. в страната са установени следните мутации в TTR гена:

– Glu89Gln – по новата маркировъчна класификация Glu109Gln
– Ser77Phe – по новата маркировъчна класификация Ser97Phe
– Ser52Pro – по новата маркировъчна класификация Ser72Pro
– Val30Met – по новата маркировъчна класификация Val50Met
– Gly47Glu – по новата маркировъчна класификация Gly67Glu.

До момента са установени семейства с пет различни мутации: Glu89Gln в 69 семейства, Ser77Phe в 8 семейства, Val30Met в 10 семейства, Gly47Glu в 2 ромски семейства, Ser52Pro в 1 семейство. Една болна от Благоевград е била в състояние на двоен хетерозигот с двете мутации: Glu89Gln/Val30Met, едно семейство (36) с хомозиготни близнаци от мъжки пол.

Разделянето на болните по семейства е до известна степен относително. Честа находка е в процеса на работа – при диагностициране на нови болни и ДНК скрининг на здравите носители, да се установява различна степен на роднински връзки между болни, отнесени и регистрирани към различни семейства. Обикновено роднинството варира от първи до трети братовчеди. До момента по-висока степен на родство не е намирана. Често обаче болните не познават добре родините си или не поддържат тесни връзки с тях и поради това родствените връзки се установяват впоследствие, в различен период след първоначалното диагностициране на болните. Среща се и укриване на информацията за наличие на заболяването поради

особености в културата на болните – нежелание фактът за налично заболяване и особено наследствено да е известен дори и на най-близките. Тази зависимост се установява при болните с Glu89Gln мутация, обяснимо поради най-големия брой болни. При болните с останалите мутации това също се среща, но в по-малка степен поради техния по-малък брой.

Въпросът за разпространението на болните с отделните мутации има определено значение, доколкото произходът от определен район е свързан с наличието на определена мутация. Това значително помага при определяне вероятността болният да има една или друга мутация и значително затруднява предвиждането за една или друга мутация, ако не са ясни данните за произхода на болния, родителя/родителите, предали заболяването. В случай на ясен район на произход на болния, независимо от неговото настоящо местоживеене, значително по-лесно може да се предвиди каква е мутацията за разлика от случаите, в които това не е ясно.

Общият брой от семейства и болни показва, че заболяването не е рядко за страната. Пациентите с отделните мутации произхождат от определени ендемични райони – фокуси на заболяването и имат съответното разпределение.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА Glu89Gln И НАСЕЛЕНИ МЕСТА НА ПРОИЗХОД

За определяне района на произход на болните, семействата и родителя, предал мутацията, спомагат налични исторически данни за добре описани миграции на населението от едни в други части на страната. Първите данни са за преселване от района на Кюстендил и Босилеград (днес на територията на Сърбия) на няколко семейства в посока североизточната част на страната. Втората добре документирана миграция е веднага след Освобождението през 1878 година, също на семейства от района на Кюстендил в североизточна посока. Третата миграционна вълна е през годините от 1900-1905 до 1915 при строежа на железопътната линия Гюешево-Скопие. Последната миграция е след 1950 г. като семейства от района на Благоевград се заселват в районите на Шумен, Търговище, Омуртаг, Варна.

В подкрепа на описаното могат да се дадат няколко примера. При семейства с номера 46, 61 за района на произход данните от анамнезата не бяха достатъчно убедителни, по-скоро много бегли. За болния от семейство 46 данните бяха за произход от Пиринския край, за втория болен първоначалните данни бяха за произход от Варна. При по-подробна анамнеза се оказа, че произходът е също от югозападните отдели на страната. Подобни са ситуациите и с други семейства (17), за които липсват или спомените за произход от ендемичен фокус са много смътни и несигурни.

За семейство 17 липсва точна фамилна анамнеза за района на произход. При по-внимателен разпит се оказа, че семейството по линията на предаване на заболяването е от района на Кюстендил, като преселването е станало преди няколко поколения. В този случай фамилната анамнеза за преселването е значително забравена или загубена и информация за произхода на болния (особено по женска линия) се пренася през поколенията от уста на уста под формата на „легенда" като „нещо от някого споменато и казано".

При анамнезата за произход на семейството обикновено спомените на болните рядко са за повече от три поколения. Такива са семействата с номера 30 и 62 – втори братовчеди по линия на техните родители, както и семейства с номера 45 и 55, които се оказаха трети братовчеди по линия на техните баби и дядовци. При над трето по-

коление данните имат характер на легенда, отдавна забравена информация. Такива са семействата с номера 10, 47 и 53, които са далечни роднини по линия над четири поколения. Едно от последните диагностицирани семейства има начало от жена, мигрирала от географската област Македония, без данни точно от коя част, но заселила се в с. Орляне, област Ловеч. Това семейство в момента има три-четири поколения. По-далечни роднински връзки могат да се очакват при семейства, произхождащи от населени места, означени като „горно" и „долно". Например (в района на Благоевград): Горно и Долно Лешко, Горно и Долно Българчево. Картографски, населено място, означено като горно или долно, е едно и също.

В нашата извадка от болни има семейства (21, 43), при които фамилната анамнеза разкрива произход от населени места, сега намиращи се в днешна Република Сърбия или Република Северна Македония, като преселването е преди 200 години. Семейство с по-пресни данни за произход от такива населени места е семейство 6, което може да се проследи до две поколения назад (включително боледуващите в момента). Състои се от шестима членове, като един от тях се преселва от района на Делчево в София, вторият – в Благоевград. И двамата братя са имали симптоми на заболяването при снемане на анамнезата от техни заболели деца. Преселването е станало за единия през 1942 г., за другия – 1945 г.

Семейство 19 няма представители, живеещи в България, същите населяват с. Банско до Струмица, Р. Северна Македония, но са диагностицирани от нашия екип и лаборатория. Отделно семейство 37 има потекло също от този район или от самия град Струмица. За съжаление, много от необходимата информация за проследяване на членовете на семействата не се поддържа в писмен вид и е забравена. Това затруднява значително повече проучването на заболяването, а не толкова фактът, че рисково за развитие на заболяването население са граждани на съседни държави.

В родовата памет на някои семейства липсват данни за връзки с ендемичните за Glu89Gln райони. Такива са семейство 20, от което един-единствен до момента заболял е родом от гр. Телиш.

За други семейства има известен по-скоро смътен спомен за връзка с ендемичните за мутацията райони в няколко поколения назад. Такива са семейство 61 от Стара Загора с баща от Варна, но с произход от югозападните райони и фамилна обремененост с неясно в миналото тежко, фатално наследствено заболяване; семейство 17 от Търговище с данни за връзка с района на Кюстендил; семейство 46, състоящо се от двама братя, бащата от района на Кюстендил, но преселил се в Сливенския район и после в Шумен. Това семейство по бащина линия има разклонения в района на Габрово, който все още не е изследван за заболяването и от там засега няма диагностицирани болни.

Други болни от други семейства по произход са от ендемичния район, но преселили се в други райони на страната поради различни причини (сключен брак или др.). Членове на засегнати семейства има в Русе, Пазарджик, Хасково, Стара Загора.

Мутацията Glu89Gln при нашите болни има ефект на предшественика (Founder ефект) с възраст 850 поколения, определена чрез хаплоиден анализ от екип наши генетици (Kirov A et al., 2019) (В статията тази възраст не е посочена поради изискването на един рецензентите същата да не се упоменава). Няма единно точно становище сред съответните специалисти по древна история каква е средната възраст на възпроизводство в миналото. Същата би могла да се определи приблизително от средната макси-

мална продължителност на живота по археологически антропологични (костни) артефакти. При възраст 18 години възрастта на мутацията е 15 3000 години. При възраст на възпроизводство 20 и повече възрастта на мутацията нараства неимоверно. Такива данни не трябва да учудват. В последните години в историческата, а и в генетичната наука се обсъждат данни отнасящи се за автохтонно население в балканския район принадлежащо към стари цивилизации, такава какво е дунавската цивилизация (Haarmann H, 2011).

Мутацията Glu89Gln е най-разпространена в югозападната част на страната по хода на границата с Р. Северна Македония – от Дупница до Петрич, с най-голяма концентрация в градовете и районите на Благоевград, Сандански, Кюстендил. Ендемични райони в Р. Северна Македония се очертават районът на градовете Делчово и Струмица. Дължината на фокуса е около 200 километра. Поради миграция на населението тази мутация се среща и североизточните части на страната в районите на градовете: Варна, Шумен, Търговище, Омуртаг, Русе, Видин, Плевен, по-рядко в районите на Пловдив, Пазарджик, Панагюрище, Ловеч, Смолян. Мутацията е описана за първи път при пациенти с ТТР-ФАП от Италия, Сицилия (Rapezzi C et al., 2006).

На този етап не може да се намери категорично медицинско обяснение за наличието на този фокус. Исторически описаният район по отвесна линия в древността е бил център на Пеонското царство. В историческата наука пеоните са преселници от Троя след Троянската война. По произход (според Херодот) са фриги (фригите се приемат от историческата наука за бриги, преселили се от битолското поле в Мала Азия, в днешно време това е районът на гр. Коня, Турция), смесени през вековете със заварено малоазийско население. Доколкото историческите данни посочват като най-южна точка на това древно царство района на Солун, не е изключено в северната част на Гърция да бъдат установени TTR-FAP болни с Glu89Gln. Доказването им в този район успоредно с необходим ДНК (хаплоиден) анализ само може да подкрепи една историческа хипотеза.

Мутацията Glu89Gln е установена в още три фокуса – остров Сицилия (гр. Сиракуза), западното крайбрежие на Турция и централната част на Италия. Разпространението на тази мутация на Балканския полуостров и описаните райони, заедно с много сходния клиничен фенотип на болните от различните фокуси (Mazzeo A et al., 2015; Rapezzi C et al., 2013; Rapezzi C et al., 2006; Durmuş-Tekçe H et al., 2016) правят тази мутация характерна за описаните райони и същата може да се определи като специфична балканско-средиземноморска. Наблюдавана е още във Франция (David Adams), САЩ, Аржентина, като болните са произхождали от един от описаните балкански или средиземноморски фокуси, както и от Косово. За последната област няма точни данни за етнос и родословие на болния. Предполага се български етнически произход, доколкото в Косово има останал анклав с българско население, както и това, че при албанците в Р. Северна Македония и Р. Косово по данни на генетиците в Скопие и литературата (Levy J et al., 2012) се наблюдава друга мутация. Географската близост на районите, в които се наблюдава концентрация на TTR-FAP с Glu89Gln, предполага ефект на предшественика и за болните в други географски области (западна Турция, Сицилия/гр. Сиракуза), като резултат на множество миграционни вълни. Това е въпрос на възможен бъдещ проект. В историческата наука освен в средиземноморските райони, миграции са известни и в посока на изток. Последните са доста по-слабо подкрепени с исторически или археологически материал т.к. се отнасят са периоди от няколко хидяди години преди новата ера и съответно са по-слабо проучвани.

Регистрирането на установеното населеното място на произход на дадено семейство или пациент е важна информация при проследяване на заболяването. Често от едно населено място произхождат повече от едно семейство. Ако от дадено място няма предишен болен, то селището е в община, в която има населени места, откъдето има диагностицирани болни. Такива населени места са рискови за установяване след време на второ или следващо засегнато семейство, съответно пациент, принадлежащ към неизвестно до момента такова. Практиката при тези случаи не дава данни членовете на засегнатите семейства да са роднини, въпреки подробното снемане на анамнезите при засегнатите пациенти. Такива данни се установяват в крайно редки случаи, като за роднинска връзка над три предходни поколения/трети братовчеди по линия на засегнатия родител липсва. Такъв случай са индексните пациенти на семействата с мутация Glu89Gln: 2 и 15 по с. Дъбрава; 5 с 23 и 59 по с. Габрово; 29 с 32 по с. Селище.

Представени са (табл. 1) населените места на произход на отделните семейства по първия пациент на всяко засегнато семейство. Уточнени са общините и областите, към които административно се отнасят.

Табл. 1.

Семейство	**Село/Град**	**Община**	**Област**
1	с. Пороминово	Кочериново	Кюстендил
2	с. Дъбрава	Благоевград	Благоевград
3	с. Станке Лисичково = Логодаж	Благоевград	Благоевград
4	с. Фролош	Кочериново	Кюстендил
5	с. Габрово	Благоевград	Благоевград
6	с. Стар Истевник	Царево/Делчево	Р. Северна Македония
7	с. Селище	Благоевград	Благоевград
8	гр. Дупница	Дупница	Дупница
9	с. Сугарево	Сандански	Благоевград
10	с. Църварица	Невестино	Кюстендил
11	гр. Кочериново	Кочериново	Кюстендил
12	с. Слокощица	Кюстендил	Кюстендил
13	с. Тросково	Симитли	Благоевград
14	с. Ветрен	Невестино	Кюстендил
15	с. Дъбрава	Благоевград	Благоевград
16	с. Склаве	Сандански	Благоевград
17		вероятно Кюстендил	
18	с. Цървище – с. Фролош	Кочериново	Кюстендил
19	селата над Струмица – Осогово/Шар планина/Банско	Струмица	Р. Северна Македония
20	с. Телиш	Червен бряг	Плевен
21	с. Караманица	Босилеград	Сърбия
	с. Раково, с. Багренци	Невестино	Кюстендил
22	с. Ваксево	Невестино	Кюстендил
23	с. Габрово	Благоевград	Благоевград
24	Кюстендил	Кюстендил	Кюстендил
25, клон 1	с. Раздол	Стумяни	Благоевград

25, клон 2	с. Раздол	Стумяни	Благоевград
26	с. Крупник	Симитли	Благоевград
27	с. Самораново	Дупница	Кюстендил
28	с. Тишаново	Невестино	Кюстендил
29	с. Селище	Благоевград	Благоевград
30	с. Фролош	Кочериново	Кюстендил
	с. Църварица	Невестино	Кюстендил
31	гр. Бобошево	Бобошево	Кюстендил
32	с. Селище	Благоевград	Благоевград
33	с. Циклово	Бобошево	Кюстендил
34	с. Цървеняно	Невестино	Кюстендил
35	с. Еремия	Невестино	Кюстендил
36	с. Велющец или с. Марикостиново	Струмяни, Петрич	Благоевград
37	Благоевград или околните села	Благоевград	Благоевград
38	с. Еремия	Невестино	Кюстендил
39	с. Долно Българево	Благоевград	Благоевград
40	с. Ваксево	Невестино	Кюстендил
41	с. Невестино	Невестино	Кюстендил
42	селата на Кюстендил	Кюстендил	Кюстендил
43	с. Джерман	Дупница	Кюстендил
44, клон 1	с. Горно/с. Долно Българчево	Благоевград	Благоевград
44, клон 2	с. Горно/с. Долно Българчево	Благоевград	Благоевград
45	с. Долно Лешко	Благоевград	Благоевград
46	селата на Благоевград	Благоевград	Благоевград
47	с. Сугарево	Сандански	Благоевград
48	с. Игралище	Струмяни	Благоевград
49	с. Обел	Благоевград	Благоевград
50	с. Голям върбовник	Бобовдол	Кюстендил
51	с. Илия	Невестино	Кюстендил
52	с. Лисия	Благоевград	Благоевград
53	с. Любовище	Сандански	Благоевград
54	с. Игралище	Струмяни	Благоевград
55	с. Долно Лешко	Благоевград	Благоевград
56	с. Дренково	Благоевград	Благоевград
57	с. Цапарево – Илинденци	Струмяни	Благоевград
58	с. Пелатиково	Невестино	Кюстендил
59	с. Габрово	Благоевград	Благоевград
60	гр. Бобошево	Бобошево	Кюстендил
61	югозападни пограничні райони, селата на Благоевград/Кюстендил	Благоевград Кюстендил	Благоевград Кюстендил
62	с. Фролош	Кочериново	Благоевград
63	с. Падеш	Симитли	Благоевград
64	с. Горно Лешко	Благоевград	Благоевград
65	с. Каленик	Угърчин	Ловеч
66	с. Стоп	Кочериново	Кюстендил
67	с. Габрово	Благоевград	Благоевград
68	с. Лисия, с. Бело поле	Благоевград	Благоевград
69	с. Клисура	Благоевград	Благоевград

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА Val30Met И НАСЕЛЕНИ МЕСТА НА ПРОИЗХОД

Част от болните с мутация Val30Met са концентрирани в района на Смолян (Широка лъка). Болни с тази мутация са установени в Благоевград, Варна, Пловдивско, Софийско. Като цяло разпространението на болните с тази мутация из страната е по-пръснато.

Епидемиологията на мутацията е интересна и е свързана с миграционни движения в миналото. Произходът на семейство 1 по бащина линия е от района на Гюмурджина, преселило се в Широка лъка преди 100 години. Семейство 8 (болната е жител на Пловдив) по майчина линия са бежанци от района на Ксанти, докато бащата по анамнестични данни е сирак, бежанец от района на Гюмурджина. Тук въпросът е същият както при Glu89Gln, т.е. населението от северните части на Гърция – специално районите на Ксанти и Гюмурджина, е рисково за заболяването. Представители на семейство 8 живеят в района на Пловдив и Асеновград.

Причините за разселването са историко-политически. Съвременните политически граници на Балканите са стабилни от 1944 г., но не и преди това, когато по една или друга причина хората са мигрирали от една точка към друга. В наше време този процес е многократно усилен и представлява предизвикателство пред всеки екип, работещ върху наследствените заболявания. Ние също не правим изключение от това правило, доколкото български граждани – членове на засегнати семейства със симптоми на заболяването и на лечение с Tafamidis, както и асимптомни носители, живеят в страни като Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Португалия, Канада, САЩ, ОАЕ.

В епидемиологията на Val30Met трябва да се има предвид и болната с двоен хетерозигот по Glu89Gln/Val30Met, жител на Благоевград (клиничните особености на болната са разгледани в частта за клиничната картина и клинично-генетичните корелациии). Докато мутация Glu89Gln е унаследена по майчина линия, то за Val30Met възможностите са унаследяване по бащина линия или de novo възникнала мутация, което е доста по-малко вероятно. В този случай ареалът на разпространение на Val30Met може да се заключи между точките: Ксанти, Комотини (Гюмурджина), Смолян, Хасково, Свиленград, Стара Загора, Пловдив, Благоевград, Солун. Не е изключено двата фокуса, този на Glu89Gln и този на Val30Met, да се допират в направлението Благоевград – Солун, по хода на река Струма, което да предполага възможността за повече от един двоен хетерозигот по двете мутации (табл. 2).

Табл. 2. Населени места на произход на болните с Val30Met

Семейство	Село/Град	Махала	Община	Област
1	гр. Комотини/Гюмурджина	Северна Гърция		
2	с. Алтимир	–	Бяла Слатина	Враца
3	с. Оряховец	–	Баните	Смолян
4	Добрич	–	Добрич	Варна
5	с. Гела	–	Смолян	Смолян
6	с. Маноле	–	Марица	Пловдив
7	с. Раяновци	–	Драгоман	София
8	гр. Ксанти, ? Комотини/Гюмюрджина	Северна Гърция		
9	гр. Широка лъка	–	Смолян	Смолян

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА Ser77Phe И НАСЕЛЕНИ МЕСТА НА ПРОИЗХОД

Всички болни с тази мутация произхождат от с. Вакарел и едно единствено семейство от с. Венковец, отстоящо на разстояние от 32 км от с. Вакарел. Разстоянието между двете села предполага възможност в района между двете села или в страни от линията, която ги свързва, да има и други населени места в община Ихтиман, от които да произхождат още семейства и болни с тази мутация.

Няма данни за семейство 1. То е едно от първите, диагностицирани в Клиниката, в период на натрупване на данни за заболяването в страната, поради което анамнезата за произход не е достатъчно подробна. За момента няма и контакт с родствениците на това семейство, което затруднява допопълването (актуализацията) с необходимата информация

Табл. 3.

Семейство	Село	Махала	Община	Област
1	Вакарел	Няма данни	Ихтиман	София
2	Вакарел	Полиовци	Ихтиман	София
3	Венковец	Няма данни	Ихтиман	София
4	Вакарел	Бальовци	Ихтиман	София
5	Вакарел	Бальовци	Ихтиман	София
6	Вакарел	Поповци	Ихтиман	София
7	Вакарел	Селяни	Ихтиман	София
8	Вакарел	Ръжана	Ихтиман	София

Ser77Phe също има исторически аспект. След Val30Met тази мутация е следващата по честота във френската популация, като болните произхождат от юго-източните райони на Франция, включително района на Тулуза. Хипотезите са две: първата допуска внасянето на тази мутация от френски кръстоносци през време на първите кръстоносни походи, за които с. Вакарел и бил една от важните спирки. До момента не разполагаме с историческа информация от кои райони на Франция са произхождали френските кръстоносци. Втората хипотеза е може би по-вероятна: Ser77Phe и изнесена от България с богомилите (в западна Европа известни като катари или албигойци), като юго-източните райони на Франция са едно от местата достигнати от тях. До момента нямаме контакт с френски колеги са изследвания по този въпрос, макар, че би могло той да бъде разрешен и без използване на материал от техни болни със Ser77Phe. В момента екипът генетици от лаборатория „ГЕНИКА” работи по хаплоидният анализ на болните с тази мутация.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА Ser52Pro

Семейството със Ser52Pro произхожда от Елена.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА Gly47Glu

Семействата с Gly47Glu произхождат от Русенска и Великотърновска област и досега са установени сред ромския етнос и специално сред групата на милета, роми

мюсюлмани. Първото семейство е от с. Ценово, второто от гр. Полски Тръмбеш. Останалите мутации досега не са намерени сред този етнос. До момента тази популация в България не е изследвана и е очаквано епидемиологията на мутацията в страната да се промени в следващите години. Същото трябва да се има предвид и за останалите европейски и други страни с ромско население, което е предпоставка за хаплотипен анализ в бъдеще.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ (prevalence) И ЧЕСТОТА (incidence) НА НОВОПОЯВИЛИТЕ СЕ СЛУЧАИ

Показателят Incidence означава броят на новодиагностицираните случаи за една година/общ брой население (рисковата популация), а Prevalence означава общ брой на генетично доказаните случаи/общ брой население (рискова популация).

За изчисляване на посочените два показателя са ползвани данните на Националния статистически институт за разпределение на населението по населени места. Представянето на населените места на произход на болните не е особено удачно, тъй като на картата в приложението същите се представят като точки, което не е особено информативно. Поради това са представени населените места на произход на болните като общини и области (www.nsi.bg) към дата 1 юли 2019 г. Така са представени и на картата (Приложение 3, стр. 308).

Произходът на болните от югозападния район е от показаните в таблицата общини изключително от областите Кюстендилска и Благоевградска, но болните не са от всички общини на посочените области. Например за област Благоевград до момента няма болни, произхождащи от общини или по-правилно от райони, разположени на изток от река Струма. Същото важи и за област Кюстендил, не от всички общини произхождат болни. Болните, установени предимно в северната и по-малко в южната част на страната, извън югозападния фокус, са свързани с преселвания. За някои от тях няма данни от населени места на кои общини произхождат предците им и те не са включени в изчисленията. Населените места на произход на болните (по азбучен ред) са концентрирани в няколко общини (табл. 4).

Табл. 4.

Област	**Благоевград**	**Кюстендил**
Общини	Благоевград	Кюстендил
	Сандански	Бобовдол
	Симитли	Бобошево
	Струмяни	Дупница
	Петрич	Кочериново
		Невестино

Според данните на НСИ за периода втората половина на 2008 – 1.7.2019 (2019 г. е непълна) средно за този период населението на засегнатите от заболяването общини в област Благоевград възлиза на 188475 души (приблизително 190 000). За област Кюстендил средният брой население за същия период възлиза 120958 (приблизително 120 000). Болните за същия годишния период от двете области са 83 за област

Благоевград и 49 за област Кюстендил, общо 132. Броят болни в общините на Благоевград е почти двойно повече от тези в област Кюстендил. Това предполага приблизително еднаква инцидентност на заболяването в засегнатите общини на двете области. Този показател за област Благоевград за периода е 1/2300 души население, за област Кюстендил е 1/2500. За двете области честотата на новопоявилите се случаи възлиза средно на 1/2350.

Общият брой на генетично доказаните случаи до момента за област Благоевград е 133, за област Кюстендил е 80 – общо 213. Тук са включени и ретроспективно доказаните в този период – починали болни без ДНК анализ, но с налична медицинска документация и анамнеза от близките за клинични симптоми типични за TTR-FAP, с положителен ДНК резултат за Glu89Gln в някой от децата им. При спомената по-горе численост на населението в засегнатите общини на двете области, разпространението за област Благоевград е 133/188475 души или 1/1500 души население, за област Кюстендил е 80/120958 или 1/1500 души население. Общо за общините от които произлизат болните от двете области разпространението е 213/310000 или 1/1500 души население.

Болните с Val30Met от област Смолян произхождат от общини Баните и Смолян.

През десетгодишния период населението на двете общини е средно 45 000. Клинично болните с тази мутация са 6, общо генетично верифицираните случаи с произход от тези общини са 12. Честотата възлиза на 1/7500 души, разпространението 1/3750. Съотношението за тази мутация е 1/3, както и съотношението болни/носители.

Болните и носителите с мутация Val30Met, които не произхождат от общините в област Смолян, не са включени в изчисленията. Може да се предполага, че по-голямо огнище с Val30Met обхваща територията на цяла Южна България между градовете Смолян-Хасково-Стара Загора-Бургас-Пловдив-Благоевград-Гоце Делчев-Смолян. Освен един болен, произхождащ от с. Маноле/област Пловдив и двама асимптомни носители за Val30Met, останалите трима болни с тази мутация по произход са от северозападната и североизточната част на страната и Софийска област. Те не са включени в изчисленията, касаещи Val30Met епидемиологията.

За община Ихтиман от където болните произхождат от две населени места – селата Вакарел и Венковец, населението за десет годишен период е средно 17683. За същия период болните са 15, генетично верифицирани случаи са 27. Честота възлиза на 1/1200 души, разпространението 1/655 души. Съотношението за тази мутация е 1/2, както и отношението болни/носители.

За страната при примерно население от 7,3 милиона средната честота на новопоявилите се случаи за всички мутации и клинично диагностицирани болни за посочения период на наблюдение (131 Glu89Gln + 15 Ser77Phe + 18 Val30Met + 8 Gly47Glu + 2 Ser52Pro) възлиза на 174/7 300 000 или средно 1/42 000. Разпространението на заболяването (213 Glu89Gln + 27 Ser77Phe + 27 Val30Met + 11 Gly47Glu + 4 Ser52Pro) е 282/7 300 000 или средно 1/25 900.

В изчисленията не е включен двойният хетерозигот за Glu89Gln/Val30Met.

Получените данни показват наличието в страната на ендемични райони с различна площ за отделните мутации – Glu89Gln, Ser77Phe и Val30Met. Честотата и

разпространението на трите мутации изпълняват критериите за ендемични райони (www.recognizingttr-fap.com/epidemiology) – между 1/1000 и 1/10 000.

Данните са изключително динамични и се променят всеки месец във връзка с диагностициране на нови болни и асимптомни носители. Това променя двата показателя в посока към по-висока честота и разпространение.

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛНИТЕ С ТРАНСТИРЕТИНОВА НАСЛЕДСТВЕНА АМИЛОИДОЗА

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МАТЕРИАЛИ

За анализа на вида на симптомите при ТТР-ФАП при нашите болни е използвана цялата налична медицинска документация под формата на епикризи на болните в българския регистър от всички засегнати семейства с петте вида мутации. Друга документация, като прегледи от личен лекар или специалисти от доболничната помощ, не е използвана поради значително по-малката клинична информативност и най-често липсващи описания на провеждани инструментални изследвания.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА БОЛНИТЕ С РАЗЛИЧНИ МУТАЦИИ – ОБЩИ ДАННИ И ЗАКОНОМЕРНОСТИ

Между болните с различните мутации има определени клинични разлики, свързани с различни показатели, вариращи при болните с всяка една от мутациите по различен начин. Времевите периоди на посочените показатели са в години, от – до.

Възраст на начало на заболяването

Преценката на началото се осъществява спрямо възрастта при поява на първия, свързан със заболяването симптом. Определя се в години и десетици, както преживяемостта. В процеса на диагностициране на болен с TTR-FAP като правило, без значение от наличната доказана мутация, са от значение засягането и клиничните прояви от всяка една от основните за диагнозата системи и главни органи. Основно при работа с медицинска документация е по-лесно да се прецени коя е първата засегната система. В някои случаи това е силно затруднено и има впечатление, като че ли първите две системи за засегнати/се засягат практически едновременно. Засягането на основните за диагнозата системи по правило при TTR-FAP е една след друга през определен интервал от време, което е важен клиничен диагностичен показател за преценка дали да се пристъпи към ДНК анализ.

Преживяемост

За преживяемост се приема времевият период от началото на първия/първите симптоми до леталния изход и много зависи от приетия момент на начало. Определянето може да се изразява в години или месеци. Изразяването в години е по-удачно като цифров вид. Необходимо е месеците (дванадесет на брой в година) да се превърнат в десетичен знак от 0-1 до 10. Същото се ползва и при определяне възрастта на начало.

Фамилност

Насочената и внимателна фамилна анамнеза при всички болни (с много малки изключения) установява данни (понякога не много точни и категорични) за положителна фамилност – наличие на един заболял пряк родственик – един от двамата родители (най-често починал) по майчина или бащина линия и/или брат или сестра, по-рядко леля, чичо, братовчеди. Поради своята системност и характер, оплакванията

у родителя или друг родственик са същите или много сходни до еднотипни като: субективна и обективна характеристика, еднаква или много близка възраст на начало на заболяването, еднаква или с малка разлика последователност на засягане на отделните функционални системи. Това често се отчита от болните по следния начин: „имам същите оплаквания както и баща ми/майка ми", „оплакванията ми започнаха в същата възраст, както при баща ми/майка ми".

При определяне на линията на предаване (от кой родител е унаследено заболяването) важни за фамилната анамнеза са прояви у родителя като болки в краката, сърдечни нарушения и особено при липса на рискови фактори (тютюнопушене и алкохолна употреба, артериална хипертония), на „уголемено сърце", поставен водач на сърдечния ритъм, смърт от „сърдечен инфаркт", смърт на фона на добро общо здраве – легнал си вечерта и на сутринта е починал. При последните случаи анамнезата дава данни за „сърдечен инфаркт", като причина за смъртта в смъртния акт на родителя. Относително най-рядко съобщавани, като налични у заболелия родител са стомашно-чревни оплаквания. Често съобщаван симптом е спад на телесно тегло на засегнатия родител, инвалидизиране – ползване на помощно средство при придвижване, впоследствие залежаване на легло за около две-три години преди смъртния изход.

Важен за определяне линията на предаване е и произходът на засегнатия родител. Това често е населено място или община, от което има и други засегнати семейства/болни. Практиката показва, че от едно населено място често произхожда и друго засегнато семейство/болен, т.е. често от едно населено място са повече от едно засегнато семейство и от това населено място никога семейството не е само едно. Ако към даден времеви период е едно, то в бъдеще трябва да се очаква следващо.

Понякога е трудно да се определи линията на предаване – по бащина или по майчина. В тези случаи тя се приема с известна степен на несигурност в зависимост от това към кой родител клонят данните. Често единият от родителите е починал, докато другият е жив със или без други заболявания към момента на диагнозата на болния. В случаите на починал родител във възраст преди 60 години и жив друг и особено над 70 години без данни за класическите клинични прояви на заболяването, то може да се приеме линията на предаване от починалия. В случаите на починал родител на възраст над 70 години от сърдечна патология, без данни за симптоми от засягане на другите системи, то този родител едва ли е предал мутацията и трябва затова да се счита другият. Трябва да се има предвид, че заболяването, макар и по-рядко, може да започне след 70-годишна възраст. Това е по-характерно за мутацията Val30Met, която е с по-мек клиничен фенотип. С изключение на мутацията Gly47Glu, за останалите мутации е характерна високата възраст при жените. Такъв е случаят на едно от последните диагностицирани семейства от Пазарджик и едно от Вакарел. И при двете семейства родителят е диагностициран след диагностицирането на децата: при първото семейство към момента на диагнозата майката е на 82 години с Glu89Gln, при второто майката е на 86 години със Ser77Phe. Предвид тези расъжденията, по-вероятно е предаване от родител, произхождащ от населено място, от което вече има друго засегнато семейство, независимо от неговата възраст.

При единични случаи нещата са несигурни: липсват данни за фамилност и обикновено това са болни, които не са живели с болния родител и нямат данни за неговите оплаквания. В този случай фамилната анамнеза трябва да се събере и от най-близки-

те, живели с родителя на болния. Особено трудна е преценката на линия на предаване, когато и двамата родители са починали в сравнително млада възраст – преди 60-65 години, или единият е починал много рано – преди средната начална възраст и дори понякога преди най-ниската отчетена начална възраст за развитие на заболяването за дадена мутация или двамата родители произхождат от населено място, от което има и други засегнати семейства/болни, или когато и двамата родители са починали на възраст над 70 години. В тези случаи, както и при някои болни далечни роднини (братовчеди – втори, трети и т.н.), принадлежащи условно към различни семейства и с ненапълно ясна линия на унаследяване, данните могат да се получат, като се проследи връзката им назад през поколенията. Това не винаги става в момента на прегледа на болния, а често по-късно, при поява на заболял повече или по-малко далечен техен роднина – братовчед или друг родственик.

Случаите, когато болните не подават точни данни за фамилност или отказват наличието на такава, не подлежат на обсъждане. Явлението, макар и рядко, се наблюдава и се усеща от лекаря, най-малкото поради категоричното заявяване на болния, че такива симптоми у родителите му са липсвали.

Определянето на начина на предаване значително се улеснява при техните деца като резултат от ДНК скрининга.

Пенетрантност

В литературата пенетрантността се определя към дадена възраст. С увеличаване възрастта на болните нараства и пенетрантността. На този етап периодът на наблюдение е сравнително кратък и точни данни за пенетрантността при нашите болни не могат да бъдат посочени с висока точност. Съвсем грубо и ориентировъчно за приблизителната пенетрантност можем да съдим по наличието на положителна фамилност, която при всички наши мутации е над 85-90% (с изключение на Val30Met). Интерес представляват болните, съставляващи оставащите до 100%. Предвид наличието на болни с мек клиничен фенотип (болният баща на едноячни близнаци с Glu89Gln, болни, диагностицирани след диагностициране на техните деца – една с Glu89Gln и една със Ser77Phe), които независимо от положителен ДНК анализ или неизследвани, остават клинично недиагностицирани. За момента не можем да определим какво е процентното съотношение на тези с мек фенотип и тези с положителен ДНК резултат, но без никакви оплаквания и/или обективни данни за начало на заболяването.

Ход на заболяването

ТТР-ФАП е мултисистемно прогресиращо заболяване. Един път започнало, независимо от коя система, в хода на заболяването се наблюдава усилване тежестта на първоначалните симптоми, разнообразяване на старите симптоми и добавяне на нови симптоми от засягане на същата или следващи системи. Настъпва обогатяване на анамнезата с разнообразни симптоми от засягане на отделните функционални системи, утежняване на първите симптоми, оплакванията и симптомите се появяват „гонейки се" едни след други в кратки интервали от време и не повече от няколко месеца.

Случай

Жена (МПД). Мутация Ser52Phe. Началото е юли 2005 г., възрастта е 44,25 години, с хипестезия за болка и допир в краката. Няколко месеца по-късно се добавила хипестезия за топло и студено по краката. През октомври 2006 г. е диагностицирана аритмия, отдадена на щитовидна патология.

През 2007 г. хипестезията и субективните изтръпвания достигнали колената. От пролетта на 2007 г. се добавил спад на телесно тегло, достигнал 20 кг през юни 2012 г. Чести изгаряния по крайниците от октомври 2008 г. Силно смутено пазене на равновесие, с прогресиращ характер от началото на 2009 г. Сухота в очите от началото на 2012 г. От началото на 2013 г. с постпрандиална диария с неколкократни изхождания, уринарни смущения по ретенционен тип. Време от началото на поставяне на точната диагноза 7,92 години. Преживяемост 9,42 години.

В случай на разгърната картина на заболяването клиничният фенотип е смесен и се състои от комбинация от прогресиращ сетивно-двигателен полиневропатен синдром, рестриктивна кардиомиопатия (ехокардиографски), често с ритъмни и проводни нарушения), стомашно-чревни нарушения от страна на горния или долния път или от двата едновременно, различни автономни прояви. Колкото в по-ранен стадий се диагностицира заболяването, толкова увредата е по-лека и проявите са от две, дори една функционална система.

Посочените особености са основание да мислим за заболяването, на второ място при подозрение за него да се търсят насочено в анамнезата и обективното изследване на прояви от други системи и тези подозрения да се докажат или отхвърлят с подходящи инструментални изследвания, вкл. ДНК анализ, бързата диференциална диагноза и бърза точна диагноза.

Липсата на засягане на основните за диагнозата други системи след определен период от време – обикновено две и основно периферна нервна система и сърце, след повече от средно две години и особено след 4,2 години (средно време на забавяне на диагнозата), не се наблюдава при TTR-FAP. Такива са случаите на полиневропатия или карпал-тунел синдром без сърдечно участие или гастроинтестинални прояви, сърдечно участие без полиневропатия или карпал-тунел синдром или гастро-интестинални прояви, изразен спад на тегло или автономни прояви (спад на АН, положителна ортостатична проба, уринарни, еректилни прояви и диария).

Клинична хетерогенност

Добре известна в литературата. При нашите болни най-добре се наблюдава при родословия с много членове – болни, носители и здрави.

1. Двоен хетерозигот по мутациите Glu89Gln и Val30Met (Приложение 4, стр. 309).

Болната е една от първите със заболяването, член на семейство № 2. Семейството е голямо, с много представители, не всички от тях изследвани за носителство, поради субективни причини (отказ) или обективни такива.

Болната (ЕСК) е жена, родена на 25 февруари 1956 г., за начало на оплакванията е приета датата 1 май 2005 г. – 49,25 години. Точната клинична и ДНК диагноза е поставена на 21 май 2008 г. – три години след първите оплаквания. Началото е с полиневропатен синдром, фенотипът при поставяне на диагнозата е смесен – полиневропатен и сърдечен, установен с Rö-графия на бял дроб и сърце, с данни за изгладена сърдечна талия и последващата ехокардиография с данни за ЛК хипертрофия, задебеляване на септума, зърниста структура на миокарда и малък плеврален излив (без посочен обем). Заключение: Амилоидоза на сърцето.

Починала е на 6 октомври 2009 г. с преживяемост/ход на заболяването 4,42 години.

Мутацията Glu89Gln е унаследена по майчина линия и засегнатите роднини по тази линия носят тази мутация. Синът и дъщерята на пациентката са асимптомни носители на Val30Met. Логично е да се предполага унаследяване на Val30Met по бащина

линия. Родните на болната по бащина линия поради трудност в общуването не бяха изследвани до края на 2018 г. В началото на 2019 г. започнаха да се натрупват данни за родните на болната по бащина линия, включително членове на семейството, със симптоми, характерни за заболяването. Беше ДНК верифициран и първият случай с Val30Met – жена (АСВД), братовчедка на болната двоен хетерозигот по бащина линия: бащата на ЕСК (Glu89Gln/Val30Met) и майката на АСВД (Val30Met) са брат и сестра. Брат на АВСД, живеещ в Испания, е с болки в долните крайници – симптоматика, подозрителна за наличие на заболяването.

Двете намерени при болната мутации, самостоятелно имат различни и специфични клинико-генетични корелации. Следва въпросът коя от двете мутации е определяла клиничната картина на заболяването. Средната начална възраст за Glu89Gln е много по-ниска от тази на Val30Met, затова като водеща трябва да се приеме Glu89Gln, която е със средна начална възраст по-близка до възрастта на начало при тази болна. Преживяемостта е от най-ниските за болните с транстиретинова амилоидоза. Освен при болната, преживяемост под пет години се наблюдава при още тринадесет други болни, имащи само Glu89Gln мутацията. Предвид клиничните особености на заболяването при болната двоен хетерозигот: начало под средната за болните с Glu89Gln и особено за жените с тази мутация и кратката преживяемост, влиянието/съучастието на Val30Met не може напълно да се отхвърли. Болната е починала и не може да се проведат по-съвременни изследвания, касаещи експресията на нормалните и мутантните алели на транстиретина за всяка от мутациите: Glu89Gln и Val30Met.

Към това семейство по майчина линия се отнася и жена (ДСП), родена на 23.7.1982 г. Бащата има Glu89Gln и е със симптоматика на заболяването. ДНК скринингът при дъщерята не установява носителство на Glu89Gln, а Gly6Ser, намиран в 10% от кавказката раса и смятан за непатогенен вариант – полиморфизъм (Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013). Болната има бъбречна патология (повишен серумен креатинин) и положителна фамилност за бъбречна патология за такава от майката (повишен серумен креатинин като израз на бъбречна недостатъчност), която е починала. Клинично този случай е от компетентността на нефролозите.

2. Клинична хетерогенност при семейство с мутация Glu89Gln при едноядрени близнаци от мъжки пол и техния баща с бавен ход на заболяването – бавноразвиващ „мързелив – спящ" FAP.

При TTR-FAP се описва добре изразена клинична хетерогенност между отделните популации с една и съща мутация, както и вътрефамилна такава, от което нашите болни с това заболяване, независимо от наличната мутация, не правят изключение. Случаи на едноядрени близнаци с различна начална възраст и различен клиничен фенотип са описвани при Val30Met (Holmgren G et al., 2004; Munar-Ques M et al., 2001; Suhr O et al., 2003).

При представения случай хетерогенността е най-показателна.

Поводът за диагностициране на това семейство са оплаквания, започнали при втория, по-малкия от близнаците. Разликата между двамата е 10 минути. При първия преглед нямаше сигурни анамнестични данни за това дали са едноядрени или двуядрени, макар че приликата им е като при едноядрени близнаци. След ДНК секвенирането при симптоматичния, се доказа същата мутация и при втория. Подробната анамнеза

при майката не даваше данни за налични заболявания, които да се свържат с TTR-FAP, за разлика от данните при бащата. При последния ДНК секвенирането доказа същата мутация.

Конкретните симптоми, станали повод за диагностицирането, са отоци по долните крайници и задъхване по време на работа при изкачване на стълби, отдадено на повишено телесно тегло. При проведени изследвания в болнична обстановка на възраст 42,5 години, са били установени ЕКГ данни за синусов ритъм и ЛПХБ (ляв преден хемиблок). От ехографското изследване – ЛК хипертрофия; систолна дисфункция; малък перикарден излив. Повторното ехографско изследване няколко дни след първото разкрива значително задебеляване на ЛК и ДК, тежка диастолна дисфункция; дилатирано ЛП. От неврологичния статус – хипорефлексия за горни крайници с хипо- до арефлексия за долните. При подробно снемане на анамнезата се оказа, че са били налице изтръпвания на двете ръце с картината на двустранен карпал-тунел синдром, с приблизително седемгодишна давност, но с непостоянна изява. Това определя началото на 35,3 години. Резултатите от нервната проводимост към датата на диагнозата – налице са данни за двустранен карпал-тунел синдром, изразен с удължени ДЛВ и снижени амплитуди на двигателните отговори. Останалите изследвани периферни нерви на ръце и крака, вкл. суралните нерви, са били интактни. От 1 август 2014 г. е на лечение с Tafamidis. От началото на месец май 2016 г. симптомите от страна на ръцете са отзвучали. Към месец юни 2017 г. болният продължава лечението. Неговият брат не е имал оплаквания до 1 октомври 2017 г. (45,9 години), когато се явява картина на двустранен карпал-тунел синдром, медикаментозно резистентен от терапия с 4 капсули дневно Brieca. Поради тази причина след 6 месеца е проведено оперативно лечение на ръката с по-изразени оплаквания и хистологично изследване на отпрепарираните материали с Конго червено. До момента липсва резултат, както и данни за клиничните оплаквания.

При бащата началото трябва да се свърже с двустранен карпал-тунел синдром (на 42,7-годишна възраст), опериран двукратно на 45,2 и 50-годишна възраст, с клинично подобрение и без оплаквания до края на 2010 г. Минали заболявания: 1. Прекаран мозъчен инфаркт юни 2007 г., лекуван болнично на 58,6-годишна възраст. Остатъчна левостранна хемипареза. 2. Два коронарни байпаса – ноември 2011 г. (64,1 години), по повод стенокардна болка. 3. Язва на дванадесетопръстника с кръвоизлив – октомври 2015 г.

Настоящи заболявания: 1. Артериална хипертония от 30-годишна възраст, нелекувана системно, максимални стойности 170 mm Hg систола, с лечение след инцидента поддържа стойности 130-135/80-90. 2. Гастрит с давност над 30 години, лекуван при изостряне на симптомите.

Фамилност: баща, починал на 73 години от „астма", изразен пушач, майка – починала на 60-годишна възраст от неоплазия без други данни.

Проведени изследвания: 1. Ехокардиография, 2013 г. (64,6 години), с данни за умерено изразена левокамерна хипертрофия. 2. Неврологичен статус, април 2014: Левостранна централна спастична хемипареза с флексорна контрактура на лява ръка и косяща походка с ляв крак, сухожилна и надкостна хиперрефлексия с разширени рефлексогенни зони. Десни крайници: СНР и сетивност в дясна ръка – б.о.; десен крак: коленни рефлекси в норма; отслабен ахилов рефлекс, плантарен отслабен; сетивност: графестезия, дълбока сетивност, обща лемнискова за допир, болка, температура и

екстралемнискова сетивност – съхранени. 3. ДНК анализ на 65,6 години установява мутацията Glu89Gln. 3. Неврологичен статус, юни 2016: в десни крайници: хипорефлексия за бицепс, трицепс, стилорадиален и коленен, ахилова хипорефлексия до арефлексия. В левите крайници е налице хиперрефлексия с разширени рефлексогенни зони. Изследването за нервна проводимост (юни 2016) е в норма освен намалена амплитуда и леко удължена дистална латенция за десен медианен и ляв улнарен нерв. Болният не е на лечение с Tafamidis. До април 2018 г. (69,4 години) болният е жив.

Въпреки липсата на съществени оплаквания при този случай предвид данните за удължена латенция на n.medianus можем да считаме, че заболяването отново е започнало, макар и с много, много бавен ход.

Болните със Ser77Phe мутация имат само една разлика от болните с Glu89Gln и тя е по-високата средна възраст на началото. По другите показатели те не се различават.

Като цяло болните с мутация Val30Met имат най-висока средна начална възраст и най-висока минимална начална възраст на възрастовия обхват в години. Те са предимно от мъжки пол. Това се наблюдава и при други болни с другите мутации. Такива засега са малко и доколко полът е фактор за заболяемостта и тежестта на клиничната изява е въпрос, който предстои допълнително да бъде изясняван при нашите болни. Положителна фамилност обикновено липсва, крайно несигурна е или е много трудно да бъде определена, както и предаването – по бащина или по майчина линия. Късната начална възраст (дори над 70 години) при болните с тази мутация трябва да се тълкува като израз на относително „мек" клиничен фенотип. Клиничният фенотип е смесен – по-тежко е засегната периферната нервна система, включително автономната, обикновено началото е с ПНП синдром. Начало с карпал-тунел е по-рядко в сравнение с другите мутации, вкл. и от електрофизиологичното изследване (NCS). При сърдечно начало, сърдечното засягане често е по-изразено. При тези случаи полиневропатията и/или другите синдроми се развиват след определен времеви интервал. До момента няма случаи с начало от стомашно-чревния път. Проявите от страна на втората са скоро след проявите от страна на първата засегната система. Този интервал е приблизително от 6 до 18 месеца. Поради непознаването на заболяването в страната и високата начална възраст на оплакванията, сърдечната патология при болните с Val30Met (а и при другите мутации) най-често се тълкува като израз на хипертонична кардиомиопатия, исхемична болест на сърцето или кардиомиопатия с ревматична генеза. Не са редки ангиографски изследвания, които не разкриват сериозна съдова патология, която да обясни симптомите, както и единични случаи на клапно протезирани болни с TTR-FAP.

Броят болни с не-Glu89Gln е относително малък и доколко полът е фактор за заболяемостта и тежестта на клиничната изява е въпрос, който предстои да бъде изясняван.

Клинични случаи с мутации Val30Met с начало след 70 години.

Мъж (ЗДЗ), възраст на начало – 72,7 години, начало с клиничен фенотип – ПНП синдром, вредности – не пуши повече от 30 години, фамилност – не се установява, родители – починали: баща на 54 години (карцином на ларингс), майка на 98 години, произход – неендемичен за Val30 район за страната, минали заболявания: липсват такива, засягащи периферни нерви, сърце, гастроинтестина-

лен тракт, предходни грешни диагнози: 1. Други възпалителни ПНП. 2. Аксонна ПНП с токсична генеза, клиничен фенотип при диагнозата: ПНП + сърдечен (леко изразен), NCS – аксонна ПНП, време от първите симптоми до диагнозата – 1,2 години.

Жена (РСД), мутация Val30Met, възраст на начало – 74,2 години, начало с клиничен фенотип – сърдечен (м. 6.12: ЕКГ – синусов ритъм, ЛББ; ЕхоКГ–ЛК дискинетичен септум, МКП – 12,5 мм, ЗСЛК – 13 мм, ТДО/ТСО – 86/30 мл, ФИ – 65%), диастолна дисфункция, коронарография – без сигнификантни стенози, вредности – не е пушила, не приема алкохол, фамилност – не се установява, родители починали: баща на 54 години (карцином на бял дроб), майка на 90 години, произход – ендемичен за Val30 район за страната, минали заболявания: ЛББ с давност > 10 години, предходни грешни диагнози (м. 6.12 г/болница "Св. Екатерина", София): ИБС. САП – III ФК. ЛББ. Несигнификантна коронарна атеросклероза. Пролапс на митрална клапа с нискостепенна МиИ. АХ – III ст. Дислипидемия, клиничен фенотип при диагнозата: ПНП + сърдечен, NCS – аксонна ПНП, операция за катаракта на едното око, време от първите симптоми до диагнозата – 5 години

Мъж (ТАЧ), възраст на начало – 73,6 години, начало с клиничен фенотип – сърдечен, вредности – не пуши от 30 години, фамилност – не се установява, родители починали: баща на 68 години (карцином на стомаха), майка на 62 години (отравяне); произход – ендемичен за Val30Met район за страната (Широка лъка), минали заболявания: 1. ЛББ (м. 11.14 г.). 2. Сърдечно клапно протезиран 2012-2013 – липсва документация, предходни грешни диагнози: 1. Изострена хронична сърдечна недостатъчност III Ф.К. ПСП. Състояние след MVR и AVR. Нискостепенни интрапротезни регургитации. 2. Епилепсия – ГТКП (ЕЕГ-без епилептиформена активност), Трилептал 2 х 1 х 300 мг, клиничен фенотип при диагнозата: ПНП + сърдечен, NCS – аксонна ПНП (с много леко удължено ДЛВ х десен n.medianus), време от първите симптоми до диагнозата – 2 години.

В клиничната си изява въпреки малкия брой болни с мутациите Gly47Glu и Ser52Phe, прави впечатление, че при тях има засягане на бъбрека/бъбреци към момента на диагностицирането, изразено с данни за амилоид от бъбречната биопсия при оцветяване с Конго червено. При болните с другите мутации няма данни за бъбречно засягане към момента на диагнозата или ако такова нещо е налице, то е в напредналите и/или терминални стадии на заболяването. Това, разбира се, е до голяма степен условно, тъй като болните с проведени бъбречни биопсии за амилоид преди или след поставяне на точната клинична и ДНК диагноза са единици. И в двата случая това са болни, при които поради прогесиращия и системен характер на заболяването е имало съмнение за ненаследствена бъбречна амилоидоза, обикновено първична.

Клиничен случай Ser52Phe

Жена (МПД), мутация Ser52Phe. Начална възраст 44,25 години; преживяемост 9,42 години; време от началото на поставяне на точната диагноза 7,92 години. Диагнозата е поставена в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, юни 2013 г. Началото е с класически полиневропатен синдром. След изписването болната е хоспитализирана веднага в IV нефрологична клиника на същата болница. От изследванията: Креатинин горнограничен – 144, К 5,7; креатининов клирънс 29 мл/мин. От ехография на коремни органи: Черен дроб 130 мм, с дифузно повишена, блестяща ехогенност, без огнищни промени. Жлъчен мехур прегънат, без конкременти; Панкреас с повишена ехогенност на паренхима. Десен бъбрек 110 мм, паренхим 16-17 мм, повишена ехогенност на паренхима I ст. Два калцификата в паренхима 6-7 мм. Ляв бъбрек 99 мм, паренхим 16-17 мм, повишена ехогенност на паренхима I ст. Слезка 80 мм. Пикочен мехур с дебелина на стената 7-8 мм; остатъчна урина 16 мл. Заключение: Ехографски данни за дифузен бъбречен процес. Пункционна бъбречна биопсия с около 25 гломерула, 15 от които са напълно склерозирали. Някои гломерули са със силно разширен хилус от отложената хомогенна материя. Интерстициумът е с почти дифузна фиброза, съпроводена с огнищна мононуклеарна инфилтрация, която в отделни участъ-

ци е обилна. Някои каналчета са атрофични. Артериалните кръвоносни съдове са със задебелени стени. Имунофлуоресцентното изследване доказа 2+ хилусно в гломерули и в стени на артериоли отлагане на С3. При оцветяване с Конго червено на поляризирана светлина се доказа отлагане на амилоид в стената на някои кръвоносни съдове, гломерули и по базални мембрани на каналчета. Заключение: Бъбречна амилоидоза. Шест месеца преди леталния изход поради прогресиращата бъбречна недостатъчност болната е била на хемодиализа по район (гр. Велико Търново).

От представения случай става ясно, че засягането на бъбрека при TTR-FAP е относително късна проява – в конкретния случай 1,4 години преди фаталния изход, но с биопсично доказан амилоид, което обяснява бъбречната недостатъчност и лечението с хемодиализа.

Бъбречното засягане има и друга страна. Поради мускулната хипотрофия и загубата на телесна маса при болните с TTR-FAP серумният креатинин често има стойности между 40 и 60 μmol/l, което по правило се наблюдава при нервно-мускулни заболявания с хипотрофии, включително АЛС. С напредването на заболяването и прогресиращото увреждане на сърцето се наблюдава и постепенно покачване на серумното ниво на креатинина, като израз на кардиоренален синдром – влошаване на бъбречната функция в резултат на намален приток на кръв, вследствие на намалена помпена функция на сърцето.

Случаи

Жена (ECP,) мутация Glu89Gln. Началото е на 62,8 години. Време от първите симптоми до поставяне на диагнозата 3,7 години. Първите прояви са необясним спад на тегло за период от шест месеца, след което се добавили прояви на прогресиращо в проксимална посока изтръпване и стегнатост на краката, впоследствие на ръцете. Три години и три месеца след началото се добавя увреда на очедвигателните нерви (по-подробно този тип увреда е представена при офталмологичните промени при болните с TTR-FAP). Към момента на диагнозата са налице рестриктивна кардиомиопатия и полиневропатия. За период от десет години серумният креатинин обикновено е на горната референтна граница с няколко регистрирации над нея до деветата година от началото, свързвано с прогресията на кардиомиопатията.

Мъж (ГСТ), мутация Glu89Gln. Началото е на 51,7 години. Преживяемостта е 7 години. Времето от първите симптоми до поставяне на диагнозата е 2 години. Към момента на диагнозата е с рестриктивна кардиомиопатия и изразен клинично и електрофизиологично полиневропатен синдром. Три и половина години след първите симптоми по повод микроалбуминурия е проведена бъбречна биопсия с хистологично описание: начална огнищно-сегментна гломерулна склероза. Хроничен тубулоинтерстициален нефрит. Амилоид не е доказан. Общоприето правило в литературата е, че отрицателен биопсичен резултат не изключва амилоидозата. През целия период на проследяване до момента е с горнограничен креатинин или леко повишен над горната референтна граница.

Серумният креатинин не е единственият показател, който се увеличава в хода на прогресията на заболяването. Това се отнася и за серумните нива на пикочната киселина, уреата и К. Обикновено серумният К рядко е повишен, по-често стойностите са близко до горната граница. Първо се покачват креатинина или пикочната киселина, в някои случаи покачването е едновременно, понякога първо се покачва уреата. В случаите на използван Milurit в дневна доза 100 mg не се наблюдава значим спад в нивото на пикочната киселина. Доколкото не всички болни са употребявали системно този медикамент, този факт изисква по-системно наблюдение при повече болни и унифициран дозов режим на медикамента. За момента тези наблюдения за повишените нива на

посочените лабораторни показатели са единични, но се очертават като закономерност. Малкият брой на тези наблюдения не дава възможност на този етап да се направят по-сериозни изводи. Сравнителен анализ между времето на първата регистрация на повишените нива на посочените показатели и функционалните ехокардиографски и лабораторни параметри за влошената сърдечна функция би дал допълнителна информация за прогностичното значение на тези фактори.

Случаи

Мъж (ВФФ), мутация Glu89Gln. Началото е на 49,9 години. Клиничният фенотип е водещ сърдечен, полиневропатният синдром е изключително слабо изразен. Първото повишение над горната граница е установено 4,5 години след първите симптоми – креатинин 110 (горна граница 106) и пикочна киселина 516 (горна граница 420), уреа 7,3 (горна граница 8,3), К 5,05 (горна граница 5,60). Към същия момент ехокардиографията е с данни за запазена ЛК систолна функция. Умерена диастолна дисфунция. Дилатирано ЛП. Голям перикарден излив, без данни за компресия върху ДК.

Мъж (КВС), мутация Glu89Gln. Началото е на 59,2 години. Клиничният фенотип е смесен – полиневропатен, сърдечен и стомашно-чревен. Първото повишение над горната граница е установено 4 години след първите симптоми – креатинин 183 (горна граница 110), уреа 12,9 (горна граница 9,2), пикочна киселина 352, (горна граница 488). Към същия момент ехокардиографията е с данни за умерена диастолна дисфункция и значителна левокамерна хипертрофия.

Мъж (ИСД), мутация Glu89Gln. Началото е на 55,8 години. Първото повишение над горната граница е установено 2,5 години след първите симптоми – пикочна киселина 520 (горна граница 417), уреа 12,8 (горна граница 8,1), креатининът и К са били в референтни граници. Ехокардиографията е била с умерена диастолна дисфункция и запазена систолна функция. Година и половина по-късно креатининът е 116 (горна граница 106), уреа 12,2 (горна граница 8,3), пикочна киселина 590 (горна граница 420), К в норма. Между двете посочени изследвания показателите са влизали в референтните граници.

СИМПТОМИ

Заболяването има системен характер и засяга всички органи и системи. Най-тежко засегнатите са основни за диагнозата. Първоначалните симптоми зависят от клиничния фенотип. В клиничната картина на заболяването началото може да бъде с прояви на всяка една от следните системи: периферно-нервна, сърдечно-съдова и стомашно-чревна, независимо от наличната мутация. Най-често, като първа засегната система се проявява периферно-нервната, следвана от сърдечно-съдовата, най-рядко е началото с прояви от страна на стомашно-чревния път. Засягането на последната система при повечето болни се проявява обикновено след засягане на първите две. Често началото при болните е не толкова с полиневропатен синдром, колкото с карпал-тунел синдром, поради което началото с този синдром е по-правилно да се отдели от класическия полиневропатен синдром в отделна подгрупа (Benson M, Kincaid J, 2007). Симптомите от трите основни за диагнозата системи са едни и същи, независимо коя система ще бъде първа засегната в хода на заболяването и дали ще се появят в началото или впоследствие

Клиничен фенотип – засягането на системата при началото на заболяването и последователност в клинична изява на симптомите и засягането на отделните системи и органи

За начало се приема датата, на която са се появили първите симптоми свързани със заболяването или тези, с които заболяването може да се прояви. Понякога това е трудно и началото е прието с максимална приблизителност. Явно е, че колкото по-рано

се отбележи началото, преживяемостта може да се окаже по-дълга. Това се наблюдава при начало с карпал-тунел синдром, сърдечни нарушения и обстипация. Последната е често явление, предимно при женския пол и може да има известна неточност в отчитането на момента на началото. За налична обстипация според гастроентерологията се приема една дефекация на повече от три дни (Wixner J et al., 2017). Неточностите могат да се избегнат при спазване на клиничните критерии за оценка на един или друг симптом от система, приета за първата засегната, т.е. начало на заболяването.

При повечето от заболелите първите симптоми са от страна на прогресиращия полиневропатен синдром, като при половината от тях началото е с карпал-тунел синдром, преминаващ в типичен полиневропатен синдром след средно 6-годишен интервал. Последният при нашите болни се колебае от 0,5 до 15 години, средно 6 години. Поради неприятния характер на сетивните нарушения или болката при карпал-тунел синдрома, болните се обръщат към невролог сравнително скоро след появата на оплакванията. При някои от тях са извършвани едностранна или двустранна операция за карпал-тунел синдром.

При начало на заболяването със сърдечни нарушения, обикновено са безобидни и обичайно липсва анамнеза за предходно сърдечно заболяване. Често се отдават на други причини, включително физиологични или заболявания, обуславящи сърдечни нарушения (щитовидна патология). Често биват установявани по време на диференциалнодиагностичното и етиологичното изясняване на полиневропатния синдром или след това при някоя от хоспитализациите на болните. При изразена сърдечна патология или в късните стадии на заболяването главните симптоми могат да се владеят от напредващите сърдечни нарушения, независимо дали болните имат слабо проявен или изразен полиневропатен синдром с изразени паретични явления.

След няколко, се появяват по-характерните белези на сърдечното засягане, най-често доказвани ехокардиографски. През последните една-две години нараства броят на случаите с предимно сърдечно начало. Обикновено при тези случаи периферната нервна система е слабо засегната, като болните имат леки или нямат оплаквания от страна на периферната нервна система. Изследването на нервната проводимост разкрива характерните промени от периферните нерви (описани в главата за нервна проводимост). Това предполага приблизително изравняване на началото между такова с периферно-нервно и сърдечно. По правило клиничният фенотип при почти всички от известните мутации, причиняващи ФАП-ТТР, е смесен (Rapezzi C, et al., 2013). Чистите форми с доминираща полиневропатия или кардиомиопатия са малък процент. Нашите болни не правят изключение – те имат смесен клиничен фенотип с наличие на ПНП и кардиомиопатия, но с два подтипа: предимно периферно-нервен, с изразен ПНП синдром и леко до умерено сърдечно засягане (условно прието с прояви на сърдечна недостатъчност ≤ II ФК по NYHA), и предимно сърдечен, с тежка амилоидна кардиомиопатия (условно прието с прояви на сърдечна недостатъчност ≥ III ФК по NYHA) и относително леко изразен полиневропатен синдром/карпал-тунел синдром. Това разделяне на предимно невропатен, предимно сърдечен и смесен – невропатен и сърдечен, не е новост в литературата и се споменава и от други автори (Maurer M et al., 2016).

За някои болни е трудно да се определи с точност коя система е засегната първа и кога. Това се отнася за първите болни и семейства в регистъра. Обикновено те имат

дълга еволюция на заболяването, то е в напреднал стадий, със засегнати повече от двете три функционални системи, болните са починали и от наличната им медицинска документация е трудно, понякога невъзможно да се определи системата, засегната първа.

В случаите на начало с по-характерни и най-често срещани симптоми процесът на диагностициране трябва да е по-лесен и обратно – начало със симптоми, рядко срещани като първи, води до удължаване на интервала време от първите прояви до точната диагноза. Това до голяма степен зависи и от степента на познаване на заболяването от медицинската общност. Някои от симптомите при TTR-FAP могат да се наблюдават и при други заболявяния, но при тях липсва системността, т.е. белези от засягане от TTR-FAP на другите важни за диагнозата системи.

Видът на мутациите няма съществено значение за началото – дали то ще бъде с прояви на полиневропатия, сърдечни симптоми или гастроинтестинални прояви. Все пак предварителните наблюдения показват, че при болните с Val30Met в сравнение с болните с другите мутации на преден план е засягането на периферната нервна система, сърдечното засягане е по-леко изразено в сравнение с това при болните с другите мутации. При болни с мутацията Gly47Glu е подчертано гастроентерологичното засягане. От коя система ще започнат първите прояви на заболяването не зависи толкова от мутацията, колкото от клиничната хетерогенност на заболяването. За момента изключение от това правило са болните с Gly47Glu, поради малкия им брой и необходимостта от по-дълъг срок на наблюдение. При първата наша болна, диагностицирана с тази мутация, водещ беше гастроинтестиналният синдром, следван от кардиомиопатията, докато периферно-нервния синдром бе сравнително леко изразен. Литературните данни за Gly47Glu показват много сходен еднотипен фенотип при тази мутация със следните общи черти: ранно начало, агресивен ход/кратка преживяемост, начало с изразен гастроинтестинален синдром, значително по-леко изразен полиневропатен синдром, бъбречно засягане и и подчертана антиципация (Pelo E et al., 2002).

Не може да се изключи и вероятността заболяването да започва със засягане едновременно на повече от една система – периферномервна и сърдечна или между проявите на засягането и от двете да има кратък или по-дълъг интервал от време. До момента само единични случаи позволяват обсъждането на този въпрос. Всичките са доказани изключително рано, с начало с карпал-тунел синдром при първия случай (жена, ЦКТ, Glu89Gln) и от периферна нервна система при втория случай (мъж, БСБ, Ser77Phe), верифициран с положителна биопсия за амилоид от букална лигавица, и трети (мъж, БХД, Glu89Gln) с доминиращо сърдечно начало. Посочените случаи са разгледани в раздела за промените в нервната проводимост.

Начало с класически полиневропатен синдром, като началото е в дисталните отдели на краката – т.нар. периферномервен фенотип. Сърдечното засягане е сравнително по-слабо изразено в сравнение с увредата на периферните нерви. В хода на заболяването болните развиват двигателни нарушения – перонеална и тибиална пареза с хипотрофии в мускулатурата предимно на краката и малко по-слабо на ръцете. При този клиничен фенотип за разлика от началото със сърдечен, болните имат по-изразен спад на телесна маса поради хипотрофията на мускулатурата на крайниците и като цяло.

Случаи

Мъж (ЙСД), мутация Glu89Gln. Началото е на 51,9 години. Диагнозата е поставена 1,7 години след първите оплаквания. В рамките на година от първите симптоми е с перонеална плегия и умере-

но изразена тибиална пареза, бавнопрогресиращи през следващите години. Към момента на диагностициране има засягане на сърцето с данни за симетрична лекостепенна левокамерна хипертрофия при запазена систолна функция на лявата камера. До момента все още в I стадий.

Мъж (ГВГ), мутация Glu89Gln. Началото е на 53,3 години. Диагнозата е поставена 1,3 години след първите симптоми. Година и половина след началото на първите симптоми е с тежка перонеална пареза, без тибиална слабост. През следващите години перонеалната пареза прогресира до плегия, добавя се и тибиална пареза. Към момента на диагностициране има умерено изразено засягане на сърцето с данни за значителна хипертрофия на лява и дясна камера. Левокамерна диастолна дисфункция, запазен функционален капацитет. До момента са все още в I стадий.

Начало с карпал-тунел синдром: Клиничната картина е класическа, началото е в дисталните отдели на ръцете.

Случаи

Жена (ДСД), мутация Glu89Gln. Начало на 52-годишна възраст. Болната има доказан болен брат – ЙСД. Диагнозата е поставена 17 години след първите симптоми при ДНК скрининг. Към момента на диагностициране има засягане на сърцето, изразено с лека хипертрофия, персистиращо предсърдно мъждене с ляв преден хемиблок и леко изразен сетивно-двигателен полиневропатен синдром. Клиничният фенотип при двамата сибси не е напълно идентичен. До момента са все още в I стадий.

Две сестри с еднакъв клиничен фенотип при начало на заболяването.

Жена (САК), мутация Glu89Gln. Начало на 50,2 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза – 5,4 години. Към момента на диагностицирането има засягане на сърцето – умерена към значима хипертрофия на лява камера, зърниста структура на септума, намален обем на пълнене на лява камера и малък плеврален излив, с леко изразен сетивно-двигателен полиневропатен синдром. До момента все още в I стадий.

Жена (ТАС), мутация Glu89Gln, по-малка по възраст от сестра си. Начало на 36,4 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза – 16,9 години. Към момента на диагнозата има засягане на сърцето – изразена двукамерна хипертрофия и диастолна дисфункция на лява камера по типа на смутена релаксация, с леко изразен сетивно-двигателен полиневропатен синдром. До момента все още в I стадий.

Мъж (ВНР), мутация Glu89Gln. Начало на 36,4 години с прояви на карпал-тунел синдром, преминал в класически полиневропатен след три и половина години. Тринадесет години по-късно се добавила еректилна слабост, успоредно с прогресията на полиневропатията. Към момента на диагнозата е със значимо задебелена ЛК стена, диастолна ЛК дисфункция. Нарушена лонгитудинална ЛК функция и клинично и електрофизиологично изразен полиневропатен синдром.

Начало с предимно или изключително сърдечен фенотип

На преден план е увредата на сърцето, може да има различни ритъмни и проводни нарушения, предходни коронарографии, поставен водач на сърдечния ритъм. Полиневропатният синдром е клинично и електроневрографски слабо изразен.

Случаи

Мъж (ТМТ), мутация Glu89Gln. Начало на 54,5 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза 4,8 години. Към момента на диагнозата с тежка левокамерна хипертрофия, тежка систолна дисфункция на лява и дясна камера. Перманентно предсърдно мъждене. Ляв преден хемиблок. Нисковолтажно ЕКГ. Леко изразен полиневропатен синдром без сетивни нарушения, само със сухожилна арефлексия за четирите крайника.

Мъж (ВВК), мутация Glu89Gln. Начало на 53,9 години. Две и половина години след първите симптоми е с високостепенна симетрична хипертрофия на лява камера с хипокинезия на останалия миокард, ЕКГ с ляв патологичен позиционен тип, AV блок 2:1, от холтер ЕКГ – AV блок II степен, преходен AV блок III степен, поставен водач на сърдечния ритъм. Диагнозата е поставена 11,3 години след първите симптоми при ДНК скрининг. Към момента на диагностициране е със значително

задебеляване на лявата и дясната камера. Тежка диастолна и систолна дисфункция на лявата камера. Полиневропатният синдром се добавя 4,5 години след първите оплаквания и е със сухожилна хипорефлексия и хипотрофия на мускулите на крайниците, дистална хипестезия за болка, допир, температура (топло и студено), смутен и двумерно-пространствен в краката, относително съхранен вибрационен усет. Преживяемост 12,9 години.

Жена (ДСК), мутация Glu89Gln. Начало на 52,3 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза 5,3 години. Първите сетивни оплаквания от долните крайници се появяват 4,2 години след сърдечните. Към момента на диагностициране е с тежка диастолна дисфункция – рестриктивен тип, и леко изразен полиневропатен синдром – сухожилна и надкостна хипо до арефлексия в ръцете, арефлексия в краката, дистална хипестезия за болка, допир, температура в ръце и крака, смутен вибрационен усет в краката. Запазени останалите сетивни модалности. Преживяемост 5,9 години. Екзитусът е настъпил внезапно, вероятно в резултат на електро-механична дисоциация.

Жена (БСН), мутация Glu89Gln. Начало на 57,3 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза 5,3 години. Към момента на диагностициране е със значителна хипертрофия на лявата камера, запазен функционален капацитет, намалена лонгитудинална систолна функция, тежка диастолна дисфункция и с леко изразен полиневропатен тип с дистална хипестезия за болка, допир, температура, съхранени рефлекси при ахилова хипорефлексия, съхранен ставно-мускулен и вибрационен усет. Провеждането по периферните нерви на ръце и крака е било предимно със снижени амплитуди и запазени скорости за повечето от изследваните нерви и леко над горна граница удължени дистални латенции за двата медиануса.

Начало с прояви от страна на горен и/или долен стомашно-чревен път

До момента най-малък е броят на случаите с начало от стомашно-чревната система. Процентът на случаите с такова начало най-вероятно е малко по-висок за сметка на малко по-нисък на случаите със сърдечно и периферно-нервно начало. Причината за неотчитането на начало със засягане на стомашно-чревната система освен масовото непознаване на заболяването от гастроентеролозите е и неспецифичната симптоматика при TTR-FAP. Симптомите от горния и по-слабо от долния храносмилателен тракт приличат много на симптомите при най-различни, често-срещани стомашно-чревни заболявания. Приема се, че стомашно-чревни нарушения се развиват при малко над 50% от болните след период от пет години (Wixner J. et al., 2017).

Случаи

Мъж (СВС), мутация Glu89Gln. Начало на 51,4 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза 20,6 години. Началото е с тежка обстипация, преодолявана с физически усилия (напъвания), от които получил трикратно слабинни хернии. Три години по-късно се добавя изразена брадикардия от 40 удара в минута и трифасцикуларен блок, довели до поставяне на водач на сърдечния ритъм. Пет месеца по-късно се появяват сетивни нарушения в рамките на регистриран полиневропатен синдром и анемия. След още три-четири години намалил теглото с 15 килограма. Към момента на диагностицирането е с умерена хипертрофия по типа на рестриктивна кардиомиопатия, повече за лява камера и сетивно-двигателен полиневропатен синдром. Преживяемост 20,8 години.

Жена (КСС), мутация Glu89Gln. Начало на 41,9 години. Времето от първите симптоми до точната диагноза е 12,9 години. Началото е с изразена обстипация, налагаща употреба на медикаменти, гадене, рядко повръщане. Състоянието е обяснявано с жлъчна калкулоза, но след проведено оперативно отстраняване, оплакванията не изчезнали. В следващите години се появява алтернираща обстипация/диария, тахикардия до 140 уд./мин и спад на артериалното налягане в стойности под 100 mm Hg систола. Оплаквания от изтръпване в долните, а после и в горните крайници се добавят три години след първите оплаквания от стомашно-чревния тракт. Към момента на диагностицирането – ехокардиографски данни за задебелени стени на лява и дясна камера. Нарушена

левокамерна релаксация. Запазен функционален капацитет. Клинично и ЕМГ данни за изразен полиневропатен синдром.

Мъж (ВПМ), мутация Ser77Phe. Началото е на 53,3 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза – една година. Началото е едновременно с изтръпване на дистални отдели на крака-та, съпроводено с постпрандиална диария, без предходна обстипация или алтерниращa обстипация/диария. Спад на тегло се добавя в следващите месеци, обяснявано с диарията. Към момента на диагностициране – ехокардиографията със задебелена ЛК и ДК. ЛК диастолна дисфункция. Запазена ЛК ФИ. Леко намалена лонгитудинална систолна функция. ФК 2. Клинично полиневропатният синдром е с хипорефлексия за всичките рефлекси, но с ахилова арефлексия, сетивните модалности не са засегнати. Промените в ЕМГ изследването са леко изразени – повече за сетивните влакна и долните крайници и двата медиани нерви.

Начало с прояви от автономната нервна система

Началото с ниското артериално налягане като израз на автономно засягане е рядко и в действителност не се наблюдава самостоятелно при нашите болни. Като израз на автономно засягане се приемат (Koike H et al., 2011) ниското артериално налягане, вкл. синкопните прояви, еректилната дисфункция, уринарните нарушения – ретенция и инконтинеция на урината, диарията и кардиоваскуларната дизавтономия, представяща се с ортостатична хипотония. Диарията се свързва с увреждане на чревния мотилитет, контролиран от собствената нервна мрежа, инервираща червата – интестиналните клетки на Cajal, означавани още като чревния „pacemaker”. Смята се, че гастроинтестиналните симптоми са резултат от намаляване на техния брой (Wixner J et al., 2017). В случаите, когато са налице, обикновено са съпътстваща клинична изява на увредена и друга функционална система – периферонервна или сърдечно-съдова.

Случаи

Жена (АМЛ), мутация Glu89Gln. Начало на 45,9 години. Време от първите оплаквания до точната диагноза – една година. Към момента на диагностициране е с амилоидна КМП с тежка ЛК диастолна дисфункция, запазен функционален капацитет с тежко изявен ортостатизъм, при който не може да изпълни ортостатичната пробата. Налице са още и клинично умерено изразен сетивно-двигателен полиневропатен синдром и от ЕМГ увреда по аксонен тип на периферните нерви на долните крайници.

Описаните комбинаци могат да се наблюдават при всяка една от другите мутации.

Начало с други симптоми, различни и комбинации от горните

Случаи

Мъж (ИАГ), мутация Gly47Glu. Началото е на 31,3 години. Преживяемостта е 6,6 години. Първите оплаквания са от неспецифични болки в петите. Половин година след това последва ексцесивно отслабване с петдесет килограма в рамките на година. След това се добавя еректилна дисфункция, като за шест месеца ерекцията става напълно невъзможна. След изчезването ѝ се добавят запек, бързо преминал в алтерниращa обстипация/постпрандиална диария и накрая само диария. На втората година от началото на заболяването е напълно инвалидизиран и ползва инвалидна количка. След още две години се появяват ретенция на урината и е на постоянен катетър. Не съобщава оплаквания от сърцето. Времето от първите оплаквания до точната диагноза е 4,8 години. Към момента на диагнозата е с клинично тежък полиневропатен синдром, от изследването липсват отвеждания от сетивни и двигателни нерви на четирите крайника. Ехокардиографски е с данни за тежка диастолна дисфункция, запазена ФИ, намалена лонгитудинална систолна функция. Този болен е един от малкото с проведена костна сцинтиграфия, с данни за натрупване на радиофармацевтика в сърцето. Подробностите са представени в раздела за изобразяващите изследвания.

НЕВРОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВАТА НАСЛЕДСТВЕНА АМИЛОИДОЗА

Клинични характеристики на полиневропатния синдром

Като цяло субективната симптоматика при болните се изразява с наличието на тръпнене/изтръпване, стегнатост, вдървеност, парене, мравучкане в дисталните отдели на крайниците и предимно в краката, усещане като стъпване в оловни ботуши, усет като обут „чорап", „иглички" по стъпалата, понякога с усет за горене и парене в стъпалата, но по-често е усетът за студенина. Сетивните оплаквания са причина някои болни да провеждат консулт със съдов хирург за изключване на съдова патология. Много често описаните оплаквания се развиват само за няколко месеца до половин година с бързо разпространение в проксимална посока, достигащи до колената и лакътните стави в случаите на засягане на ръцете. В някои случаи оплакванията могат да не бъдат постоянни за няколко месеца до година, след което придобиват постоянен характер. В такива случаи болните свързват сетивните оплаквания с извършване на една или друга професия. Понякога болните описват усет като протичане на електрически ток по крайниците и предимно в краката, но това обикновено се наблюдава при по-напреднали стадии на заболяването. Усетът за електрически ток има внезапен, непревидим характер. Възприема се като „чукане" и прилича като феноменология на тригеминална невралгия. В някои случаи още от началото болните съобщават за болезненост в зоните на изтръпналост, побледняване на пръстите. Оплакванията се провокират от студови въздействия – контакт със студена вода или студено време. По правило тези въздействия усилват сетивните оплаквания. Някои от болните още в ранните стадии на заболяването съобщават за намален температурен усет за топло и студено.

Обикновено сетивните оплаквания се съпровождат и с двигателни – често едновременно или двигателните следват сетивните кратко време след появата им. Болните съобщават за тежест и мускулна слабост в краката, затруднено изкачване на стъпала (в дома или на транспортни средства), изпускане на предмети с ръцете поради слабост и несръчност на движенията с дисталните отдели на ръцете, лесна обща умора, спъване и падане поради слабост, в напредналите стадии трудно до невъзможно клякане и още по-нарушено самостоятелно изправяне от клекнало положение, както и трудно с усилие обръщане от гръб на корем и обратно в легнало положение. Описаните оплаквания съществено затрудняват самостоятелната походка със или без залитане или нестабилност – по-скоро нарушения в равновесието. Поради двигателните нарушения някои от болните за кратък период от време след началото на оплакванията могат да прибегнат до употреба на помощно средство.

Много често към тази симптоматика е налице и друга, засилваща се с времето от началото на оплакванията – отслабване на тегло с повече от 10 килограма, гастроинтестинални нарушения, отоци по глезените при напредваща сърдечна недостатъчност.

В началото не се наблюдават, но при напреднал ход на заболяването при някои от болните настъпват промени в гласа: става тих и беззвучен, понякога дрезгав. Говорът е съпътстван от диспнея. Понякога има и нарушение на гълтането. Локална патология при УНГ статус обикновено не се установява и тези случаи трябва да се свързват с краниална невропатия (Ikeda K et al., 1998). Освен при Val30Met, промените в говора (baryphonia) са описвани и при болни с други мутации (Cys114).

Симптомите обикновено прогресират бързо и за период от няколко месеца до година-две достигат двете колена, при по-напреднали случаи до слабинните гънки. Когато са засегнали и ръцете, прогресията за същия период обхваща ръцете до лакътните стави. Към тези сетивни нарушения често след определен период от време се добавя и болка – невропатията става болезнена. Болките не са еднакво изразени при всички болни, при някои от тях липсват. При други силата е такава, че потискането им често изисква субмаксимални или максимални дози от използваните за тази цел препарати – Neurontin и търговските му производни или Lirica. Често болките и в ръцете и в краката имат характер на мускулни (но не с характер на крампи) или костно-ставни, усещат се дълбоко в тъканите и се описват от болните като „нещо гнило". Понякога болните ги локализират в ставите на ръцете и краката. В някои случаи се съобщава за лека оточност по ставите на пръстите. Поради тези характеристики малък брой от болните преди точното им диагностициране са попадали в ревматологични заведения. Прогресираща слабост в ръцете и краката е обичаен симптом.

В случаите на начало на заболяването като карпал-тунел синдром болните съобщават за изтръпване в пръстите на ръцете и китките особено нощем, съчетано веднага или малко по-късно с болка в участъците на изтръпване. Болката е с характер на невропатна и при TTR-FAP клинично по описание не се различава от невропатната болка с други причини. В повечето случаи е постоянна, силата се мени в различните дни, по правило се усилва нощем. Разновидност на този тип болка е усещането за внезапни, обикновено кратки пробождания по хода на периферните нерви, описвани от болните като протичане на електрически ток под формата на „промушване от шиш" и много приличат на тригеминалната невралгия.

Полиневропатията при болните с TTR-FAP има две разновидности. При едната и най-честата, засягането на ръцете става след определен период от време – месеци до година-две след началото от краката. При другата сетивните нарушения обхващат сравнително едновременно и за не повече от месец и ръце и крака. При отделни болни може да има субективна и обективна латерализация (мускулна сила, изразеност на рефлексите) в степента на изразеност на оплакванията, но за кратък период време същата отзвучава.

Поради крайно неприятния и дразнещ характер на сетивните нарушения и особено при добавяне на болки, скоро след поява на тези оплаквания болните търсят лекарска помощ.

Особеност на полиневропатния синдром при нашите болни е, че той е „хетерогенен" и не следва класическия, описан от Andrade (Andrade C et al., 1952; Said G et al., 1984) наричан още "португалски тип", при който в началото се увреждат дисталните тънки миелинизирани и немиелинизирани нервни влакна, свързани с усета за болка и температура. В началото усетът за допир и проприорецепцията са запазени. При нашите болни често и особено в много ранните стадии първоначално има запазена сетивност или нарушен усет за допир, а не за болка и температура. Среща се и хипо/арефлексия при запазена сетивност. Общото при нашите болни и класическия полиневропатен тип на Andrade е запазената в началото проприорецепция (ставно-мускулен и не винаги вибрационен усет). Клиничният фенотип на полиневропатията при нашите болни повдига въпроса доколко TTR-FAP полиневропатията е класическата small fiber или е по-различна от нея. Наблюдения под формата на хипотеза, че при болни със сме-

сен клиничен фенотип не се касае за типичната small fiber polyneuropathy, са изказвали и други автори (Luigetti M et al., 2019).

Обективно изследване към момента на диагностициране

Сухожилни и надкостни рефлекси.

При изследването им се ползва NIS скалата. Норморефлексията се отбелязва с 0 точки, хипорефлексията в различна степен с 1 точка, арефлексията с 2 точки (Приложение 2.1, стр. 306). При някои болни и предимно в ранните стадии на заболяването може да има промени в рефлексите (хипо/арефлексия) при запазена сетивност за всички модалности. Обикновено в началото на заболяването на преден план са сетивните нарушения, но макар и рядко, има отделни болни без обективни сетивни нарушения, но с отслабени или липсващи рефлекси.

Мануално мускулно тестване.

Определя се по две скали: NIS скалата (Приложение 2,2, стр. 307), и в THAOS (Приложение 5, стр. 310).

За оценка на сетивността се ползват фигури (Приложение 6, стр. 310).

Екстралемнискова сетивност: смутена за допир, болка, температура. Спонтанна субективна болка с характер на невропатна в зоните на налична хипестезия/анестезия.

Обективното изследване за болка, допир, температура според THAOS се извършва на палец, дорзум на ходилото, дистална и проксимална половина на подбедрици, патела, бедро.

– Усет за болка и допир. Променен е по дистален тип – дистална хипестезия, съпроводена с парестезии или дизестезия, съпроводени с усет за скованост, обикновено в прасците, също в бедрата (предна и задна бедрена група мускули), предмишници и мишници. Всички усещания, но най-вече хипестезията, се засилват и се провокират от студ. В напреднали или в по-напреднали случаи се наблюдава съчетание между дистална липса на усет за болка и допир със субективно усещане за изтръпналост в същите отдели на крайниците (предимно краката). В по-леките и предимно началните случаи може да има усилен усет за болка и допир. В тези случаи трябва да се приеме или налична хиперестезия, или поради субективната изтръпналост да се обсъжда хипестезия с парестезии. В някои случаи е налице дизестезия. При леки случаи двата усета не страдат еднакво, обикновено първо се засяга усета за болка.

При изолирани случаи при изследване на усет за болка и допир на показалеца на ръката, болните усещат раздразата на пръстите на другата ръка или крак, а при изследване на палеца на крак усета се локализира в пръстите на ръката или в палеца на другия крак. Този феномен е изолиран и до момента не е наблюдаван при други болни на този етап го интерпретираме само като наблюдаван факт. Не може да се изключи и недостатъчна концентрация на болната по време на изследването.

– Температурен усет: субективното усещане за студ и за изтръпване рязко се усилва при излагане на студ. При някои болни усетът за изтръпналост и студенина в дисталните части на крайниците е толкова силен, че ги принуждава да носят по два-три чифта чорапи и ръкавици на ръцете не само в зимните, а дори и в летните месеци. Усетът за топлина често се нарушава, при някои болни в началото, при други в малко по-напредналите стадии. Характеризира се с удължено латентно време. При обек-

тивното изследване болните не усещат веднага топлината, а е необходимо известно време (> 5 s) за поява на усет за топлина/студенина. Поради това болните нямат прецизен температурен усет и установяват изгарянето при усещане на болката от самото изгаряне. Същото трябва да се обясни с ноцицептивната сетивност. В най-тежките случаи на увреда, болните нямат усет за топло/студено, но усещат допир.

Сложна екстероцептивна сетивност (двумерно-пространствен усет/графестезия)

– Изследването е дистално – подбедрици и предмишници, и проксимално – бедра и мишници. При някои болни има изключително неприятен болезнен характер и те реагират с отдръпване (изразена хиперестезия, съчетана с дизестезия), с прояви на дермографизъм. Случаите, когато е нарушена, биха могли да се разделят на два типа: 1. Болният не познава числата и ги бърка. Обикновено са ползвани по-прости числа като 3, 6 и знакът +. Объркването за 3 често е с 8, понякога с 5 или 4. Осмицата може да се разглежда като съединени две огледални тройки, обърнати една срещу друга. Болните възприемат и втората тройка и отговорът е, че числото е 8. При числото 6 грешката е с 0, т.е. при изписване на шестица болните не възприемат отвесната част от числото, а само кръглата, откъдето идва и отговор, че числото е нула. Друга грешка е възприемането на 6 за единица, т.е. не се възприема кръглата част, а отвесната, откъдето и отговорът е единица. При отговорите често има замисляне и опит за отгатване или болните познават числото, но с несигурност и риторичен въпрос дали са познали. Числото се усеща „разлято" на площ по-голяма от тази, на която се изписва, и точното разпознаване е силно затруднено, бърка се или е невъзможно. При по-тежка увреда болните не могат да познаят числата, но разпознават знака +. В най-тежките случаи не се разпознава и знакът + не само дистално, но и проксимално, обикновено на предната бедрена повърхност.

Лемнискова сетивност.

– Ставно-мускулен усет – обикновено е съхранен, а когато е засегнат – посоката на движение често се бърка с противната на движението – флексия, екстензия, движението встрани обикновено се бърка с екстензията, рядко с флексия на палеца или се разпознава при по-голяма амплитуда на движение. Нарушението на ставно-мускулния усет съгласно NIS скалата се разделя на: съхранено (0), нарушено (1 точка), липсва (2 точки) (Приложение 2.1, стр. 306). При точка едно болният познава посоката на движение при амплитуда на движение 50% от максималната или при максимална такава. При тежките случаи посоката не се познава при максимална флексия/екстензия.

– Вибрационен усет с камертон по 8-степенна скала: смутен (под 6 – несигурно/сигурно под 5) до липсващ вибрационен усет. Изследването се извършва според изискванията на THAOS регистъра на следните точки (Приложение 2.1, стр. 306). Тежко смутеният или липсващ вибрационен усет се съчетава с положителна проба на Ромберг (периферен).

При болните резултатът от пробата на Ромберг условно би могъл да се раздели на следните видове:

– без особености, болният изпълнява без затруднения пробата.

– нестабилен, с различна степен на изразеност: лека, умерена, изразена, но болният успява да изпълни пробата. Най-често срещаният вариант при болните с TTR-FAP. Обикновено при леката форма, болните стабилизират позата в първите 3-4 s. При уме-

рена и изразена нестабилност болните са нестабилни през цялото време на пробата за 10 s (Campbell W, 2016), но няма тенденция към падане в една или друга посока.

– пробата не може да бъде изпълнена. Това са случаите, когато нестабилността е много изразена, болните залитат в една или друга посока, отварят очите и прекъсват пробата. При силно изразена нестабилност някои болни отказват изпълнението на пробата на Ромберг.

Промените в полиневропатния синдром зависят от клиничната хетерогенност на заболяването и може да има повече или по-малко изразени съчетания между степента на увредата на отделните му елементи.

Клинични характеристики на карпал-тунел синдрома.

Не се различава по нищо от карпал-тунел синдрома в резултат на други причини (Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки 10.11.2018 г. – стр. 38), освен това, че при болните с TTR-FAP изтръпването и болката са силно изразени и синдромът е изключително устойчив на консервативно, а при някои болни – и на оперативно лечение.

При 50% от случаите полиневропатията започва като карпал-тунел синдром. Последният може да е единствен или отделен симптом за определен период от време. Обикновено остава неразпознат като симптом на заболяването и се отдава на други причини, най-често професионално обусловени. Както болни, така и лекари не обръщат внимание, докато изявите му не станат манифестни. Често болните са лекувани оперативно – едностранно или двустранно. При част от тях след операция симптомите не се появяват повече, при други след определен период от време симптомите се появяват отново и това трябва да накара лекаря да мисли за заболяването. Карпал-тунел синдромът търпи развитие до класически полиневропатен синдром. Обикновено при болни с TTR-FAP и карпал-тунел синдром ехокардиографията разкрива повече или по-малко белезите на рестриктивен тип амилоидна кардиомиопатия.

При разгърнат полиневропатен синдром липсват рефлекси, тежко са смутени сетивните модалности дистално и проксимално, установяват се хипотрофии дистално и проксимално в четирите крайника и намалена мускулна сила до изразени парези/парализи, изследвана съгласно скалите NIS и THAOS. Полиневропатията често е болезнена, с мъчителен и неприятен характер, трудно повлияваща се от обезболяващи средства. Често използването на стандартните обезболяващи и нестероидни противовъзпалителни средства (Aulin и други) не води до намаляване на болката. Употребата на по-новите средства (Neurontin, Gabaneural, Gordius, Lirika, Dulsevia и други съвременни антидепресанти) потиска болката, но дозата, при която това се получава, може да варира от минимална до максимална.

При преглед на медицинската документация на болните често в епикризите са отбелязвани към гастроентерологичните и полиневропатните нарушения и КМП и обратното – КМП към полиневропатните или гастроентерологичните оплаквания.

Налице са изгаряния и по-рядко измръзвания на дистални отдели на краката, обикновено при напреднала невропатия със смутен температурен усет за топлина, при болни пушачи по пръстите на ръцете (Приложение 7, стр. 311). В случаите на измръзвания са описвани: конгелация IV степен на I-V пръст двустранно с проведена некректомия и ампутация на част или на всичките пръсти на краката едностранно или двустранно.

В някои случаи се наблюдават и трофични промени. При болен (Val30Met) е проведена ампутация на палеца на десния крак няколко месеца преди екзитуса. Двама болни (мутация Glu89Gln) в хода на заболяването са развили трофични язви на ходилата и една болна (мутация Glu89Gln) е с повърхностни кожни лезии с лимфна секреция, преминали след консервативно лечение. При друга болна с Glu89Gln се наблюдават упорити на консервативно лечение трофични язви на подбедриците с лимфна секреция (Приложение 8, стр. 311).

Като резултат на тежката невропатия – със или без насложени костно-ставни трофични промени, трябва да се разглеждат и изразените до тежки контрактурни прояви на пръстите на ръцете при сравнително малък брой болни.

Случаи

Жена (РСД) с Va30Met. Началото е на 74,17 години. Времето от първите симптоми до точната диагноза е 4,92 години. Промените много наподобяват баналните атрозни промени, свързани с възрастта ѝ, но те са прогресирали след началото на заболяването. Снимката е на петата година от началото на заболяването (Приложение 9, стр. 312).

Жена (МАГ) с Gly47Glu. Началото е на 36,42 години. Времето от първите симптоми до точната диагноза е 2,58 години. Свързва ги с фамилност – същите промени е имала майка, но TTR-FAP е унаследена от бащата. При болната се наблюдава прогресия на промените, свързани със заболяването. Снимката е 3,5 години след началото (Приложение 10, стр. 312).

Жена (ВКД) с Glu89Gln. Началото е на 39,58 години. Времето от първите симптоми до точната диагноза е 5,5 години. Снимката е на 9-ата година от началото (Приложение 11, стр. 313).

Жена (ФГА) с Glu89Gln. Началото е на 62,1 години. Клиничният фенотип е мек, характеризиращ се с бавен ход. Болната е диагностицирана 20 години след първите симптоми, след диагностицирането на двете ѝ дъщери. Началото е с двустранен карпал-тунел синдром. Снимката е към момента на диагнозата, когато болната е на 82 години. Промените могат да имат и възрастов дегенеративен характер, несвързан с болестта (Приложение 12, стр. 314).

В литературата се описват ставни промени – стави на Charcot с фрактури (Suhr O et al., 2003; Wilmes D et al., 2012), но при нашите болни са редки състояния.

ПРОЯВИ ОТ АВТОНОМНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Симптоматиката от страна на автономната нервна система е неразделна част от мултисистемния характер на заболяването. Най-често клиничната им изява е при по-напредналите стадии на заболяването.

Като израз на засягане на автономната нервна система се приемат (Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013):

Ортостатична хипотония

Обикновено се появява в по-напреднал или терминален стадий на заболяването, но при отделни болни може да е налице и сравнително по-рано. При първия случай – жена (ИГЧ) с Glu89Gln, тежка ортостатична хипотония е наблюдавана 3,5 години след началото и един месец преди леталния изход. Болната е в невъзможност да извърши втората част от ортостатичната проба – три минути прав стоеж за измерване на сърдечна честота и артериално налягане. При тази болна измерването на сърдечната честота и артериалното налягане не бяха възможни и в седнало положение. До 15 сек в седнало положение болната получаваше тежък колапс. При втория случай – жена (АМЛ) с Glu89Gln с предимно сърдечен клиничен фенотип и относително леко изразен полиневропатен синдром към момента на диагнозата,

симптоматиката се владееше основно от ортостатичната хипотония и трудно извършване на ортостатичната проба в края на първата година от началото на заболяването. В различните часове на денонощието болните реагират различно – или могат, или не могат да извършат пробата. Често ортостатичната хипотония се обяснява с налична съпътстваща диария със загуба на соли и вода или с тежко влошената сърдечна функция. Не винаги при колапсите има и съпътстваща диария. Макар и рядко, при определени болни не е налице диария или поне не е толкова изразена, или сърдечната функция въпреки амилоидната кардиомиопатия не е толкова лоша, за да се обясни ортостатичната хипотония. В тези случаи връзка трябва да се търси в автономната невропатия, израз на която са ортостатичната хипотония и диарията, като резултат от увредена нервна инервация от засягане на клетките на Cajal (Wixner J et al., 2017).

Случаите на ортостатизъм често се съпътстват и от причерняване, замайване, при някои болни и с липса на спомен, описвано като „загуба на съзнание", и вестибуларни нарушения. Последните биват диагностицирани като вестибуларна дисфункция с различни имена (описанието е дадено в глава „Грешни диагнози").

В случаите с ортостатична хипотония, систолното артериално налягане обикновено трайно или през по-голямата част от денонощието е под 100-90 mm Hg. При ортостатичната проба (измерване на сърдечна честота и артериално налягане след пет минути легнало положение по гръб и след това след три минути изправен стоеж) нормално артериалното налягане се покачва и сърдечна честота нараства. Според тежестта на ортостатичната хипотония при изпълнение на пробата могат да се наблюдават: липса на промяна в стойностите на сърдечната честота (не се имат предвид болните с поставен водач на сърдечния ритъм), артериалното налягане в легнало и право положение. Понякога има спад на артериалното налягане с повишена или непроменена сърдечната честота. При по-изразена увреда е налице спад на артериалното налягане, пулсът на a.radialis е много мек, слаб и може да не се долавя. В случаите на тежка увреда болният не изпълнява пробата. При най-тежките случаи болният не може да поддържа седнало положение поради рязък спад на артериалното налягане, със зрителни нарушения и загуба на съзнание.

Диария – разгледана е в глава „Стомашно-чревните симптоми"

Сексуална дисфункция – основно при мъжете, но и при жените.

Сексуалната дисфункция при мъжете се изразява с еректилна слабост. За повечето симптоми, както е и при това нарушение, в THAOS регистъра се ползва тристепенна скала – запазена, намалена изискваща лечение, афункция (www.THAOS). Тристепенната скала се ползва за описание на почти всички клинични симптоми. Данните за дисфункцията от нашите болни са анамнестични или се ползват въпросници от ендокринолозите (Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска"), провеждащи вегетологичното изследване. Малко се знае по този въпрос при жените. Някои автори приемат, че при жени TTR-FAP води до нарушения в сексуалната възбуда, удовлетвореността и оргазма (Oliveira-e-Silva T. et al., 2013). Изследването е провеждано при неменопаузални жени с постоянен партньор и скала – въпросник (The Female Sexual Function Index (FSFI) – Portuguese-validated version) за определяне на женската сексуална дисфункция.

Еректилната дисфункция в литературата се разглежда като ранен признак, който може да предшества сензомоторната полиневропатия (Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013). При нашите болни засега сравнително рядко се наблюдава в ранните стадии и обикновено неизолирано от други прояви на заболяването. Причина за това е спецификата на въпроса и непитането на болните особено когато лекарят е жена. При болен мъж (ЗДЗ) с Val30Met с начало на 72,1 години еректилната слабост се поява на втората година от първите оплаквания и изчезва напълно на четвъртата година от началото, въпреки лечението с Tafamidis започнато на втората година. При втория случай (мъж, ВНР, Glu89Gln) началото е на 36,4 години с прояви на карпал-тунел. Тринадесет години по-късно без определен повод се развива слабост на ерекцията, почти успоредно с предимно сетивен полиневропатен синдром в краката.

Освен промените в ерекцията се наблюдават и смущения в еякулацията. При наш болен (КВС, Glu89Gln) те са описани като бавно, постепенно намаляване на обема, преминаващо в отделяне на еякулата под формата на капки и окончателно прекратяване. Съчетана е с трудно провокиране до липса на либидо.

Уринарни нарушения при мъже и жени.

Дизурия, уринарна ретенция/инконтиненция се описват в напредналите стадии на заболяването (Plante-Bordeneuve V, Kershen P, 2013).

Обикновено се установяват анамнестично. По обясними причини освен при единици от тях, при повечето от нашите болни по-специализирани изследвания (ехография на пикочен мехур с определяне ехографски на остатъчна урина, уродинамични изследвания на уринарния поток, поставяне на уринарен катетър и измерване количеството остатъчна урина, клиничен преглед за доброкачествена хиперплазия на простатата или преглед за гинекологична патология при жените за изключване на друго обяснение за уринарните нарушения) не са правени. В анамнезата се обръща внимание на прояви на инконтиненция и ретенция. Причините за инконтиненцията са, от една страна, вегетативната дисфункция на пикочния мехур, но често и императивност на уринарната функция, която поради трудност във волевото придвижване на болните при напреднала пониневропатия става причина за уринарната инконтиненция. По същия начин протича и фекалната инконтиненция. В случаите на ретенция самите болни често съобщават за усет за непълно изпразване на пикочния мехур и последваща микция след време. При мъжете по време на микция, началото ѝ е забавено, а в процеса на микцията скоростта на уринарната струя е забавена. Често и при двата пола уринирането е с напъни.

– Секреторните нарушения: потна секреция (хипо/хиперхидроза), слъзна секреция, суха кожа също се отдават на заболяването (Plante-Bordeneuve V et al., 2007). Приемат се като резултат от нарушена холинергична инервация на потните жлези (Planté-Bordeneuve V et al., 2007; Luigetti M et al., 2013).

Сухата кожа е симптом на заболяването и се среща с неговото напредване. В началото е под формата на изпръхване, лющене на епидермиса, създаващо впечатление за пърхут. В напредналите стадии епидермисът се обелва на по-големи плаки. Може да има изразено натрупване в областта на петите и да затруднява съществено изследването за нервна проводимост.

Промените в слъзната секреция са описани в раздела за неврофталмологичните промени.

Промените в потната секреция протичат под формата на профузни, внезапни, непредвидими изпотявания в определени области. Рядко се наблюдават. Най-демонстративни са при двама болни с Glu89Gln. При първия, мъж (КВС), появата им е две години след първите оплаквания. Характеризират се с нетипично рязко профузно изпотяване нощем и денем в областта над бедрата, глутеусите, понякога се събужда с мокри дрехи. Изпотяванията не са свързани с висока околна или телесна температура, наблюдават се и при отрицателни температури. Често се съчетават с колапси, но самите изпотявания не водят до колапс и не са тяхна причина. При втория случай, жена (ММБ), също се наблюдават такива профузни, внезапни, без видим повод изпотявания. Началото им е четири години и половина след началото на заболяването и са предимно нощем, обхващат дисталната част на гърба, глутеалната и бедрените области. Понякога се случват два-три пъти за една нощ. Третирани са с Gabapentin, от който болната смята, че е налице подобрение. Понякога също се съчетават с колапси.

Характеристиките на този симптом и съчетанието му с колапсите го отнасят към нарушенията на автономната нервна система.

При отделни болни се установяват анамнестични данни за повишена слъзна секреция с образуване на гурели. Механизмите за развитието им вероятно са сходни с тези на профузните изпотявания и се обясняват със засягане на вегетативната инервация на секреторните органи.

КАРДИОЛОГИЧНИ СИМПТОМИ ПРИ БОЛНИТЕ С ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Характеристики на кардиологичните симптоми

Сърдечните нарушения в началото на развитие на заболяването обикновено не са изразени или са безсимптомни и се установяват случайно при някой от прегледите или болничните престои. С напредване на заболяването стават водещи и заедно с напредналия полиневропатен синдром обездвижват болния.

Сърдечните нарушения са най-трудни за ранната диагноза, ако има само клинични изяви на сърцебиене – често инцидентно и непостоянно, тежест в сърдечната област, наподобяваща стенокардия. Обикновено се приемат именно като стабилна или нестабилна ангина пекторис. В по-напредналите случаи се добавят ЕКГ промени под формата на „инфарктен образ на ЕКГ", нисковолтажно ЕКГ, ритъмни и проводни нарушения и ехокардиографски промени, описвани на рестриктивна кардиомиопатия. В случаите на регистриран инфарктен образ, болните се третират, като прекарали инфаркт, независимо от липсата на анамнеза и клинични прояви за такова състояние.

В отделни случаи, при подчертан сърдечен фенотип, водещи са сърдечните прояви, клиничните прояви на полиневропатията са минимални, не предизвикват оплаквания. В тези случаи болните в началото нямат и ЕКГ промени, характерни за сърдечното засягане. В продължение на няколко години сърцето натрупва амилоид. В този период обикновено оплакванията са „безобидни" и недиагностицирани, често се отдават на други причини – щитовидна патология, рискови и вредни фактори, исхемична болест на сърцето или хипертонични кризи. До по-определена кардиологична диагноза се стига при установяване на ехографски по-изразена сърдечната патология под формата на рестриктивна кардиомиопатия със или без ретроградна белодробна хипертония с транспулмонален градиент.

По-демонстративни случаи на предхождаща няколко години сърдечна патология при слабо проявен полиневропатен синдром и много леки електрофизиологични промени от периферните нерви са установени при болните със сърдечен клиничен фенотип, всичките с Glu89Gln. Те са описани и в раздела за начало с изключително сърдечен фенотип: жена (ДСК), случаят е описан и в раздела за сърдечен фенотип), кардиомиопатията е установена ехокардиографски три години след началото на първите оплаквания от обща уморяемост и сърцебиене при нормални стойности на артериалното налягане – пет години след началото сърдечната биопсия е положителна за амилоид; мъж (ТМД), началото е с обща умора и подуване на глезените, доказана хипертрофична кардиомиопатия две години след първите оплаквания. При този болен никога не е доказана електрофизиологично полиневропатия, единствено е изказана такава клинична диагноза, а след поредното (трето) контрастно изследване (коронарография) развива хронична бъбречна недостатъчност; жена (БСН), началото е с тежест и болка в сърдечната област, първата ехокардиография е с данни за кардиомиопатия и последващата биопсия, положителна за амилоид е шест години след първите оплаквания.

Най-често срещани сърдечни нарушения са: тахикардия, брадикардия, аритмии, задух, пароксизмален задух нощем, предимно в покой, лесна умора и задух – в покой, при обичайни физически усилия или обичайна битова активност – често при изкачване на стъпала, обща умора и прекордиален дискомфорт, кризисно сърцебиене, понякога след нахранване; стягане, тежест и бодежи в гърдите при нормално дишане или при дълбоко вдишване, периодична тежест и стягане зад гръдната кост с ирадиация към лявата гръдна половина, лявата ръка или гърба – често с усилване нощем и с продължителност от 10 до 30 min, отоци по глезените и/или подбедриците (при прояви на сърдечна недостатъчност) предимно във вечерните часове, епизоди на диспнея с апноични паузи при по-тежките прояви на сърдечна недостатъчност, недостиг на въздух, усилващ се в хоризонтално положение. Оплакванията често рецидивират или акселерират през различни периоди от време, понякога през месец – често на фона на нормални стойности на артериалното налягане. В случаите на автономна невропатия водещи са постоянна артериална хипотония или пристъпни колапси със „загуба на съзнание", обикновено в рамките на минута – две.

СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ

Характеристики на стомашно-чревните нарушения

Обикновено се появяват след наличието на сърдечните и неврологичните нарушения. В този смисъл появата им отразява прогресията на заболяването. След появата си (особено на тези от долния храносмилателен тракт) значително влошават качеството на живот на болните. Сравнително рядко са първи симптом (при нашите болни приблизително 7-10%) и обикновено в съчетание със симптоми на увреда на другите системи към момента на диагнозата – сърдечна и периферннонервна. Когато са самостоятелно изявени, без сърдечни и периферннонервни, са изключително трудни за първоначална диагноза поради неразличимостта си от заболявания на стомашно-чревния път с друго естество.

Много добре са описани от Wixner J, 2017.

Стомашно-чревните прояви се разделят на такива от страна на (www.thaos):

Горен храносмилателен път. Тук се отнасят: тежест след нахранване, гадене, периодично кризисно или постоянно повръщане, болка в епигастриума или дифузна болка по целия корем, обикновено с подуване, понякога болката е опасваща или локализирана от едната или от другата страна – често в дясното подребрие, киселини в стомаха, уригване, метеоризъм, регургитация на жлъчно съдържимо, ранно насищане, горчив вкус в устата, изразено къркорене на червата, липса на апетит, което може да бъде съчетано с отвращение от някои храни (месо). При някои болни се провокират след нахранване. Съпровождат се обикновено с намаляване на теглото. Причината се описва, като неустановена. Клиничната характеристика на симптомите в хода на заболяването, не се различава от симптомите при обичайните гастроентерологични заболявания. Обикновено са постоянни, но могат да бъдат и под формата на кризи с продължителност от няколко дни, понякога нощни. В тези случаи наподобяват и холелитиазни или панкреатични кризи. Понякога оплакванията периодично се изострят през период от седмици или са с периодична повтоpяемост през един и/или повече месеци.

Случаи

Мъж (ВАБ), мутация Ser77Phe. Началото е на 62,3 години. Преживяемост 4,5 години. Време от първите прояви до точната диагноза 2,2 години. Половин година след поява на полиневропатията се добавят периодични кризи през 30-45 дни с прояви на гадене, повръщане и болки в стомаха, продължаващи по 7-10 дни и съпроводени при всяка криза със спад на телесно тегло. Купирането им е било само венозно с вливания на водно-солеви, глюкозни разтвори, гастропротектори и антиеметици. Такива кризи се редували до екзитуса на болния.

В други случаи клиничната им изява е била достатъчно силна и са приети за налагащи оперативно лечение.

Случаи

Мъж (СЯВ), мутация Glu89Gln. Началото е с прояви на предходно няколкодневно постоянно повръщане с болки в стомаха, невъзможност да поема храна, загуба на тегло. При постъпване в хирургично отделение на районната болница след проведена ФКС е установена препилорична хронична язва на стомаха и декомпенсирана пилорна стеноза 3-4 степен. Интраоперативно е установен тотален серофибринозен перитонит около два литра, перфорирала хронична калозна язва и препилорична хронична калозна язва. Проведена е пилоропалстика със сутура на мястото на дуоденалната язва и перитонеална промивка. След две години отново по повод невъзможност да поема храна, болки в корема, гадене, спад на тегло е опериран отново – предна гастроентерала браунова анастомоза. След точното му диагностициране отново има по-леки такива кризи, третирани консервативно.

Тежестта след нахранване се обяснява със задържане за по-дълго време на храната в стомаха във връзка с намалената перисталтика, докато перисталтиката на долния тракт (червата) в същото време е усилена. Оттук идва и симптомът за ранно насищане по време на хранене – болните се засищат след първите няколко хапки. По същата причина е налице и тежест/болка в епигастриума. При провеждане на гастроскопия може да бъде установена задръжка на храна в стомаха при липса на пилоростеноза, който да обяснява тази задръжка. Такава находка е рядка, но е регистрирана

при единични наши болни. В тези случаи е изказвано съмнение за смутена инервация на съответния отдел на храносмилателния тракт.

Долен храносмилателен път. Биват обстипация, алтерниращa диария/обстипация или само диария.

Обикновено в началото е налице повече или за по-дълъг период на обстипация, който може да бъде с давност над 5-7 години при отделните болни. Като симптом е често срещан сред хората, включително и здрави. Съгласно гастроентерологичните определения за приемането на обстипация е небходима една дефекация за период от три и повече дни. При нашите болни обстипацията често е над 5-10, дори 14 дни, налагаща медикаментозна употреба на различни препарати. В някои случаи при болните не е налице обстипация в този смисъл, а по-скоро трудност в дефекацията и със сериозни физически усилия за нейното осъществяване. В тези случаи отделените материали са секвенирани (многобройни) и малки по-обем. Среща се и рядък вариант на чести дефекации с изхождане на малки количества при всяка от тях. При повече от болните този симптом продължава няколко години и постепенно се подменя с редуване на обстипация/диария.

Редуването на обстипация/диария при повечето от нашите болни се наблюдава за период от 2-3 години, рядко за по-дълго. Понякога в оплакванията болните споменават за нарушена ритмика дефекация/диария. При по-внимателна анамнеза на алтерниращите симптоми се установява, че всъщност не се касае толкова за диария, а по-скоро за обстипация, последвана от нормално, но с по-рядко кашаво изхождане. Могат да бъдат по-кашави, но еднократни за денонощие. Редуването на обстипация/диария след това се заменя само с диария. Същата се характеризира с постпрандиалния си характер – след нахранване. Когато не е толкова тежко изразена, началото ѝ е в рамките на час и рядко повече след нахранване. Колкото е по-тежко изразена, толкова времето за поява на първите позиви след нахранване е по-кратко. В много тежките случаи се явява още по време на хранене или към края на храненето на болните. В тези случаи броят на изхожданията според тежестта на диарията варира от 2-3–4-5 до 12-15, рядко повече. Болните често описват продължителността на диаричните изхождания „докато не изкарам всичко". Позивите са внезапни, съпроводени с усилена перисталтика на червата под формата на шумно куркане, често с отделяне на газове с неприятен специфичен мирис. Обикновено отделените материи са редки, кашави, многократни воднисти или слузести изпражнения, понякога жълтеникави, най-често без патологични примеси. Отделни болни съобщават за примеси на кръв или несмлени участъци от храна. В повечето случаи такива рядко се наблюдават. Кръв по-скоро се среща при тежка обстипация и налични хемороиди като често срещана патология. Внезапният характер и волево трудно контролираната дефекация принуждават болните да не се хранят денем, ограничават се с едно, рядко повече от едно вечерно хранене, водещо до многократни изхождания нощем. Когато са през деня, поради внезапния си характер и за много кратък период от време, при липса наблизо на тоалетна, те са причина за инконтиненция на болните, независимо от степента на полиневропатията. Медикаментозният контрол на диарията с използваните в страната медикаменти (Lopedium, Immodium) е много труден, най-често незадоволителен. Някои от болните имат добър ефект от Cholecysmon 100 mg – 3 x 1 табл. дневно. Има хологонно действие, което навежда на мисълта за отношението на жлъчните киселини към диарията при заболяването.

При други болни диарията се повлиява с Taninal 500 (хранителна добавка), от 3 х 1 до 3 х 2 табл. дневно или от Adirex – 1 табл. вечер. Често диарията се изостря или явява след грешки в диетата.

Описаният ред за поява на стомашно-чревните симптоми: обстипация, алтернираща обстипация/диария, само диария, не е задължителен и не се наблюдава при всички болни. Нерядко стадиите на обстипация и алтернираща обстипация/диария липсват, а се наблюдава направо постпрандиалната диария. В други случаи болните за дълго остават само с обстипация.

Случаи

Жена (ККН), мутация Glu89Gln. Половин година след поява на полиневропатните оплаквания се появява обстипация – едно изхождане на четири дни с медикаментозна провокация. Изхожданията са трудни, отделените материи са твърди, малки по обем и многобройни.

Жена (ЮМТ), мутация Ser77Phe. Началото е гастроенетерологично на 53,6 години с три-четиригодишна обстипация, характеризираща се с чести (пет-шест) изхождания с отделяне на малки по обем пръчковидни материали.

При един от нашите болни (мъж ВВК, мутация Glu89Gln) със сърдечен фенотип, добавената впоследствие обстипация (едно изхождане на над 10-15 дни) беше довела до отлепване на ретината.

Диарията допълнително инвалидизира болния и значимо влошава качеството на живот. Един път появила се, е силно зависима от храненето и спазването на диетичния режим. Обикновено болните сами установяват кои храни я предизвикват и това, че храненето с по-малък обем храна, еднократно, е по-поносимо в сравнение с еднократен прием на голям обем храна. Понякога няколкодневна диария се последва от отделни дни на нормално изхождане, но най-често един път появила се, остава постоянно явление.

Спад/загуба на телесно тегло/маса

Не се наблюдава при всички болни в началото на заболяването. Една от причините за това при първите болни е, че не е снемана анамнеза за този симптом. При болните, преминали през регистъра в последните една-две години, се среща по-често именно поради подробното снемане на анамнеза.

Загуба/Спадът на тегло може да варира от няколко (3-4/5-7) кг до подчертано изразен от порядъка на 30-50 кг. Обикновено и по правило е характерен спад при повечето болни с 10 и повече килограма, без ясна причина. Такъв е случаят с болен мъж (ИАГ) с Gly47Glu, с отслабване за една година с около 60-70 кг, без видим повод. Година преди започване на отслабването и имал неясни болки и отмаляване в краката. Отслабването често се обяснява от болните или лекари с други причини, много често с липса на апетит. Не се отчита, че липсата на апетит е също симптом на заболяването. Когато намалението на теглото е със сравнително малко килограми, се отдава на други причини:

– психо-емоционални във връзка със смърт на близък или друга житейска ситуация с отрицателен ефект върху болния. При тези случаи спадът на теглото не е изразен, обикновено няколко килограма – от 4-5 до 6-7, не повече. Такива по-ясни случаи са на жена (РСД) с Val30Met и жена (ССБ) със Ser77Phe. При първата спадът на теглото се отдава на смърт на близък, но той се развива две и половина години след стресовото явление и оплакванията за невропатия. При втората също има смърт

на близък и спад на тегло с 4-5 кг, но при наличие на предходна мускулна слабост, изтръпвания на крайниците и данни за кардиомиопатия.

– спазване на диета, чието начало съвпада със спада на теглото. Такъв болен е мъж (EXC) с Glu89Gln, отслабва 4-5 кг, но осем години след началото на двустранен карпал-тунел синдром.

При загуба/спад от порядъка на няколко килограма трудно може да се разбере дали е в резултат на други насложени фактори. Заостреното внимание към заболяването не дава възможност напълно отслабването да се отдава на други фактори и по-скоро трябва да се има предвид и заболяването, особено при налични и доказани симптоми от другите органи/функционални системи.

При по-ексцесивен спад на теглото се обяснява със:

– диария, често съвпадаща по начало с намалението на теглото.

Не винаги има съвпадение на намалението на теглото с диария. Тогава обикновено се търси:

– щитовидна патология. При болните с TTR-FAP се наблюдава такава, но по типа на хипотиреоидизъм. За да се обясни редукцията на теглото, трябва да е налице хипертиреоидизъм, какъвто при болните няма установен. Хипертиреоидизъм има при една единствена жена (ИХИ) с Gly47Glu, като при нея спад на тегло не е наблюдаван до момента.

– неопластичен процес, какъвто също не се установява, въпреки лабораторни и инструментални изследвания на болните в тази насока. В тези случаи обикновено са изследвани туморни маркери, които остават в референтните си граници. Почти при всеки наш болен с по-изразен спад на тегло, в съображения е влизала неоплазма и са провеждани изследвания в тази насока.

ДИАГНОЗИ, ПОСТАВЯНИ НА БОЛНИТЕ ПРЕДИ ТЯХНОТО КЛИНИЧНО И ДНК ВЕРИФИЦИРАНЕ. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

В зависимост от клиничния фенотип при началото на заболяването, диагнозите могат да се разделят на неврологични, кардиологични, гастроинтестинални, по-рядко: ревматологични, неопластични, ендокринни, метаболитни и други.

Погледнато ретроспекивно, на пръв поглед може да се каже не толкова че поставените диагнози са „грешни”. Те са синдромологични, като основани на доказана налична определена патология от различните засегнати системи. Като синдромологични те са правилни. Затова е по-точно да се използва терминът непълни диагнози. Доколкото заболяването е комплексно и засяга повече от една функционална система и органи, което най-често не е вземано под внимание, то тези диагнози са непълни, недостатъчно точни или несистемни. Като такива нямат помощно въздействие за ранна и бърза диагноза, по-скоро съдействат за забавянето на диагноза. Причината трябва да се търси в непознаването на заболяването. Въпреки това много често в епикризите са отбелязвани характерни за заболяването съчетания от увреда на две, понякога три функционални системи, но като основна е извеждана диагнозата според специализацията на лечебното заведение. Останалите диагнози са описвани като придружаващи заболявания. Например: основна гастроентерологична диагноза с придружаваща неврологична (полиневропатия) или основна кардиологична с придружаваща неврологична (полиневропатия).

НЕВРОЛОГИЧНИ ДИАГНОЗИ

Полиневропатия/полиневрит

Най-често поставяната диагноза, обикновено при болни с предимно полиневропатен клиничен фенотип. Описвана е с различна тежест според степента на увредата – от лека до тежка, дифузна, дистална, симетрична сензомоторна, подкрепена с електромиографско изследване, най-често като аксонна. В други случаи е интерпретирана като смесена – аксонна и демиелинизираща: аксонна с вторична демиелинизация или демиелинизираща с вторична аксонна дегенерация. При наличие на изразена увреда на двата медиани нерва допълнително е описван едностранен или двустранен синдром на карпалния канал. Често е описвана, като неясна, неизяснена, идиопатична, рядко като фамилна. В един случай е отбелязана автономна невропатия, в друг е маркирана дизавтономия на крайниците. В други случаи се приемат разнообразна етиология и генеза.

– Хронична възпалителна демиелизираща полиневропатия. Рядко полиневритен синдром с постинфекциозна генеза. Много често поставяна диагноза. Обикновено е обсервирана, при други е приемана с категоричност, включително и без ликворно изследване, само въз основа на демиелинизиращи промени, установени в електрофизиологичното изследване. В случаите на промени в белтъчния профил със или без резултат от ликворната електрофореза диагнозата е приемана с по-висока категоричност. Определянето на полиневропатния синдром при TTP-ФАП за хронична възпалителна полиневропатия е диагностична грешка в световен мащаб (Plante-Bordeneuve V et al., 2007). Сравнително малка част от нашите болни в началото също са били диагностицирани с такъв тип полиневропатия. Впоследствие ретроспективно диагнозата е била коригирана в правилната, след проведени ехокардиографски изследвания и ДНК анализ или при други болни ретроспективно след преглед на медицинската документация.

При някои от болните е посочена възпалителна полиневропатия без допълнителни уточнения.

– Токсична етилова полиневропатия.

Поставяна е обикновено при мъже, но макар и рядко – и при жени. Обяснението за поставянето на тази диагноза трябва да се търси в разпространената битова етилова употреба и приемането на такава генеза, без да са изключени други причини. Като етилова полиневропатия са диагностицирани болни както с отклонения в чернодробните ензими, периферната кръвна картина, така и такива без промени, със или без алкохолна кардиомиопатия. С по-висока категоричност е приемана при болни с ехографски данни за чернодробна стеатоза и цироза след прекаран хепатит В с положителна серология (единични болни).

– Токсична неетилова полиневропатия.

Наблюдава се при един пациент. Поставена е въз основа на професионален контакт с бои, ползвани за рисуване, въпреки че тестовете за тежки метали са били в референтни граници. Приемането на такава етиология е в известен смисъл пресилено, доколкото други хора с такава професия не са развили полиневропатен синдром.

– Токсична медикаментозна полиневропатия.

Наблюдава се при един болен. Обяснявана е с двугодишна таблетна и супозиторна употребата на Messalazine (Salofalk) по повод на язвен проктит, установен ендоскопски. В случая се касае и за гастроентерологична симптоматика от основното заболяване, но приета като несвързана с наследствената амилоидоза.

– Полиневропатия от съдовоисхемичен произход – синдром на Рейно, облитериращ тромбангиит.

Диагностицирана при двама болни, при които има и доплер-сонографско изследване на артериалните съдове на долните крайници – без патологични отклонения, но с назначена съдова терапия. При един болен с доплер-сонографски отклонения е приета ХАНК. Доплер-сонографско изследване на долните крайници е провеждано и при други болни. Полиневропатията е свързвана етиологично и хронична венозна недостатъчност – едностранна или двустранна (при варици или флеботромбоза/тромбофлебит) на долните крайници. И при артериалната, и венозната „генеза" на полиневропатията основната причина е клинична – сетивните нарушения от полиневропатния синдром са приети като резултат на нарушено кръвоснабдяване.

– Недоимъчна полиневропатия.

Най-често е поставяна при болни с гастроинтестинални прояви и основно при диаричен синдром или алтерниране на диария/обстипация, или нормална дефекация. Свързва се с хипоалбуминемия в случаи, когато е налице или с дефицит на витамини от група В, предимно В12 и при промени в периферната кръвна картина в насока за анемия.

– Полиневропатия при глутенова ентеропатия.

Поставяна основно при болни с диаричен синдром, ендоскопски със или без налично оцветяване за глутен.

– Метаболитна/метаболитно-токсична полиневропатия.

Описва се при болни, при които поради гастроинтестинални нарушения или редукция на тегло в хода на диагностичното търсене са установени: чернодробна стеатоза, чернодробна цироза с портална хипертония, хроничен панкреатит, щитовидна хипофункция при тиреоидит на Хашимото, вторичен хиперпаратиреоидизъм, хипокалциемия и дефицит на витамин D, хроничен пиелонефрит и хронична бъбречна недостатъчност от I до II степен, хиперурикемия, метаболитен синдром, обезитас.

– Диабетна полиневропатия.

Сравнително рядка диагноза, обикновено допълнителна към основната. Болните с транстиретинова амилоидоза и захарен диабет са единици. В случаите на захарен диабет, той е бил компенсиран, стойностите на кръвната захар не са били екстремни. За отделни болни е отразен нарушен въглехидратен толеранс.

– Невропатия при колагеноза.

Такава невропатия се наблюдава при случаите, когато болките се локализират от болните в ставите или се описват като такива с характер на костно-ставни. Също при случаите на дистална хипестезия с провокиране или усилване на симптоматиката при излагане на студови въздействия: контакт със студена вода или студено време. Понякога насоката е за студова алергия.

– Невропатия с друга етиология.

При отделни болни насоката е за невропатия при СПИН, луес. В други случаи е приета комбинирана генеза на полиневропатния синдром, без да има посочена комбинация от етиологични фактори.

– Carpal-tunnel syndrome с друга причина.

Влиза в съображение поради висока честота на карпал-тунел синдрома с друг произход. В случаите на положителен ДНК тест, произход от ендемичен район, положителна фамилност и засягане и на друга функционална система – най-често сърдечен мускул, карпал-тунел синдромът трябва да бъде свързван етиологично със заболяването.

– Други наследствени и прогресиращи полиневропатии с начало в сходна/същата възраст. Тази група е доста широка като диференциална диагноза. В нашата практика един-единствен случай беше третиран за кратък период от време като Шарко-Мари-Тут. Разграничаването е относително лесно въз основата на произход на болния от ендемичен район, положителна фамилност и засягане и на друга функционална система – най-често сърдечен мускул. Системността, наблюдавана при транстиретиновата амилоидоза, обикновено не се наблюдава при другите „чисти" наследствени полиневропатии, някои от които демиелинизиращи, а не аксонни, както при TTR-FAP.

Епилепсия

Приемането на такава диагноза е при болни с колапси, понякога повече от един за период от няколко дни, при някои от тях със загуба на съзнание, но без класическа симптоматика на епилепсия. Описвана е като: припадък с неясна етиология и характер, Grand mal припадък. При един от болните е подозиран тумор в главния мозък и е назначена антиепилептична терапия. Провежданите ЕЕГ и КТ на главен мозък са били без патологични отклонения.

Вестибуларни нарушения. Описвани са като световъртеж от централен или друг произход, ретролабиринтна вестибулопатия от съдов тип или други нарушения на вестибуларната функция. Такива диагнози са поставяни на болни с ниски стойности на артериалното налягане, довели до оплаквания като „замайване, пристъпен световъртеж, причерняване пред очите", успоредно с "отмаляване на краката".

Дегенеративни промени на поясния (остеохондроза, спондилоза, артроза) и по-рядко в шийния отдел на гръбнака с радикулопатия

Тук се отнасят протрузии или хернии на дисковете (многоетажни) в поясния гръбнак с нива L2, L3, L4 и предимно на нива L5, S1, обикновено двустранно, със или без дегенеративна стеноза на гръбначния канал на същите нива, със симетрична ляво/дясно радикулерна увреда на коренчетата на съответните нива. Допълнително са отбелязвани възбудна и отпадна сетивна и отпадна двигателна симптоматика по съответните коренчета и инервираните от тях дерматоми. Към радикулопатната диагноза е добавена и диагнозата за полиневропатия, доуточнена с поддиагнозата синдром на долна вяла парапареза. Някои болни са претърпели оперативна интервенция (дисцектомия, фораминектомия с оперативна декомпресия на коренчета на съответното ниво и на спиналния канал) на поясните нива най-често L4, L5, S1 поради медиални дискови хернии, отбелязвано като състояние след операция по повод дискови хернии на поясните нива. В един случай, мъж (ВЙБ) с Glu89Gln, е поставена клинична диагноза за лумбо-сакрална радикулопатия със синдром на кауда еквина.

По-редки диагнози касаят дегенеративни промени на шийния гръбнак (остеохондроза, спондилоза, стеноза на вертебралния канал на С3-С7), с описвано по различен начин засягане на коренчетата: шийната радикулопатия, двустранен шийно-раменен радикулит или увреждане на брахиалния плексус. Обяснението за тези диагнози трябва да се търси в карпал-тунел синдром при болните, приет за коренчева патология или наличието на съпътстваща такава.

Рядко в диагнозите фигурира радикулопатия едновременно в поясния и в шийния отдел, вероятно поради по-тежките промени в долните крайници.

Амиотрофична латерална склероза и миопатии (пояс – крайник) или **амиотрофичен синдром на долни крайници**. Сравнително рядко и при изказано съмнение след клиничен преглед. Обсъждана е при болни в напреднал стадий с изразена хипотрофия на мускулатурата на крайниците и при налична денервация от ЕМГ изследването, но без данни за преднорогова или миогенна увреда.

Сравнително рядко и във връзка с налична сърдечна патология на малка част от болните са поставяни **диагнози като**: мозъчна атрофия с мултиинфарктна енфецалопатия, последици от други и неуточнени мозъчносъдови болести, исхемичен мозъчен инсулт в понса в подостър стадий или състояние след исхемичен мозъчен инфаркт при прекаран такъв.

КАРДИОЛОГИЧНИ ДИАГНОЗИ

При болните са поставяни кардиологични диагнози, които не се различават съществено една от друга. Всичките отразяват сърдечното засягане и разликите идват от степента на сърдечната увреда и наличната сърдечна недостатъчност, които са в зависимост от степента и тежестта на увредата.

Най-често промените в сърцето при болните се описват като кардиомиопатия, понякога с допълнение – идиопатична, неуточнена или с неуточнена генеза. Описват се и като инфилтративна, рестриктивна или хипертрофична, когато е описана като хипертрофична може да бъде упомената, като уточнена необструктивна или обструктивна, или като резултат от артериална хипертония (хипертонично сърце). Независимо дали болните са имали артериална хипертония (понякога се описва нормотония), поради автономната невропатия в хода на заболяването развиват артериална хипотония с еднократни, понякога многократни колапси в рамките на няколко дни. В тези случаи колапсите или ортостатичната хипотония са изведени в диагнозата.

В други случаи сърдечното засягане се приема като резултат от исхемична болест на сърцето (ИБС) – хронична исхемична болест на сърцето (ХИБС) или остър коронарен синдром, най-често нестабилна ангина пекторис, когато е новопоявила се или акселерирала. В тези случаи сърдечното засягане се третира като исхемична кардиомиопатия и се извършва коронарография. Намерените при единични болни промени в коронарните съдове се описват като едноклонова, двуклонова, триклонова болест. В случай че липсват промени или има несигнификантни промени в коронарните съдове (несигнификантна коронаросклероза), стенокардната симптоматика се описва като остър стенокарден синдром без обструктивна коронарна болест. Отделни болни имат поставени коронарни стентове.

Промените в сърдечния мускул водят до:

– промени в ЕКГ на болните, създаващи вид за прекаран инфаркт – псевдоинфарктен образ на електрокардиограмата. В такива случаи болните биват осведомявани, че са прекарали миокарден инфаркт, без наличието на съответната клинична картина. Понякога се описват синусов ритъм ляв тип на ЕКГ, патологична прогресия на R-зъбците в прекордиалната серия, QS форми V1, V2, III, AVF; QS във форма V1-4, реполяризационни промени III, AVF; нискоамплитудни или само негативни F-вълни в III, AVF; хиперинвертирана сърдечна ос, негативни Т-вълни в AVL, ST депресии в V4-6, дифузни неспецифични реполяризационни промени, ляв патологичен тип, S-тип деснокамерна хипертрофия, единични широки QRS комплекси (Ashman) без сигнификантни реполяризационни нарушения, QS форми в долните отвеждания, нисковолтажни камерни комплекси, патологична прогресия на ЕР от V1 до V5, ST елевация V1-V3, отрицателна Т-вълна в AVL и ST депресия в V4-V6, надкамерни екстрасистоли, единични или редки камерни екстрасистоли, един камерен куплет, неспецифичен вътрекамерен блок, пълна AV дисоциация, предно септален цикартикс, холтер-данни за пароксизми от смесен тип (не са посочени какви), монотопни камерни екстрасистоли с ниски R-зъбци по предната стена, негрупирани монотопни полиморфни екстрасистоли, непродължителна мономорфна камерна тахикардия, нисковолтажни камерни комплекси в периферните отвеждания, реполяризационни промени, дифузни неспецифични реполяризационни промени, патологична лява електрическа ос, десен тип електрическа позиция, S-тип деснокамерна хипертрофия.

– ритъмните и проводните нарушения са най-честата причина при определена част от тях да имат поставен изкуствен водач на сърдечния ритъм.

Честа находка е наличието на разнообразни блокове: ЛПХБ, ЛББ (описван и като неуточнен), ДББ, ЛПФБ, ЛЗХБ, ЛЗФБ, интермитиращ ДББ, НДББ, интермитентен или хроничен AV блок Iст., IIст, IIIст, бифасцикуларен блок (ЛПХБ, ДББ), променлив AV блок – 2:1, 3:1, 7:1; Morgagni-Adams-Stockes синдром.

При установени ритъмни и проводни нарушения те са изведени в диагнозата и са различни: предсърдно мъждене (епизодично, пристъпно, персистиращо, перманентно, постоянно) или трептене, тахиаритмия при перманентно предсърдно мъждене, синусова тахикардия, екстрасистолна аритмия, камерна екстрасистолна аритмия, камерна екстрасистолия II клас по Lown, абсолютна аритмия или абсолютна аритмия при предсърдно мъждене, рецидивиращи камерни и надкамерни тахикардии, непродължителна мономорфна камерна тахикардия, камерна екстрасистолия, пароксизмални тахикардии, синусова тахикардия, тахи-бради синдром.

В определени диагнози към кардиомиопатията е добавена и полиневропатията. Рядко в диагнозата кардиомиопатията е уточнена с категоричност като амилоидна/сърдечна амилоидоза. В тези случаи обикновено при ехокардиографското изследване е установена зърниста структура на миокарда или болният има пролежаване в кардиологично звено след диагностицирането на заболяването като транстиретинова амилоидоза.

Сърдечната недостатъчност най-често се диагностицира като хронична или хронична изострена/обострена или застойна в различна степен. Рядко се описва като остра левостранна недостатъчност – кардиална астма и с белодробен едем. При леко засягане е описвана като първа степен, при напреднали стадии или при предимно сърдечен клиничен фенотип е поне втора, често трета и четвърта степен по NYHA. С напредване на

сърдечната недостатъчност съпътстващи находки са перикарден излив, плеврални изливи и излив в коремната кухина. Най-честата диагностична грешка в тези случаи е третирането на изливите като етиологично свързани с белодробна туберкулоза и по-често с неопластично заболяване. Последното обяснява изследването на плеврални пунктати за неопластични клетки при някои от болните. Една болна с асцит е третирана оперативно (долносрединна лапоротомия) по повод неоплазия на яйчник. Макар и рядко, като причина за изливите е подозирано автоимунно заболяване или полисерозит в рамките на болест на съединителната тъкан (посочени в раздела "Други диагнози"). Застойните прояви в белия дроб при някои болни са обуславяли развитието на едностранна или двустранна пневмония, при някои въз основа на клиничните прояви е приета за бактериална или некротизираща. При болни с доминиращ сърдечен фенотип първите оплаквания са суха дразнеща кашлица с оскъдна или без експекторация или пневмония, рядко с белезникава, жълта или жълто-зеленикава експекторация без пневмония. Обикновено е приемана като алергична. Впоследствие се установява и кардиомиопатията.

При напреднала увреда на миокарда се описват различни по степен диастолна, последвана от систолна дисфункция на лявата камера, впоследствие засягане и на дясната сърдечна половина, описвани като хронично белодробно сърце или двустранно обременено сърце.

Доколкото полиневропатията при болните с транстиретинова амилоидоза често се приема за етилова, в съображение би трябвало да влезе и етиловата кардиомиопатия.

Като резултат на сърдечните промени понякога при болните се описва и пулмонална/ретроградна пулмонална/белодробна хипертония.

Други установявани промени, които не обясняват проявите от засягане на сърцето от транстиретиновата амилоидоза, са: средностепенна или високостепенна аортна инсуфициенция, клапно протезирани аортна и митрална клапа, нискостепенни интрапротезни регургитации, пролапс на митрална клапа с нискостепенна МиИ, МиИ 1 или 2 ст., ТрИ 2 ст., лека или умерена митрална и трикуспидална регургитация, нискостепенна аортна инсуфициенция, ануло-аортна ектазия.

При мозъчносъдова патология понякога със стенотични промени (не повече от 20-30%) в доплер-сонографското изследване на мозъчни магистрални съдове фигурират и диагнозите: мозъчносъдова болест, исхемичен или прекаран мозъчен инфаркт, последици от други и неуточнени мозъчносъдови болести, микроваскуларна болест, мултифокална енцефалопатия.

Кардиологичните нарушения, включително ехокардиографските, от кардиологична гледна точка са добре описани от наши автори (Господинова М, 2014, 151-181).

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИ И ДРУГИ ДИАГНОЗИ НА ХРАНОСМИЛАТЕЛНИ ОРГАНИ ИЗВЪН СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ТРАКТ

Както симптомите, така и диагнозите, е добре да бъдат разделени на такива отнасящи се за горния и отнасящи се за долния храносмилателен път. Освен клиничните симптоми, основно значение за поставянето на една или друга диагноза има находката от провеждани ендоскопски изследвания на съответния отдел на храносмилателния път, както и хистологичният резултат в случаи на проведена биопсия. Резултатите от тях са представени отделно. И при диагнозите на тази система е в сила същото правило,

както при кардиологичните диагнози – те не са грешни, отразяват реалното засягане на тази система от заболяването и в този смисъл са по-скоро непълни. В някои случаи се предполага възпалителна/инфекциозна етиология на засягането на съответните отдели на стомах и черва, която е отхвърляна след скопични или хистологични изследвания. Често диагнозите отразяват промени от различни отдели на стомашно-чревния път, обикновено съседни, и тогава диагнозите са комбинирани. Сравнително рядко е приемана диагноза амилоидоза – при положителен биопсичен хистологичен резултат или при проведени изследвания след клинично и ДНК верифициране на болния.

Диагнози от горния храносмилателен път (хранопровод, стомах, дуоденум и проксималната част на йеюнум до лигаментум трайчи).

Тези диагнози са изключително ендоскопски, често подкрепени с хистологичен резултат и отразяват намерената при изследването находка/находки, описвани най-често като възпалителни, остри или хронични, локални или дифузни: ларингит, фарингит, езофагит (често рефлуксен, рядко с язви), гастрит парциален или дифузен (атрофичен, еритематозен, еритемо-ексудативен, ерозивен), дуоденит (понякога ерозивен), илеит. Честа находка са полипи на стомаха и последваща полипектомия. Понякога в диагнозата са включени съседни органи. По-рядко установени находки са: варици на хранопровода, гастропареза, вкл. със задръжка на храна, мотилитетни нарушения (при някои обсервирана неврогенна генеза), пилорен спазъм или стеноза, язва на дванадесетопръстника, папилит, тънкочревен свръхрастеж, хиатусна херния, чревни сраствания (интраоперативно). В по-редки случаи е посочвана и етиологична причина за установените нарушения: Pseudomonas aeroginosa, Clostridium Difficile, Candida, бактериални агенти или вирусна инфекция, еозинофилна инфилтрация, глутенова непоносимост.

Диагнози от долния храносмилателен път (долен йеюнум след лигаментум трайчи, илеум, колон, ректум)

Както при гореописаните и тук диагнозите са изключително ендоскопски, често подкрепени с хистологичен резултат и отразяват намерената при изследването находка/находки, описвани най-често като възпалителни, остри или хронични, локални или дифузни: колити (хроничен, неспецифичен, спастичен, със или без атрофия, със или без лигавична хиперемия), сигмоидити, проктити. Полипи се намират често на различни отдели на колона, сигмата и ректума с последваща полипектомия. По-рядко са описвани туморни или туморовидни образувания или дивертикулоза на цекум, сигма и ректум. В единични случаи възпалителните промени по дебелочревната лигавица са тълкувани като израз на системно заболяване и лимфом. Понякога в диагнозата са включени съседни органи. В други случаи диагнозите са отразявали функционални нарушения: хипотонична колонодискинезия, синдром на раздразненото черво (колон иритабиле), удължено оро-цекално транзитно време, долихосигма. В няколко случая категорично е прието, че се касае за болест на Wipple, болест на Crohn, хроничен улцеро-хеморагичен колит (ХУХК) или ангиодисплазия на колона (Angiodisplasia colonis). В единични случаи диарията е описвана като инфекциозна (при престои в такива отделения)

ДИАГНОЗИ, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ДРУГИ ХРАНОСМИЛАТЕЛНИ ОРГАНИ, ИЗВЪН СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ПЪТ

Тези диагнози са ехографски, на различни органи и също отразяват намерената една или друга остра или хронична патология: холецистит, холелитиаза или жлъчна

дискинезия, панкреатит и чернодробна стеатоза или цироза (един случай). Въпреки наличната при болните повече или по-малко изразена сърдечна недостатъчност, чернодробен венозен застой или портална хипертония са отбелязани само в два случая. В друг случай (мъж, ТЙД, Val30Met), промените в черния дроб са отдавани на възможен хепатит В или С, поради общата отпадналост с лесна уморяемост, астеноадинамия, намаляването на тегло и намаления апетит. Серологията е била отрицателна. Регистрирането на хемангиом на черния дроб е без клинично значение.

ДРУГИ ДИАГНОЗИ, ПОСТАВЯНИ НА БОЛНИТЕ, ИЗВЪН НЕВРОЛОГИЧНИ, КАРДИОЛОГИЧНИ И ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЧНИ

Сравнително доста по-рядко на болните са поставяни и други диагнози – като основни или като придружаващи, когато транстиретиновата амилоидоза е в относително напреднал стадий, с разгърната клинична картина и със симптоматика от страна на периферна нервна, сърдечно-съдова и стомашно-чревна система. Поради прогресиращия характер болните посещават различни по специалност лечебни заведения. Общото в тези случаи е поставянето на същите в хода на диагностичното търсене на основното заболяване и стремежа да се обяснят наличните оплаквания и симптоми при болните. Поради тази причина те са отдавани на други заболявания.

Психиатрични диагнози

Най-често е приемана диагнозата за тревожно разстройство, описвано по различен начин: тревожно разстройство, други смесени тревожни разстройства, тревожно-депресивно разстройство, рекурентно депресивно разстройство, хиподепресивен адинамичен синдром, рецидивиращо депресивно разстройство с различна тежест на изразеност на съответния епизод – обикновено се приема сегашен, тревожно-депресивен стил на адаптация, умерено тежък депресивен епизод със соматични проблеми, разстройство в адаптацията – тревожно-депресивна декомпенсация, депресивен синдром – анорексия, без психотични симптоми, биполярно афективно разстройство. Някои от болните са приемали за по-дълъг период антидепресанти. В един случай е поставена диагноза неврастенна невроза, хиперстенна форма, както и невротично конверзионно разстройство с декомпенсация с депресивни елементи.

Като възможни причини за поставяне им може да се имат предвид следните обстоятелства:

– поява на симптомите след стресова ситуация от различно естество. Такива са примерите с две болни, описани в раздела за спад на телесно тегло. В тези случаи загубата на тегло не е голяма – 4-5 килограма, също отдавано на житейската ситуация.

– основно съпътстващата астено-адинамия, донякъде и загубата на тегло и консумативният синдром се отдават на преживяна стресова ситуация и последващи тревожни нарушения. Последните се поддържат от постоянните оплаквания на болните, свързани с прогресията на заболяването. Същото се отнася и за сетивните оплаквания, и особено за болезнената невропатия, често възприемани като имащи функционален характер.

Белодробни диагнози

По-тежките белодробни промени са описани при раздела за сърдечните диагнози. В случаите, когато има суха кашлица в началото на заболяването, сърдечно засягане не е подозирано и са поставяни диагнози като: бронхиална астма с преобладаващ

алергичен компонент – пристъп (при една болна е имало доказана атопия, но без съществен ефект от провеждана антиалергична терапия), респираторни състояния, причинени от други уточнени причинители, персистиращ алергичен ринит, синдром на задно носно стичане, хроничен обострен синуит, белодробен емфизем, хроничен/хроничен изострен бронхит или хронична обструктивна белодробна болест – емфизематозна форма, хроничен фаринголарингит (обикновено при промяна в гласа, наблюдавано при някои болни в хода на заболяването), хронична дихателна недостатъчност, хронично белодробно сърце, пневмофиброза, грануломатоза (при саркоидоза, амилоидоза, ревматоиден артрит) и белодробна ТБК (при двама болни с Glu89Gln) със или без съпътстващ полисерозит въз основа на едностранен/двустранен ексудативен плеврит и перикардит при напреднала сърдечна недостатъчност и белодробен застой със или без насложени възпалителни промени в белодробния паренхим. И в двата случая е провеждано лечение с тройна анти-ТБК комбинация, преустановена поради липса на ефект 3/6 месеца след началото ѝ. Диагнозите са поставяни въз основа на клиничната картина и рентгенографската находка. При един болен е описано състояние след прекаран посттравматичен десностранен пневмоторакс и подкожен емфизем. При трима болни при наличие на плеврален излив е извършена превралната биопсия.

Ендокринологични диагнози

– Хипотиреоидизъм, обикновено при автоимунен тиреоидит на Хашимото, медикаментозно компенсиран в различна степен. Често при отслабване на тегло причината се търси в намалената функция на щитовидната жлеза. Отслабването обаче е резултат на повишената, а не на намалената функция на щитовидната жлеза. Във връзка с функцията на транстиретина като транспортен белтък на щитовидните хормони, болните с транстиретинова амилоидоза често имат хипофункция на жлезата. Наблюдението е подкрепено с лабораторни изследвания и провеждана терапия. Това обаче не обяснява разгърната клинична картина на системно засягане и на други органи, като периферни нерви и сърдечен мускул, стомашно-чревните оплаквания. В отделни случаи при болни може да се установи повишена функция (болна с Gly47Glu, описана при спад на тегло). Връзките между заболяването и хипофункцията не са напълно уточнени, но такива вероятно са налице предвид основната функция на транстиретина – транспорт на щитовидните хормони. Смята се, че продължителността на заболяването и моментът на изследването имат обратна корелация с нивата на свободния трийодтиронин (triiodothyronine/fT3) (Huang G et al., 2017). При една болна със Ser77Phe (ЛПН) намалената функция трудно се е компенсирала от стандартната терапия с L-Thyroxin, но след включване на Tafamidis серумните нива на щитовидните хормони са влезли в референтните си граници. При друга болна с Glu89Gln (КСС), опитът с повишаване на дозата на L-Thyroxin водеше до излизане извън референтните граници на FT4 и TTH, без това да променя нивото на FT3, което оставаше под долната референтна граница. Нивата на FT3 влезнаха в референтните граници след започване на перорална терапия с FT3 (не е регистриран в страната). Някои автори приемат, че при свързването на TTR с тиреоидния хормон нивата на FT3 и FT4 намаляват обратно пропорционално на повишените концентрации на TTR (Ikeda T et al., 2018).

Понякога са описвани дифузна струма I степен, вторичен функционален хиперпаратиреоидизъм, хипокалциемия, постоперативен хипотиреоидизъм. Макар и ряд-

ко, намалена щитовидна функция е регистрирана и при мъже. Рядко е поставяна диагноза еутиреоидна нодозна струма.

В други случаи при загуба на тегло и диаричен синдром се описва без уточнения консумативен синдром, малнутриция. Рядко се срещат диагнози като: наднормено тегло или обезитас III ст., метаболитен синдром, хиперурикемия.

– Първична недостатъчност на кората на надбъбрека (надбъбречна хипофункция), Адисонова болест и аденом на надбъбречната жлеза заради много сходните симптоми (астено-адинамия под формата на мускулна слабост и умора, загуба на тегло и намален апетит, ниско кръвно налягане, съпроводено понякога със загуба на съзнание, мускулни и ставни болки, гадене, повръщане и диария, намаляване на либидото), срещани и при транстиретиновата амилоидоза. Известно потъмняването на кожата под формата на сивопепеляв оттенък се среща при болните с транстиретинова амилоидоза, но в доста по-напреднали стадии. При тези случаи изследваните лабораторни показатели за болестта на Адисон не са били променени по начин, насочващ към това ендокринно заболяване. Отлагане на амилоид се наблюдава в надбъбречната жлеза (Falk R et al., 1997; Koike H et al., J Neur Sci, 2009), още повече че това заболяване фигурира в THAOS регистъра при попълването на данните за всеки болен

Анемия/анемичен синдром

Анемичните състояния при болните с транстиретинова амилоидоза са правило и се наблюдават при по-напреднали стадии на заболяването. В някои случаи те са приети, като вторични, желязодефицитни, по-рядко, като свързани с дефицит на витамин B12. По обективни причини при наши доказани със заболяването болни точното им верифициране съгласно правилата в хематологията не е провеждано. По правило при болните с транстиретинова амилоидоза е налице и засягане на стомаха и развитието на анемия би могло да се свързва с гастритните симптоми и промени (описани в раздела за гастроентерологичните симптоми и диагнози). В едно изследване (Beirão I et al., 2004) е установено понижено ниво на серумен еритропоетин при болни в сравнение със здрави контроли, като при болните серумните нива на желязо, фолат и витамин B12 са били в норма. Още повече, че намаленото серумно ниво на еритропоетин не е било свързано с наличието на бъбречната недостатъчност или с анемия.

При отделни болни анемията е обяснявана с недоказано неопластично заболяване или болест на съединителната тъкан (описани отделно), на хроничен дифузен бъбречен процес (описан отделно) или бъбречна недостатъчност II ст.

При трима болни със Ser77Phe би могло да се обсъжда дебют на заболяването с бързо развитие на анемичен синдром, развиващ се след поява на първите оплаквания. При първия болен мъж (ППК) началото е с полиневропатия. Година и половина по-късно е диагностицирана желязодефицитна анемия, третирана редовно с железни препарати с поддържане на показателите на кръвната картина в сравнително добри стойности. При втория болен, жена (ЛПН), именно анемичното състояние е било повод да се започне диагностичното търсене. Анемията е приета по медицинска документация (май 2015) като смесена – желязодефицитна и витамин B12 недоимъчна при наличен атрофичен гастрит. При третия болен е приета вторична тромбоцитопения на фона на хроничен гастродуоденит – хеликобактер положителен, регистрирана четири години след началото на оплакванията. Тромбоцитите са били 118 (намалени) и 139 (на долна референтна граница).

Болести на съединителната тъкан

Диагнозите са поставяни при болни с плеврални и перикардни изливи и/или двете едновременно. Най-често имунологичните проби са отрицателни, по-рядко положителни. Такива са синдром на Сьогрен, ревматоиден артрит: в активна фаза и множествена локализация по Ro данни I до III степен, но серонегативен или серопозитивен полисерозит, синдром на Рейно и синдром на сухото око. Последното се наблюдава при болни с транстиретинова амилоидоза (описани в неврофтамологичната част).

Нефрологични диагнози

Малък брой болни с транстиретинова амилоидоза, предимно преди да бъдат ДНК верифирицирани, са насочвани към нефрологични клиники при търсене на причината за оточност около глезените, наблюдавана при сърдечната недостатъчност. Такива диагнози са: остър и хроничен обострен тубулоинтерстициален нефрит, хроничен гломерулонефрит, хидронефроза IV степен (ехографски), хроничен/хроничен обострен пиелонефрит, дифузен бъбречен процес (ехографски), поликистоза на бъбреците, бъбречна калкулоза, хронична бъбречна недостатъчност I или II ст. При предходно доказана транстиретинова амилоидоза, същата фигурира, като отделна диагноза описана като системна амилоидоза. При една болна е приет хроничен нефритен синдром при дифузен мезангиопролиферативен гломерулонефрит (хистологично). При един болен е приета хронична бъбречна недостатъчност и урикемия, развили се след проведено коронарографско изследване на фона на сърдечна недостатъчност.

Полиартроза, остеохондроза (обикновено поясна), остеопороза и остеопения

Имат се предвид коксартроза и гонартроза, понякога болка и скованост в интерфалангеалните стави на пръстите на ръцете и гривнените стави и по хода на гръбнака. Диагнозата се поставя при болни, на които оплакванията са интерпретирани като израз на радикулопатия. Наблюдава се и при болни, на които преди клиничната и ДНК верификация болезнените усещания – крампи и невропатна болка, са преценявани като израз на ставно засягане (коленни стави). Такива болни имат предходни хоспитализации в ревматологични клиники/отделения. Тази диагноза заслужава внимание поради засягането на ставите. Често се среща при Val30Met. Такива случаи при нашите болни са редки – при трима с Glu89Gln и с Gly47Glu (МАГ) (Приложения № 9, 10, 11, 12), описани в раздела за полиневропатията. Две от болните са с тежки промени до контрактури в интарфалангеалните стави на пръстите, изискващи специализиран рехабилитационен подход за предотвратяването им. Допълнително артрозни промени могат да се наблюдават при болни в по-напреднала възраст. При една болна е приета кристалоидна артропатия въз основа на болки и сутрешна скованост в ставите на ръцете.

Урологични състояния – аденом на простатната жлеза, стриктура на уретрата.

Срещат се предимно при пациенти мъже над 60-65 години, независимо от мутацията, най-често при Glu89Gln, но и при мъже с друга мутация. При внимателна анамнеза урологичните симптоми имат клиничната характеристики на вегетативни нарушения (описани при неврологичните симптоми) с прояви на ретенция, инконтиненция при мъже и жени. При последните често е при усилие (кашляне, кихане, напъване). В по-напреднала възраст на болните от двата пола има и допълнителна патология (урологична, генитална), също можеща да причини описаните нарушения. По обективни причини инструменталното им верифициране (с уродинамично изследване) не е осъществявано. При един болен е приета диагноза папилома везице урина-

рие, без да е обективизиран. При болен с диагноза стриктура на уретрата с Gly47Glu е по-вероятно да се касае за ретенция на урината, т.к. микцията се е осъществявала след притискане в долната част на корема над пикочния мехур.

Състояние след операция за ингвинална херния

Някои от болните са претърпели операции за слабинни херни – едностранно и по-рядко двустранно, най-често след ДНК и клиничната верификация на болните, рядко преди това. По време на операциите болните са в напреднали стадии на заболяването и със значителна редукция на тегло поради загуба на телесна маса от крайниците и туловището. Обяснение трябва да се търси в редуцираната телесна маса и загуба на еластичност на тъканите. При някои като причина за стомашните оплаквания е приемана хиатална херния.

Неопластични заболявания: карцином, лимфом, метастази с различна локализация (вкл. костни – прешлени), първична и вторична амилоидоза при неопластични заболявания. Основание са такива диагнози са прогресивният спад на тегло, със или без анемичен синдром в по-напредналите случаи на заболяването. В някои от тези случаи са изследвани туморни маркери – отрицателни.

Други наследствени амилоидози

Такива са установени при генетични дефекти в гена за Apolipoprotein A1 (Apolipo A), fibrinogen, gelsolin, lysozyme – visceral amyloidosis.

Клиничната им картина е различна от тази на транстиретиновата, засягат се органи, които при нашите болни нямат клинични прояви (Plante-Bordeneuve V, Said G, 2011).

Други амилоидози – АА или AL амилоидоза.

Такава диагноза е поставяна рядко, в три случая с Glu89Gln, впоследствие ДНК верифицирани като транстиретинови. Поставяна е хистологично след биопсия, но без наличие на подробно имунохистологично изследване или непълноценно такова, доколкото се прави в страната.

След контрастно изследване – ангиография, при една болна: Атеросклероза на артериите на крайниците. ХАНК IV ст.; Хронична тромбоза на дясна илиачна артерия, феморалис комунис и лява феморалис суперфициалис; Хронична тромбоза на дясната поплитеална артерия; Некроза на левия халуцис (върха на пети пръст).

Казуистични диагнози. Обикновено са съпътстващи към основната гастроентерологична, неврологична или сърдечна. Най-често не са имали сериозно диагностично потвърждение. Такива са: съмнение са карцином на пикочен мехур, съмнение за метастази в поясни прешлени и черен дроб, сифилистични гуми, амебиаза (при пациент, живял в рисков район за паразитози), ретроперитонеална лимфаденомегалия, съмнение за множествен миелом и парапротеини (при нормална миелограма и серология), менопауза като обяснение на оплакванията – сърдечни ритъмни и неврологични (изтръпвания на крайниците), полимедикаментозна алергия, синдром на Churg-Straus при болен (ИБЧ) с висок процент (20%) еозинофили в биопсия от дебелочревна и тънкочревна лигавица.

БИОПСИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ ПРИ БОЛНИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Биопсични изследвания при нашите болни са провеждани в хода на диагностичното търсене, по правило от таргетния орган или система, от която са основните

симптоми и оплаквания на болните. Най-често това са различните отдели на гастроинтестиналния тракт, по-рядко сърце или друга тъкан в зависимост от преценката на лекуващия екип. Биопсиите като цяло са осъществявани преди клиничното и ДНК верифициране на болните. След въвеждане на ДНК анализа при достатъчна клинична сигурност биопсии (най-вече ректални) не се правят рутинно. Биопсии от определена тъкан (букална лигавица) са провеждани на единични болни с цел преценка дали заболяването е започнало, или не. Това са болни с положителен ДНК резултат за носителство на определена мутация и с клинични и инструментални данни за засягане на една система, обикновено периферна нервна.

Биопсичните резултати при нашите болни са представени според биопсирания орган.

Стомашна лигавица

Биопсия е извършена при 25 болни/изследвания. По правило биопсиите не са оцветявани за амилоид. Изследване за амилоид има само в 5 от случаите – при всички е отрицателно, оцветяването не е посочено. Най-често са биопсирани антрум и по-рядко корпус на стомаха. Рядко стомашната лигавица има запазена структура. Най-често се установяват различни по степен атрофични промени в антрума с атрофия на жлезите. Затова и хистологичните диагнози са за хроничен атрофичен гастрит/пангастрит – без активност, със слаба или умерена активност, изострен или повърхностен. При по-тежко изразени промени са налице ерозии по тапициращия цилиндричен епител и оточна мукоза. Находката за хелико бактер варира от отрицателна до често описвана като положителна.

По отношение наличието или отсъствието на възпалителен инфилтрат находките биват два вида: такива без установен възпалителен инфилтрат и такива с различен по степен на изразеност възпалителен инфилтрат в хориона, единични случаи на лимфен фоликул в хориона. Възпалителната инфилтрация обикновено се съчетава с полипоидно разрастване на ямковия слой с фовеоларна хиперплазия или интестинална метаплазия на покривно ямковия слой, до тежкостепенна дисплазия и интраепителна неоплазия. Може да има възпалителен инфилтрат в ламина проприа от моноцити и единични левкоцити, лекостепенна фиброза около собствените жлези на стомаха. Когато хиперплазията е по-изразена, тя се описва като хиперпластичен полип до степен за съмнение за неоплазия.

Много по-често е провеждано хистологично изследване за глутенова ентеропатия и/или оцветяване с перийодна киселина (Periodic acid – Schiff – PAS) за търсене на PAS-позитивни макрофаги, типични за болестта на Уипъл.

Дуоденум

Биопсията е проведена при 13 болни. В повечето случаи оцветяване за амилоид няма. Такова има при три случая, при два (мъж, ХГА, с Glu89Gln и мъж, ИБЦ с Glu89Gln) от тях е положително – при първия 7 години след началото, при втория 3,5 години след началото). Най-често хистологично изследваната част на дуоденума не се споменава, в един случай е уточнено, че биопсията е от десцентния дуоденум. Обикновено хистологичната диагноза е за дуоденит: хроничен или хроничен обострен. В самото описание на промените по ред на тежест и увреда се отбелязват: съхранен вилозен апарат, начална или умерена атрофия на част от интестиналните вили (вилозния апарат), удължени крипти, умерена атрофия, фиброза и редукция на собствените жлези на дуоденума, до парциална атрофия на цялата лигавица. При един случай е описан

хиперпластичен полип, което е по-рядко отколкото такова описание в стомашната лигавица. В по-тежките случаи се отбелязва оток на вилите или само на единични от тях/хориона или лигавицата със или без придружаваща хиперемия и ерозивни дефекти, понякога уточнявани като регенериращи. В един случай ерозиите са локализирани в хориона. При един случай материалът е бил положителен за хелико бактер. Когато са налице възпалителни инфилтрати, той е слабо проявен и се описва като: мононуклеарен в ламина проприя в два от случаите или плазмоцитарен възпалителен инфилтрат в хориона, или застойни промени в малките лимфотици интравилозно, вкл. с хиалинни отлагания. В един случай е установена еозинофилия (до 10-20 броя на единица площ на едно междукриптово пространство), успоредно с еозинофилия и в дебелочревната лигавица. Когато са налице амилоидни отлагания, те са били разположени огнищно в ламина мускуларис, ивицовидно в някои участъци на ламина проприя и ламина мускуларис; в стените на някои кръвоносни съдове в ламина проприя и в субмукозата. При три случая насоката е била за други заболявания, даващи подобна клинична картина с проведени съответни оцветявания като: болест на Whippel: липса на атрофия и отрицателен PAS (за телца на Сперaки) с липсата на характерните PAS положителни макрофаги в ламина проприя; оцветяване за глутенова ентеропатия – отрицателни.

Тънкочревна лигавица

Изследвана е при дванадесет болни. Изследване за амилоид има в четири случая – отрицателно, но не е споменато оцветяването. Хистологичните диагнози са от леко до умерено изразен неспецифичен хроничен илеит или ентерит, хроничен обострен ентерит. Описваните промени са различни. В три случая криптовата архитектоника е била запазена, със запазена форма и височина на вилите. Следващи по тежест са различни атрофични промени: деформирани с разширени и скъсени вили, начална или начална парциална атрофия на вилозния апарат. В по-тежките случаи в лигавицата са налице оток и хиперемия с огнищни кръвоизливи във върховете на вилите, със или без циркулаторни нарушения и кръвна стаза, дилатирани лимфоцити с лимфостаза в хориона, единични или изразени лимфангиектазии в хориона. Когато се установяват придружаващи възпалителни промени, те се описват като слаба или умерена хронична възпалителна инфилтрация/инфилтрат в ламина проприя от лимфоцити, плазматични, единични еозинофили или мононуклеари. Може да има ектопично разположени в субмукозата жлези от муцинозен тип, наподобяващи пилорни или стомашни. При проведени оцветявания, различни за амилоид, са отбелязвани: умерена активация на MALT, PAS (не се откриват PAS+ макрофаги) и Van Gison – отрицателни, не се открива и отлагане на колаген.

Ректум/ректална лигавица или лигавица от други отдели на дебело черво (колон, цекум)

Тези изследвания са най-много – при четиридесет и трима болни със седемдесет и девет изследвания. В повечето случаи оцветяване за амилоид липсва. Хистологичните промени също могат да се степенуват. В най-леките случаи е налице запазена архитектура със запазена жлезиста и цитологична структура, без атрофични промени: строеж на дебелочревна лигавица или (лек до умерен) хроничен неспецифичен обострен или активен/колит, хроничен неспецифичен колит/хроничен неспецифичен колит със или без допълнителни находки. Наблюдавани са леко изразени огнищни промени, като огнища на кубоидална трансформация и десквамация в покривно-ямковия епител, редукция на чашковидни клетки в покривния епител или атрофия на либеркиновия апарат.

Следващата промяна е структурно преустройство на лигавицата с възпалителни промени, придружени понякога с фиброза в ламина мускуларис мукозе и в тела субмукоза, дифузно задебеляване на субепителния колаген, атрофия на криптите. Възпалителните промени – слаби до умерени хронични (огнищни), могат да бъдат в хориона, с удължени крипти. Когато са по-изразени, се разчитат като полипоидна хиперплазия, хиперпластичен полип, хиперплазиогенен полип с високостепенна дисплазия на жлезите и на части от жлезите или като тубуларен или тубуловилозен аденом с дисплазия (лека) или малигнизация и инфилтрация на крачето. В други случаи възпалителният (лимфоцити, плазмоцити, единични макрофаги, единични неутрофилни левкоцити и еозинофили, понякога процентът на еозинофилите е значителен) инфилтрат (хроничен, обилен или умерено обилен) е в ламина проприя мукозе на сигмата или ректума. В един случай е установена умерено изразена активация на MALT (лимфоцити до луменната повърхност). Понякога в ламина проприе мукозе се откриват лимфоидни агрегати под формата на лимфни фоликули (с герминативен център), както и нодуларна хиперплазия на гладкомускулния слой на лигавицата. Възпалителните промени се съпътстват от оток на хориона, хиперемия и огнищни пресни кръвоизливи в ламина проприя, остри ерозивни или гранулиращи ерозивни до улцериращи дефекти или обширни гранулиращи ерозивни дефекти, понякога регенериращи (предимно цикатризиращи) недълбоки лигавични дефекти, с проявени пролиферативни, регенераторни и хиперпластични промени в околния покривен и на криптите епител. Понякога са налице катарални промени (хиперслузопродукция) в лумена. В един случай се е получил феномен на „хеморагична яка" около биопсичното място – косвен белег за съдово засягане на субмукозата.

В единичен случай е търсена ТБК – отхвърлена, във втори са установени хомогенни розови маси в мускуларис мукозе, приети най-вероятно за колаген. Обсъждан е т.нар. микроскопски колит или колагенозен колит. Поради алергичен компонент в материала от дебело- и тънкочревна лигавица, промените са преценени като такива по типа на глутеновите ентеропатии. Интересен е трети случай с масивно представен гъст възпалителен инфилтрат, заемащ целия хорион на дебелочревната лигавица, представен от лимфоцити, плазмоцити и еозинофилни сегментоядрени левкоцити и хиперплазия на лимфните фоликули, в клетъчния инфилтрат е имало многобройни еозинофилни левкоцити, но не повече от 20% от броя на възпалителните клетки. На това основание, както и еозинофилията от хистологичния препарат от тънкото черво, е прието, че се касае за еозинофилен протеин-губещ гастроентерит.

При двама от последните диагностицирани болни оцветяване за амилоид е проведено по време на болничен престой, но без получен резултат.

В един случай оцветяването по Van Gison за колаген е положително субепително, във втори е положително в хориона на лигавицата. В един случай е провеждано изследване по Alcian при pH 2,5 – отрицателно за наличие на стигми за друг процес, включително за бластомен от епителен произход. В един от случаите с оцветяване с PAS за неутрални муцини и по Van Gison не е било установено задебеляване на базалните мембрани на дебелочревните крипти, нито на стените на кръвоносните съдове, което според заключението изключва наличието на амилоидоза.

Амилоид е установен в двадесет и две изследвания/двадесет и един болни, обикновено при използване на Конго червено. В три случая оцветяването с Конго червено на

поляризирана светлина е било съчетано с други оцветявания: при първия с Thioflavin-S на ултравиолетова светлина, при втория с Gentian Violet, при трети – с хематоксилин еозин и Van Gison. При една жена (ВМГ, с Glu89Gln) е провеждано имунохистохимично изследване при оцветяване с Конго червено (в Испания) – отрицателно.

В случаите на категорично установен амилоид като цяло промените не се различават от описаните и те често се комбинират в различна степен. Отлагането на амилоида се описва като дискретно или по-явно под формата на оскъдно дребноогнищно или огнищно отлагане в перивазалните участъци на някои кръвоносни съдове, като неравномерно отлагане на розова безструктурна материя в субмукозата и отчасти в ламина проприа, в подепителния слой на ректалната лигавица, извънклетъчно отлагане на хомогенна субстанция суспектна за амилоид, субепителни ацелуларни еозинофилни отлагания в лигавицата суспектни за амилоид, отлагане на амилоидна материя в малките или предимно в малките кръвоносни съдове, в ламина проприя и в ламина мускуларис, оскъдни нодули на хомогенна материя разположени субмукозно – понякога са бледорозови (еозинофилни) глобулинови отлагания, почти без клетъчен състав, приличащи на амилоидни. В един случай амилоидът (без хистохимично изследване) е преценен като AL амилоид.

Когато отлагането на амилоид е по-изразено, тогава се описват и промени в съдовете: артериолите в тела субмукоза, ламина мускуларис и някои в ламина проприя са с леко до силно задебелени хомогенизирани стени с отлагане на амилоидоподобна материя, с изразена стеноза или пълна тромботична обтурация на лумените. Наблюдават се и организирани обтуриращи тромби във венули, на места с леко изразена перивенуларна фиброза.

Кожа

Изследването е при трима болни и при двама носители. Всички с мутацията Glu89Gln. Поводът при тримата е бил прогресиращата полиневропатия. При един липсва оцветяване за амилоид, при другите е Haematoxylin Eosin. При всички резултатите за амилоид са отрицателни.

В обобщен вид са установени следните промени: хиперкератоза, умерена акантоцитоза. Смесени възпалителни инфилтрати – умерени периваскуларни и периаднексиални под формата на изразени клетъчни струпвания на места. Съдови промени – в единични участъци в долна дерма, групирани новообразувани съдове с хиалинизиран колаген в цялата дерма или изразени кръвоизливи. Като цяло промените са преценени, като такива без специфични особености. В друг случай дермата е била атрофична, с груб колаген и фибробластна реакция.

Двама носители в момента на изследването са били на 20 (СБС) и 33 (ЙРМ) години, възрасти, значително отдалечени от средната начална възраст за болните с тази мутация, когато обикновено не се очакват клинични прояви.

Подкожна мастна тъкан

Всички са с мутация Glu89Gln. Биопсията е при четирима болни/пет изследвания. Четири са изследванията за амилоид, но не е отбелязан видът на оцветяването. Три са отрицателни, едно положително. В две от изследванията е установена нормална по строеж подкожна мастна и фиброзна тъкан. При един болен няма резултат, но има положителен ДНК.

Гингива и букална лигавица

Биопсирани са седем болни. При три изследвания е отбелязан отрицателен резултат за амилоид, но без отбелязано оцветяване. При четирима болни е използвано

Конго червено с положителен резултат за амилоид. При един от тях допълнително е прилагано оцветяване за Van Gison, което също е било положително. Освен положителния резултат за амилоид, допълнително са установявани хроничен обострен гингивит с псевдоепителиоматозна хиперплазия, гъст субепителен възпалителен инфилтрат и дифузна субепителна фиброза.

При двама (жена, ЦКТ, с Glu89Gln и мъж, БСБ, с Ser77Phe) от тези тези четирима, изследването е за установяване наличие на заболяване в ход след положителен ДНК резултат от скрининг. При жената към момента на биопсията е била налице клинична симптоматика за двустранен карпал-тунел синдром, подкрепена електрофизиологично, но без ехографски данни за сърдечно засягане. При мъжа към момента на биопсията е била налице клинична симптоматика за двустранна сензомоторна полиневропатия, подкрепена електрофизиологично, но без ехографски данни за сърдечно засягане. До получаване на биопсичните резултати и двамата са приемани, като носители, поради наличие и на друга етиологична възможност за карпал-тунел синдрома (физическо натоварване) и полиневропатията (етилов компонент). И при двамата след получаване на положителен резултат от оцветяването с Конго червено бе започнато лечение.

Сурален нерв

Биопсията е проведена при двама болни. В първия случай е установена сегментна загуба на миелина на левия сурален нерв. Няма данни за оцветяване с Конго червено. При втория случай е биопсиран левият сурален нерв (в Германия). Установени са части от богата на колаген влакнеста съединителна тъкан със склеротично изменени мускулни влакна и няколко пикнотични клетъчни струпвания. В стените на единични артериални и венозни съдове се открива материал, силно контрастен в имунохистохимичното оцветяване с антитела срещу p-amyloid и преалбумин (транстиретин). Поставена е диагноза амилоидна ангиопатия. При този случай е използвана имунохистохимия, за да се установи прекурсорният белтък, който е насочен срещу транстиретина и дава повод за хистологичната диагноза. Времето от началото до положителния резултат е петнадесет месеца.

Сърдечна/ендомиокардна биопсия.

Проведена при пет болни. Оцветяване с Конго червено. Всички са с мутацията Glu89Gln, което е обяснимо предвид смесения клиничен фенотип с доминиране на сърдечното засягане. Във връзка с възможните усложнения е по-специфична. При един от болните в регистъра, биопсия, оцветена с Конго червено, е провеждана през 1988 г. и е положителна. Този резултат, заедно с положителната фамилност и произхода от ендемичен район на неговия син, диагностициран през 2008 г., беше основа да се насочи диагностичното търсене към транстиретинова амилоидоза. Положителен резултат е имало и при останалите четирима болни. Допълнително са отбелязани огнищна хипертрофия на кардиомиоцитите с хиперхромни, балонирани ядра. Натрупването на амилоида в един случай е описано в малките съдове и интерстициално, при липса на възпалителен компонент. При един случай са използвани още оцветяване с Van Gison и с Gentian Violet и MB за метахромазия с положителен резултат и за трите. При четвъртата болна (БМБ) изследването е проведено в Абу Даби. Микроскопски е установена инфилтрация на всички фрагменти на миокарда от бледоеозинофилен материал, заобикалящ отделните миоцити в перимиоцитозна интерстициална структура и образуващ нодули. Липсвало е съдово участие. Проведени са няколко други оцветявания

за изключване на други причини: оцветяването за желязо, PAS и PAS с диастаза, които не са показали анормално натрупване на гликоген, трихромното оцветяване с петна на Trichrome и Movat е изключило наличието на интерстициален инфилтрат. За амилоид е оцветявано с Thioflavin-S с флуоресцентна микроскопия, което е било положително. При използване на имунохистохимичен панел, включващ леки вериги kappa and lambda и транстиретин, амилоидните отлагания са се оцветявали силно за транстиретин. Леките вериги на kappa и lambda са били отрицателни.

При една болна (ВАМ) сърдечната биопсия е без данни за отлагане на екстрацелуларни субстанции и заключение: неспецифични промени. Не е описано прилагане на оцветяване.

Бъбреци

С пункционна биопсия са само четирима болни. Оцветяванията са с Конго червено при трима, няма оцветяване при един. Поводите за биопсията са различни. Положителен резултат за амилоидоза е отбелязан при един.

Случаи

При един болен, мъж (ГСТ) с Glu89Gln са отчетени горногранично серумен креатинин (110, 98) и протениурия 0,19 g/24 h. Биопсията е проведена след клинична и ДНК верификация на болния. Установена е начална огнищно-сегментна гломерулна склероза. Хроничен тубулоинтерстициален нефрит.

При втория случай, жена (ЦИИ) с Glu89Gln, е имало съмнение за ревматоиден артрит, въз основа на предходна бронхиална биопсия с данни за начални и недобре оформени неказеифициращи епителоидоклетъчни грануломи и огнищна лимфоцитна инфилтрация. Пневмосклероза на алвеоларната тъкан. Задебелена базална мембрана на бронхиалната стена. Резултатът е: два от 18 гломерула са напълно хиалинизирани. Останалите изменения са били минимални: умерено разширени мезангиални оси от натрупване на матриксна субстанция без пролиферация на мезангиални клетки. Тубуларен апарат с огнищна атрофия и интерстициална безклетъчна склероза. Единични цилиндри в дисталните тубули с умерено разширени лумени над тях. Съдове с промени от хипертоничен тип. Имунофлуоресценция: IgG(-), IgA – 1+ в единични цилиндри, IgM – от 2 до 3+ в единични цилиндри, С3 – от 3 до 4+ в стените на малките съдове. Диагнозата е: гломерулонефрит с минимални промени и умерена пролиферация на мезангиалния матрикс.

При третия случай, жена (МПД) със Ser52Pro, е изследвана урина за свързани леки вериги тип капа и следи от свободни леки вериги тип капа – насока за първична амилоидоза. Резултатът е бил положителен за амилоидоза. В резултата от 25 гломерула, 15 са били напълно склерозирали. Някои са били със силно разширен хилус от отложената хомогенна материя. Интерстициумът е с почти дифузна фиброза, съпроводена с огнищна мононуклеарна инфилтрация, обилна в отделни участъци. Някои каналчета са били атрофични. Артериалните кръвоносни съдове са със задебелени стени. Имунофлуоресцентното изследване доказва 2+ хилусно в гломерулите и в стени на артериоли отлагане на С3. Три месеца по-късно ДНК резултатът е потвърдил транстиретиновата амилоидоза.

При четвъртия, жена (ЛПН) със Ser77Phe, е за уточняване състоянието на бъбреците в насока първична или вторична амилоидоза, въз основа на положителен предходен резултат за амилоид в ректална и букална лигавица. Материалът е съдържал 10 нормоцелуларни гломерула, чиито капилярни базални мембрани са изглеждали непроменени. Мезангиалните оси са били типично устроени, като само в единични се е наблюдавало слабо увеличаване на мезангиалната матриксна субстанция. Единични гломерули са били с едва забележима сегментна склероза. В повечето гломерули се е виждало слабо разширение на хилусния мезангиум. Наблюдавани са единични атрофични тубули и единични белтъчни цилиндри. В интерстициума – лека огнищна фиброза. Изследваните артериоли са били с умерена гладкомускулна хиперплазия и начална ексцентрична хиалиноза. Имунофлуоресцентно изследване не е провеждано. В изследвания материал не е доказан амилоид.

При ретроспективен преглед на медицинската документация на болни с впоследствие доказана ТТР-ФАП има и други, при които биопсичният резултат, най-често от ректална лигавица, е бил разчитан като АА или AL амилоидоза, въпреки че не е провеждано имунохистохимично изследване, а само оцветяване с Конго червено.

Това в годините, когато болните са изследвани и нямаше ясна представа за разпространението на заболяването в страната, е донякъде оправдано.

Един единствен е случаят на аутопсия на жена (ББББ) с ТТР-ФАП. Диагнозата е доказана ретроспективно след положителни от скрининг ДНК резултати при синовете на болната. Мутацията е Glu89Gln.

Болни с повече от една биопсия от един и същи или от различни органи (оцветявани с конго червено), едновременно или в различни периоди

При някои болни са налице повече от една биопсия от едни и същи или от различни органи. Невинаги при всички е установен положителен биопсичен резултат. Времето от началото на оплакванията до положителния биопсичен резултат, получен след оцветяване с Конго червено, е различно.

Болни с биопсии от един и същи орган в един и същи или в различни периоди от време (оцветявани с конго червено)

Биопсии от дебелочревна лигавица

1. Мъж (КИЧ), с мутация Glu89Gln. Има две дебелочревни биопсии. Първата положителна биопсия е на 10-та, втората 14 години след началото.

2. Жена (УБЧ) с мутация Glu89Gln. Има две дебелочревни биопсии, отрицателна на 6-та година от началото, положителна 6,5 години от началото.

3. Мъж (БНИ) с мутация Glu89Gln. Биопсията на 3-та година от началото е била отрицателна, на 5-та – положителна, на 8-та година – отрицателна. Този пример е показателен за това, че отрицателната биопсия не изключва амилоидозата.

4. Мъж (ЗВЯ) с мутация Glu89Gln. На 6,5-а година е отрицателна, положителна е на 9-та година след началото.

5. Жена (ЕСР) с мутация Glu89Gln. На третия месец от началото – отрицателна, положителна – 3,5 години от началото.

6. Мъж (НГН), с мутация Glu89Gln. Отрицателна на 2-та и 4-та година от началото, положителна 5,5 години от началото. Следващите биопсии в рамките до 6-та година от началото са отрицателни. Този пример е идентичен както при номер три.

7. Жена (МПД) с мутация Ser52Pro. Отрицателни на 14-а и 15-а година, една положителна на 15-ата година след началото. Също както при примери три и шест.

При някои болни проведените повече от една биопсии от дебелочревна лигавица са били отрицателни за амилоид.

При четирима болни е провеждано повече от една биопсия от тънкочревна лигавица – отрицателни.

При четирима болни са провеждани повече от една биопсия от стомашна лигавица – отрицателни.

Болни с биопсии от различни органи в един и същи или в различни периоди от време (оцветявани с конго червено)

1. Жена (МПД), мутация Se52Pro, положителна бъбречна биопсия за амиолоид 7,5 години след началото, два месеца по-късно е положителна за амилоид и от дебелочревна от лигавица.

2. Жена (ЛПН), мутация Ser77Phe, положителна дебелочревна на 2-та година от началото, отрицателна бъбречна 3,5 години след началото на заболяването.

3. Мъж (НГН), мутация Glu89Gln, положителна от подкожна мастна тъкан 3,5 години след началото, положителна от дебелочревна лигавица на 5-та година от началото. До края на 5-та година проведените още две тъкочревни и две стомашни биопсии и на 6-та година още една тънкочревна биопсия са били отрицателни.

4. Мъж (ИБЧ), мутация Glu89Gln, положителна едновременно от букална лигавица и отрицателна от дебелочревна на 4-та година от началото. Предходните две биопсии два месеца и година и два месеца от дебелочревната лигавица са били отрицателни, докато поредната от лигавица на дебело черво два месеца след тази от букална лигавица е била положителна.

5. Жена (ЛПН), мутация Ser77Phe, положителна едновременно от букална и дебелочревна лигавица на 2-та година от началото. Бъбречната биопсия, проведена година по-късно за амилоид, е била отрицателна.

6. Жена (УБЧ), мутация Glu89Gln, отрицателна тънкочревна лигавица на 6-та година, положителна от дебелочревна лигавица половин година по-късно.

7. Мъж (ДИД), мутация Glu89Gln, отрицателна тънкочревна с положителна дебелочревна 2,5 години след началото.

При някои болни проведените повече от една биопсии от различни тъкани едновременно или в различни периоди от време след началото на заболяването са отрицателни. В други случаи проведените биопсии са положителни от един орган и отрицателни от другия, независимо коя е проведена първа или втора.

Обсъждане на данните

Незасисимо от оплакванията, биопсиите невинаги са провеждани, често диагнозата и специално при стомашно-чревни оплаквания е поставяна след ендоскопско изследване. В случаите на извършване на такава невинаги е провеждано едно или друго оцветяване, специфично за амилоид. Когато е прилагано оцветяване, то често е по друга методика за търсене на друга етиология за оплакванията, но не и с Конго червено за търсене на амилоид. Възможните обяснения за това са: диагнозата за амилоидоза изобщо (не само за транстиретинова) не е влизала в диагностично съображение и второ: в началото на оплакванията от стомашно-чревния тракт болните най-често са лекувани в районни здравни заведения, където и техническите възможности за оцветяване с Конго червено са ограничени. При проведено оцветяване с Конго червено, отрицателният резултат е приеман като абсолютно достатъчно сигурен за отхвърляне на диагнозата амилоидоза. В някои случаи са провеждани повече от едно биопсично изследване през различни интервали от време и обикновено с различни резултати.

НЕВРООФТАЛМОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ БОЛНИТЕ С ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Увод

При болните с TTR-FAP могат да се наблюдават различни нарушения на отделните структури на очите. Мутациите при болните имат известно отношение,

що се касае Gly47Gln, Glu89Gln, Ser77Phe, Val30Met. При нашите болни засягане на отделните структури се наблюдава относително рядко, въпреки целенасоченото им търсене при отделните болни, поради краткия срок на наблюдение – приблизително 4-5 години, и невисоката продължителност на живота на болните – средно 8-10 години.

Клиничен контингент

Състои се от 69 болни (40 мъже и 29 жени), изследвани в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска" от проф. д-р С. Чернинкова, по време на различни техни престои. Общият брой на проведените изследвания е 101. Болните с повече от едно изследване през различни интервали от време са 23, като по две изследвания имат 15 болни, по три изследвания имат 8 болни, по четири 1 болен. Средният интервал от време от началото на заболяването до момента на изследването за цялата група е 5,8 години.

Резултати

Наблюдаваните промени при нашите болни могат да се разделят на следните видове:

Промени в лещите

Наблюдавани са при 43 болни. Повече от едно изследване е направено на 11 болни.

Най-честата находка е начално нуклео-кортикално помътняване на лещите, което предвид средната възраст на изследваните болни интерпретираме като начална сенилна катаракта. Обикновено началните по-дискретни промени стават по-изразени с напредване на годините, което е обяснимо и кореспондира с възрастта на болните. Интерес представляват двама болни, за които имаме находка в лещите, суспектна за отлагане на амилоид.

Случаи

Жена (ДСД), Glu89Gln. Началото е на 52-годишна възраст. 16,4 години след него е налице първоначална находка за плътни хомогенни окръглени помътнявания под предната лещена капсула (суспектни за отлагане на амилоид).

Мъж (ИАИ), Glu89Gln. Началото е на 47,1 години. 4,2 години по-късно е налице първоначална находка за дясното око: дискретно дифузно белезникаво отложение по предната лещена капсула, суспектна за амилоид.

Промени в стъкловидното тяло

Най-честата находка са дегенеративно-деструктивните промени на стъкловидното тяло (26 болни), придружени с различни по плътност – от дискретни до по-груби, разпръснати или по-плътни мембрановидни, нишковидни или воалоподобни кондензати, опацитати или по-плътни фибрили с белезникав цвят. При осем болни деструктивно-дегенеративните промени са съчетани със задно отлепване на стъкловидното тяло.

Само при четирима болни установените промени са показателни за амилоидни отлагания в стъкловидното тяло.

Случаи

Мъж (ПАП), Val30Met. Началото е на 57 години. 6,3 години след началото са налице двустранно, но по-изразени вляво белезникави плътни мембрановидни кондензати, суспектни за амилоидни отлагания.

Мъж (ИАИ), Glu89Gln. Началото е на 47,1 години. 4,2 години след началото стъкловидното тяло е с деструкция и уплътнени нишковидни кондензати, с наниз от окръглени белезникави опацитати, наподобяващи амилоидни отлагания.

Мъж (СГК), Ser77Phe. Началото е на 57,2 години. 8,4 години след това е установена деструкция на стъкловидното тяло с фибрили и воали, суспектни за амилоидни отлагания.

Мъж (ВМС), Glu89Gln с типична находка. Началото е на 44 години. 6,3 години след началото са установени плътни опацитати, допрени до задната лещена капсула в стъкловидното тяло двустранно, по типа на „pseudopodia lentis". Във връзка с напредваща катаракта през май 2018 г. е проведена операция на дясно око, но без съществено повлияване на зрителната острота поради отложени амилоидни натрупвания в стъкловидното тяло (Приложение 13, стр. 315).

Лезии на очедвигателни нерви

При една част от болните се наблюдава по-нисък стоеж на клепачите, едностранно или двустранно, асиметрично и по-изявено от едната или другата страна. При тях не се касае за птоза, а за блефарохалаза – спадане на клепачите поради редукция на подкожната мастна тъкан в областта на горните клепачи и намаляване еластичността на кожата, свързано с основното заболяване и напредващата възраст на болните. Истинска, реална птоза е наблюдавана при две болни.

Случаи

Жена (ММБ), Glu89Gln. Началото е на 48-годишна възраст, с карпал-тунел синдром. Първата регистрация на двустранната птоза е 9,2 години след началото на заболяването, успоредно с хипофункция на m.rectus lateralis вдясно (n.abducens dextra). Година по-късно все още е наличен дефицит на n.abducens dextra – лека пареза на n.VI dex. (Приложение 14, стр. 315). МРТ на главен мозък (без контраст) е направен 9,8 години след началото. Патологични промени в изследването, които да обясняват наличната патология, не са описани.

Жена (ЕСР), Glu89Gln. Начало на 62,8 години. 4,8 години след него е установена хипофункция на m.rectus lateralis oc. dextra (n.VI dextra), година и половина след това: Допълнително е установена билатерална птоза по-изразена вдясно, със съпътстващ паралитичен конвергентен страбизъм на дясното око и диплопия (Приложение 15, стр. 315). Възможна причина за птозата би била отлагане на амилоид в клепачите, орбитите и тесните пространства, през които преминават III, IV и VI краниален нерв или в мозъчния ствол. Подобен случай, приет като израз на първична амилоидоза, е описан в литературата (Paula J et al., 2008). Промените прогресират с хода на заболяването – втората снимка е на 4,5 години след първата. Шест месеца след последната снимка, дясното око е с почти пълна птоза, в ляво око птозата е още по-изразена. Напредналата патология на очедвигателните нерви и в съответствие с прогресията на заболяването като цяло. В този етап болната не може да ходи самостоятелно без едно или повече помощно средство.

Проведеният нативен МРТ на главен мозък с насока, посочените области, не даде данни за амилоид. Контрастен МРТ не можа да бъде проведен поради горногранични стойности на серумен креатинин – противопоказание за прилагане на контраст.

При двете болни средният времеви интервал за поява на увредата на очедвигателните нерви е 7 години. През следващите години до момента, описаната патология бавно прогресира.

Промени в ретината

Промени, които биха могли да се свържат с амилоидни отлагания, не бяха установени

Промени в роговицата

Характерни промени са установени при една болна, жена (МАГ), Gly47Glu, начало на 36,4-годишна възраст: пръснати, петнисти, стромални субепителиални сив-

кавобелезникави точковидни амилоидни отлагания по роговиците, предимно вдясно (Приложение 16 стр. 316. Същите са били съпроводени и с нежни, воалоподобни мътнини в стъкловидното тяло (суспектни за амилоид). Промените са регистрирани 2,6 години от началото. Налице е била и лека асиметрична птоза.

Нарушения/намалена слъзна секреция

В тази насока са и нарушенията на потната секреция, срещана при сравнително малка част от болните, под формата на профузни внезапни изпотявания в определени телесни райони и сухата кожа при напредване на заболяването. Всичките трябва да се разглеждат в контекста на нарушената вегетативна инервация на секреторни звена. Същите имат времева зависимост и са по-изразени при по-дълга еволюция на заболяването.

Слъзната секреция (тест на Schirmer – навлажняването на филтърна хартия). За нормална секреция се приема секреция, повече от 10 mm/5 min. Проведена е при 23 болни/46 очи.

Резултати:

1. Намалена слъзна секреция, двустранно, се установи при 14 болни. Среден времеви интервал от началото на заболяването до регистрацията на промените е 6,2 години (вариращи от 1 до 13,9 години). Намалена в едното око, норма в другото при четирима болни, със среден интервал от време от началото до регистрацията 3,4 години (вариращи от 1,1 до 4,9 години). Взети заедно, средният интервал от началото на заболяването до регистрацията на намалената слъзна секреция е 4,8 години (вариращи от 1 до 13,9 г.).

2. Нормална слъзна секреция е установена при четирима болни. Средният интервал за регистрацията им е по-кратък – 2,3 години от началото на първите оплаквания. Гранична стойност е имал един.

Промени в късливостта на слъзния ток (Fluotest – tear break up time)

За норма е приета стойност над (>) 6 секунди, патология под (<) 6 секунди. Изследвана е при 18 болни/36 очи. Обикновено е провеждано успоредно с пробата на Ширмер.

1. Нормални стойности са установени при девет болни (19,6%), при среден интервал от началото на заболяването до изследването 4,6 години (вариращ от 1,1 до 8,8 години).

2. Двустранно, намалено време за късливост на слъзния филм е установено при осем болни (17,4%) при среден интервал 4,9 години (вариращ от 1 до 10,3 години).

3. Едностранно намаление – при един болен (2,2%) 3,3 години след началото.

Средният интервал за болните с двустранно и едностранно намалено време за късливост на слъзния филм е 4,1 години (вариращо от 1 до 10,3 години).

Заключение

При нашите болни с TTR-FAP с различна честота могат да се наблюдават промени, засягащи различните структури на окото. Обикновено тези промени не се търсят или при установяването им не се свързват със заболяването. Като допълнителна находка при заболяването не може да се изключи вероятността тези промени да бъдат по-чести, за което се изисква системно и подробно изследване на всички структури на окото с подходяща неврофталмологична клинична и инструментална батерия.

Като цяло най-честата проява е намалената слъзна секреция – „синдром на сухото око”. Следващи по честота са промените/отложения в стъкловидното тяло, с различна степен на изразеност. Промените в стъкловидното тяло не водят до тежък функционален дефицит и оперативно лечение (витректомия) не е провеждано, поради липса на клинично основание.

При нашата група болни с ТТР-ФАП, изследвани невроофталмологично, различни симптоми, свързани със заболяването, се наблюдават с различна честота. Прави впечатление броят на болните с нарушена слъзна секреция. Той се очертава и като най-чест невроофталмологичен/офталмологичен симптом и е израз на вегетативна дисфункция, която при заболяването е относително честа. Броят на болните с нормална и нарушена слъзна секреция и синдром на сухото око е приблизително еднакъв, но времевият интервал като обхват и средна стойност в години за установяване на нарушенията в алгебричен вид е малко по-дълъг при тези с нарушена секреция. Това се обяснява с прогресията на заболяването. Амилоидни отлагания в стъкловидното тяло са наблюдавани при четирима болни, които не са изследвани имунохистологично, тъй като не са водели до тежък функционален дефицит и не са налагали оперативна намеса с изследване на материал от стъкловидното тяло. По-убедителни са клиничните данни за амилоидни отлагания при болния (ВМС), при когото се установяват типичните „pseudopodia lentis”. Интересен е и случаят на болната (МАГ) с Gly47Glu със засягане на роговицата под формата на стромални субепителни белезникави отлагания с най-вероятен амилоиден характер. В случаите на засягане на очните структури от амилоид могат да бъдат засегнати и повече от една област.

Логично е функционалните нарушения като намалена слъзна секреция и промени в къслivостта на слъзния ток да се наблюдават малко по-рано в хода на заболяването в сравнение с органичните – промените в лещите и стъкловидното тяло. Видно от показаните примери, във времевите интервали за регистрация на различните промени от болен до болен може да има и разлики, което отразява индивидуалния характер на заболяването при всеки отделен болен.

Поради недемонстративния характер на промените в очните структури, ако болният няма диагностицирано заболяване с наличен ДНК резултат, същите по-скоро се диагностицират като възрастово обусловени или се обосновава друга етиологична причина за наличието им.

ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА ЗА УСТАНОВЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНОТО ЗАСЯГАНЕ

МРТ на сърдечен мускул

МРТ на сърдечен мускул е извършен при сравнително малък брой от нашите болни – осем, предимно тези с водещ сърдечен клиничен фенотип. Изследването е провеждано в хода на диагностичното търсене или след категоричните ехокардиографски данни за рестриктивна кардиомиопатия, подкрепени с положителен ДНК анализ за транстиретинова амилоидоза. Само при шест от тях изследването е пълноценно, но това са болни, на които на рентгенолога предварително е зададено за каква диагноза се касае и какво точно да търси с изследването. Затова данните при

тях са най-подробни, още повече при тези случаи е прилагано и контрастно усилване. Обикновено се описва задебеляване (включително несиметрично) на различни сърдечни структури – септум, папиларни мускули или камери, намалена контрактилна способност на миокарда, както и фиброза. Допълнително са описвани фиброзни белодробни промени, клапни промени, перикардни и плеврални изливи. В заключенията най-често сърдечната амилоидоза е обсервирана, но при налични допълнителни данни за такава – клинични и други. Само при един болен заключението за сърдечна амилоидоза е категорично. В диференциалнодиагностично отношение са посочвани болест на Чагас и болест на Фабри. При всички случаи от магнитния резонанс е правело впечатление, че находката не е като при исхемична болест на сърцето.

Като цяло МРТ на сърдечен мускул е сравнително малко използвана методика, която все повече и повече се ползва в света за диагноза на сърдечната амилоидоза.

Костна сцинтиграфия

Костна сцинтиграфия е провеждана при двама болни с Glu89Gln, с впоследствие доказана клинично и с ДНК верификация транстиретинова амилоидоза. При тях са търсени промени в други органи – костни лезии и лезии в паренхимните органи, докато за състоянието на сърдечния мускул няма отразено заключение. При трети болен, мъж (ВДТ) с Glu89Gln, в хода на диагностичното търсене е проведена белодробна сцинтиграфия поради съмнение за белодробен тромбоемболизъм. Времето на провеждане е на втората година от началото на заболяването. Използван е радиофармацевтик 99мТс-МАА при обща активност 3мКи. Резултатът е бил без данни за перфузионни нарушения, но с КТ данни за кардиомегалия.

Цялотелесна костна сцинтиграфия с насока изобразяване на промените в сърдечния мускул е проведена при други двама болни. Изследванията са проведени в радиоизотопната лаборатория на УМБАЛ „Александровска".

Случаи

Мъж (ИАГ) с мутацията Gly47Glu. Началото е на 31,3-годишна възраст с полиневропатия. Времето от първите оплаквания до точната клинична и ДНК диагноза е 4,8 години. Същото е времето от началото до изследването. Използваният радиофармацевтик е 99mTc-MDP, приложената активност 600 MBq. Полученият резултат е показал дифузно повишена фиксация на радиофармацевтика в миокарда. Огнищно повишено натрупване на костнохрущялната граница на девето ребро вдясно, по-вероятно след травматично (Приложение 17, стр. 316).

Мъж (ЛФФ), мутация Glu89Gln. Изключително сърдечен фенотип, с начало на 49,9 години. Времето от първите оплаквания до точната клинична и ДНК диагноза е 4,9 години. Същото е времето от началото до изследването. Използваният радиофармацевтик е 99mTc-MDP, приложената активност 555 MBq. Натрупването в сърцето е било леко повишено със съотношение към контралатералния бял дроб – 1,54 (H:CL ratio). Допълнително е отбелязано повишено натрупване в средната трета на диафизата на дясната раменна кост, в дясната раменна става и проксималната част на лява тибия. Същите са описани като остеобластна реакция вследствие травми в тези зони (Приложение 18, стр. 317).

При този болен едновременно са извършени и МРТ на сърдечен мускул, и ехокардиографско изследване. Трите изследвания са удачни за сравняване относно чувствителност и диагностична стойност.

Този метод е широко разпространен в света за изследване сърдечното засягане при наследствена и див тип транстиретиновата амилоидоза. В света се използва друг радиофармацевтик (99m TC-DPD), който в страната не е на разположение. Той дава по-контрастна картина, но и използваният при нашите болни също показва натрупването му в сърдечния мускул. За нашите болни основното изследване, на което се разчита за установяване на сърдечното засягане, е ехокардиографията. Радиоизотопно изследване би имало значение за разграничаването на транстиретиновата див тип амилоидоза от другите видове като първична и вторична, при които не се наблюдава натрупване на радиофармацевтика в сърдечния мускул. Възможността радиоизотопното изследване да се прилага и при асимптомни носители на определен интервал от време не е особено подходящо поради рентгеновото натоварване. При проследяване на носители, когато другите методи дават гранични стойности, сцинтиграфията се оказва изключително полезен метод особено при съчетание с други. В това отношение са показателни следните примери.

Случаи

Мъж (ИМК) с Glu89Gln. Оплакванията са от непостоянно изтръпване на ръце и болезнени крампи в краката от 2000 г., преценявани като радикулопатни. Проследяван периодично от 2014 г., като до края на 2018 г. ехокардиографските показатели и тези на нервната проводимост са били в норма. При последния престой (януари 2019 г.) дисталните латенции на двата медиануса са били 3,5 на десен и 3,7 на ляв, ехокардиографските данни са били подозрителни за сърдечно засягане. Проведената костна сцинтиграфия РФ-99м Тс PYP, активност 370 Мбк с отчитане на 1 и 3 час е установила умерено натрупване в миокарда (Приложение 19, стр. 317). Проведените автономни тестове са показали брадикардия 46-50 уд./мин.

Мъж (ДНК) с Glu89Gln, доказана при скрининг. Лекуван в Клиниката през февруари 2019 г. Анамнезата е за изтръпване на ръцете от 3-4 години с характеристика на карпал-тунел синдром. Ехокардиографията показва лека левокамерна хипертрофия, без анамнеза за сигурна артериална хипертония. Резултатът от Sudoscan (Приложение 20, стр. 318) е дал данни за умерено намалена електрохимична проводимост, резултат на увредена периферна судомоторна функция. Това даде основание за започване на лечение с Tafamidis.

КОРОНАРОГРАФИИ

По повод изразена кардиомиопатия общо са проведени коронарографии при 22 болни, предимно с мутацията Glu89Gln, при двама със Ser77Phe и при двама с Val30Met. Сърдечна коронарна патология рядко се установява. При един от болните с Val30Met (РМК) и начало на 68,6 години са провеждани три коронарографии в рамките на две последователни години. При един болен (ТМТ) с Glu89Gln са проведени две изследвания. При петима болни са установявани стенози, вкл. от плаки на коронариите вариращи от 20 до 90%. Очаквано това са случаи с по-висока възраст на болните. В случаите, когато стенозите са изразени (при трима от тях), е провеждана балонна дилатация с послед-

ващо стентиране, при един емболизация на AV фистула. При нито един от болните с TTR-FAP с установена коронарна патология и последваща процедура не е настъпило подобрение на симптоматиката, което е очаквано и обяснимо. При болните в по-млада възраст заключението от коронарографиите е кратко – липсват стенози или хемодинамично значими промени. Често в заключението, когато са налице, се описват „хипертрофията" на сърдечния мускул, типът коронарна циркулация, систолната и диастолната дисфункция, повишеното пулмонално налягане и клапната дисфункция (инсуфициенция, регургитация). При двама от тях е провеждана и сърдечна биопсия.

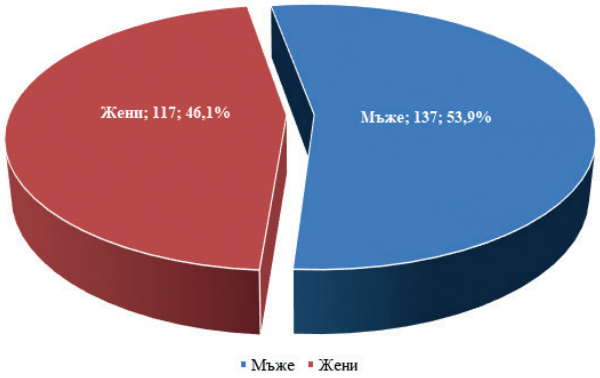
Клапна патология се наблюдава почти изключително при болни с Val30Met, обяснимо с по-напреднала възраст на болните с тази мутация. При мутацията Glu89Gln е установена при един болен. При нито един от болните с клапните промени не е било възможно обяснението на наличната сърдечна и друга симптоматика на заболяването.

ПЕРИФЕРНОНЕРВНА СОНОГРАФИЯ

Сонография на периферни нерви е извършвана при голяма група наши пациенти (Podnar S et al., 2017) – 33 болни (85% с Glu89Gln, 9% с Ser77Phe и 2% с Val30Met), 21 асимптомни носители само с Glu89Gln и 50 контроли. Изследването на контролите е проведено с ултразвуков апарат (ProSound Alpha 7, Hitachi Aloka Medical, Ltd, Tokyo, Japan) с 4-13 MHz линеарен трансдюсер, а на болните и асимптомните носители – с портативен ултразвуков апарат (MyLabGamma, Esaote, Spa, Florence, Italy) с 8-18 MHz линеарен трансдюсер. Изследвана е площта на напречното сечение (cross sectional areas) двустранно на периферните нерви в техните проксимални и дистални участъци – n.ulnaris и n.medianus в областта на китка, предмишница, лакът, мишница и брахиален плексус, n.peroneus в областта на caput fibule и fossa poplitea, n.tibialis в областта на глезен и fossa poplitea, седалищен нерв в областта на долната част на бедрото и n.suralis приблизително на 10 см проксимално от глезена. В статистическия анализ на резултатите са ползвани данните от доминантната дясна ръка. При липсата им са ползвани данните от лявата. Средната продължителност на заболяването при болните е била 5 години (от 1 до 18), 67% от болните са били на лечение с Tafamidis, трима са били в клинично проучване "Apollo" с Patisiran (AlnylamPharm). Разликите в напречното сечение (задебеляването) са били най-изразени проксимално (с изключение на n.ulnaris) и в местата на притискане на нервите: n.medianus в областта на китката, n.ulnaris в областта на лакътя и n.peroneus в областта на главата на фибулата. При болните най-висока чувствителност на площта на напречното сечение е отбелязана за n.medianus в областта на мишницата, седалищния нерв, n.ulnaris в областта на лакътя, n.peroneus в областта на главата на фибулата и n.tibialis в областта на поплитеалната ямка. Промените, намерени в асимптомните носители, са били същите, но не толкова изразени както при болните. При тях чувствителността на показателя „площ на напречното сечение на периферните нерви" е наполовина по-малък в сравнение с този при болните. За съжаление мониторирането на същите болни и носители една година след първото им изследване беше технически невъзможно.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ, КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ, ИЗПОЛЗВАН ПРИ ТЪРСЕНЕ НА СТАТИСТИЧЕСКИ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ОТДЕЛНИ КЛИНИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

На статистическа обработка е подложен клиничен контингент обхващащ 254 души, от които 137 (53,9%) мъже и 117 (46,1%) жени (фиг. 1). От тях 105 (41,3%) са болни, а 149 (58,7%) – носители на някоя от изследваните мутации

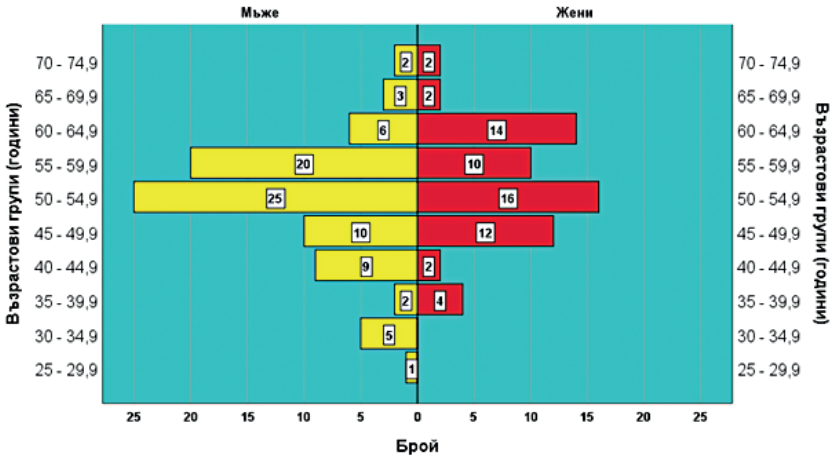


Фиг. 1. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

На фиг. 2 е представено честотното разпределение на болните по пол и възрастови групи на началото на заболяването.

● С най-голяма численост (25) при мъжете е възрастовата група 50-54,9 години, следвана от групата 55-59,9 години с 20, а най-малко (1) – 25-29,9 години;

● При жените с най-голяма численост (16) е възрастовата група 50-54,9 години, следвана от групата х60-64,9 с 14. Най-малко (по 2) са от възрастови групи 40-44,9, 65-69,9 и 70-74,9 години. Липсват жени в най-младите възрастовите групи – 25-29,9 и 30-34,9 години.



Фиг. 2. Разпределение на изследвания контингент по пол и възрастови групи на начало на заболяването

РЕЗУЛТАТИ

За мутацията Glu89Gln

Болните от мутация Glu89Gln са 117, от които 62 (53,0%) мъже и 55 (47,0%) жени. Броят на носителите е 73, от които 38 (52,1%) мъже и 35 (47,9%) жени.

Средната начална възраст на участниците в проучването с мутация Glu89Gln е 52,81 ± 6,83 години в интервала между 35 и 70. При мъжете средната начална възраст е с около 3,5 години по-ниска от тази на жените, като разликата има сигнификантен характер (табл. 5).

Таблица 5. Вариационен анализ на началната възраст на болните с мутация Glu89Gln, мъже, жени и общо

Група	n	$\overline{X}$ *	SD	Min	Max
Мъже	60	51,20a	6,24	35	68
Жени	53	54,63b	7,07	36	70
Общо	113	52,81	6,83	35	70

* – различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p = 0,007)

По-ниската начална възраст на мъжете не е изненада. Това се установява и от други автори при болни с други мутации. При мутация Val30Met при бразилски болни мъжете са със средна начална възраст 31,1, докато жените – 35,9, като разликата от 4,8 години е сигнификантна (Saporta C et al., 2009). При други бразилски автори съотношението в средната началната възраст е 32 при жените и 38 при мъжете (Waddington M, 2012). Има автори (Dardiotis E et al., Amyloid, 2009), според които средната начална възраст е по-ниска при жените – 44,37 съответно 48 на мъжете, при съотношение мъже/жени 0,8. Данните за по-ниска средна начална възраст при жените са малко странни, след като авторите приемат, че част от кипърските засегнати семейства имат същия хаплотип както португалски, шведски болни и болни от Балеарските острови. В Япония съотношението мъже/жени е 1,2, но в неендемичните области достига 10/1 (Kato-Motozaki Y et al., 2008). Във френската популация болни съотношението мъже/жени е 1,6 (Adams D et al., 2012), при шведските болни съотношението мъже/жени е 1,5 и 1/1 за португалските, поне в това проучване (Soares M et al., 2014). Според други автори съотношението при португалските болни с Val30Met при ранно начало е 1:1,15 и при късно начало е 1:1,05 (Conceição I, de Carvalho M et al., 2007).

Макар и с известни разлики между отделните източници, доминиращ белег е по-честата поява на заболяването при мъжете, които са с по-ниска начална възраст. Като цяло мъжете са малко по-често клинично засегнати. От друга страна, през последните години при нашия контингет след ДНК скрининга и проследяването на асимптомните носители се установяват мъже с начало на заболяването в по-ниска

възраст от средната. Това предполага, че явлението е всеобщ клиничен феномен, не само валиден за отделни популации или отделни мутации.

Преживяемост на болните с мутация Glu89Gln

Средната преживяемост е 11,55 ± 0,83 години при 95% доверителен интервал (9,91-13,18) години с минимална преживяемост една година и 10 месеца и максимална – 23 години и 7 месеца.

Таблица 6 представя преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са:

- ***От 113 болни с мутация Glu89Gln 55 (48,7%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 58 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 4-та – 5-а година след началото на заболяването – 11 случая, или 20% (1/5) от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 55 пациенти;***
- ***Второ място по смъртност заема времето между 7-ата и 8-мата година, когато са се случили 7 (12,7%) от екзитусите;***
- ***По-голямата част от всички смъртни случаи (33, или 60%) са възникнали в рамките на първите 8 години от заболяването;***
- ***Едногодишната преживяемост е 100%, 5-годишната – 84,2%, 10-годишната – 48%, 15-годишната – 29,2% и 20-годишната – 18,2%.***

Тук се наблюдава интересен феномен, който е налице и при другите мутации. Преживяемостта може да се раздели на две или с два пика: на такава до петата и на такава до седмата – осмата година от началото.

На фиг. 3 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е в интервала 5-а – 10-а година от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става все по-плавен, но достига едно сравнително ниско ниво – вероятността за преживяемост над 20 години е под 20%.

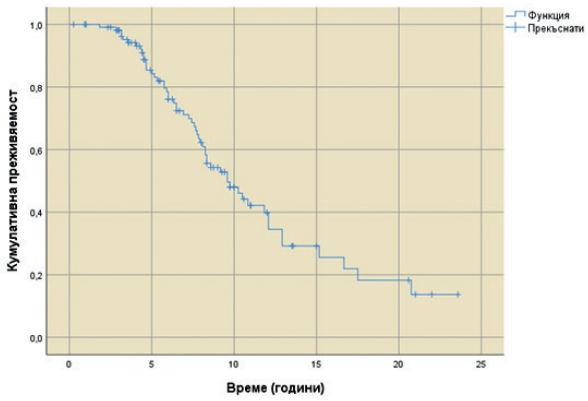
Кривата на кумулативния риск (фиг. 4), започвайки от третата година, върви равномерно през целия период на проследяване.

Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта на болните с мутация Glu89Gln

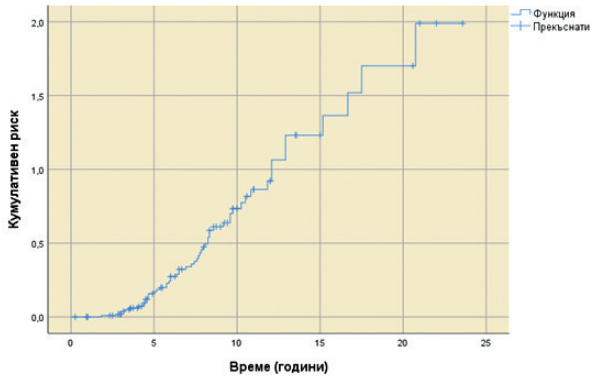
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа несигнификантна (с около 1 година) по-висока преживяемост на жените спрямо тази на мъжете (табл. 7). Преживяемостта на мъжете се движи в интервала между 3 месеца и 23 години и 7 месеца, а на жените – 2 години и 10 месеца и 21 години. Тези резултати биха били интересни в бъдеще доколко би се наблюдавала такава статистически значима разлика.

Таблица 6. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на болните с мутация Glu89Gln

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	113
1	1,000	0	0	4	109
2	0,991	1	1	0	108
3	0,981	1	2	8	99
4	0,942	4	6	6	89
5	0,842	11	17	4	74
6	0,761	5	22	6	63
7	0,711	4	26	3	56
8	0,623	7	33	2	47
9	0,543	6	39	4	37
10	0,480	4	43	8	25
15	0,292	8	51	9	8
20	0,182	3	54	0	5
23,7	0,137	1	55	4	0



Фиг. 3. Функция на преживяемостта на болните с мутация Glu89Gln



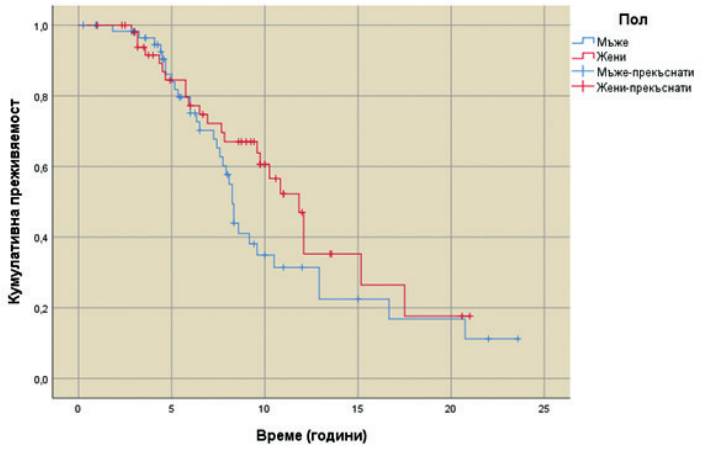
Фиг. 4. Функция на риска за екзитиране на болните с мутация Glu89Gln

Таблица 7. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според половата принадлежност

Пол	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	60	32	10,654a	8,564	12,745
Жени	53	23	11,870a	9,747	13,993

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

На фиг. 5 се вижда, че няма съществена разлика между преживяемостта на мъжете и жените.



Фиг. 5. Преживяемост според фактора половата принадлежност

Положителна фамилност

На табл. 8 се вижда, че:

● С най-голям относителен дял (86,8%) са болните с положителна фамилност, следвани от тези с несигурна (11,6%).

● С най-малък процент (1,6%) са участниците в проучването без данни за положителна фамилност.

● Подобно честотно разпределение се наблюдава при двата пола, които не се различават статистически по относителните дялове на трите категории положителна фамилност.

Ако разгледаме този фактор като два полюса: от една страна, сигурна и несигурна положителна фамилност, и от друга – липсата на такава, то сумата от случаите със сигурна и несигурна положителна фамилност е 98,4%, показател, който при тази мутация е изключително висок. Дори и без сумиране на сигурна и несигурна положителна фамилност, процентът на фамилност е изключително висок. Това предполага много висока агресивност и очакване за развитие на симптоми при почти всеки носител след определена възраст.

Таблица 8. Честотно разпределение на положителната фамилност за мутация Glu89Gln, мъже, жени и общо

Положителна фамилност	Статистика	Мъже	Жени	Общо
Не/няма данни	Брой	2	1	3
	%	2,0a	1,1a	1,6
Несигурна	Брой	11	11	22
	%	11,0a	12,2a	11,6
Да	Брой	87	78	165
	%	87,0a	86,7a	86,8
Общо	Брой	100	90	190
	%	100,0	100,0	100,0

* – еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Начин на унаследяване

От табл. 9 става ясно, че:

● С най-голям относителен дял (25,8%) са унаследилите мутацията от баща на син, следвани от баща на дъщеря (24,7%);

● С най-малък процент (21,1%) са участниците в проучването унаследилите мутацията от майка на дъщеря.

● Според данните от регистъра често явление при унаследяването е смяна на пола между родител и дете, без това да има наследствено обяснение или поне засега. Ако сумираме случаите на кръстосване на пола между родител и пациент (от баща на дъщеря при 47 случая/24,7% и от майка на син 46 случая/24,2%), полученото число е 93/48,9%. Когато полът на родител и дете е еднакъв (от баща на син 49 случая/25,8% и от майка на дъщеря 40 случая/21,1%), получената сума е 89/46,9%. Или родител от един от двата пола в приблизително еднаква степен ще предаде мутацията на своето дете от същия или противоположния пол. В случаите, когато болният има деца от същия или противоположния пол – най-често две, тогава детето, унаследило мутацията, е или по-голямото, или по-малкото, без да може да се изведе някаква зависимост.

Таблица 9. Честотно разпределение по начина на предаване

Начин на предаване	n	Относителен дял (%)	Sp
Липсват данни	8	4,2	1,5
От баща на син	49	25,8	3,2
От баща на дъщеря	47	24,7	3,1
От майка на син	46	24,2	3,1
От майка на дъщеря	40	21,1	3,0
Общо	190	100,0	

Възрастов обхват на начало

Резултатите от фиг. 6 показват, че:

● С най-голям относителен дял (31,9%) са участниците в проучването от възрастова група 50-54,9 години, следвани от 55-59,9 години с 22,1%;

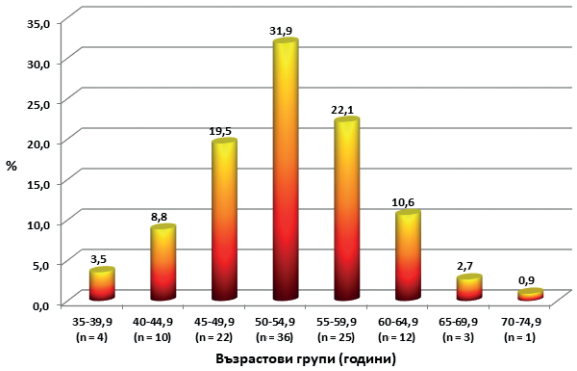
● С най-малък процент (0,9%) са от възрастова група 70-74,9 години.

На фиг. 7 се вижда, че:

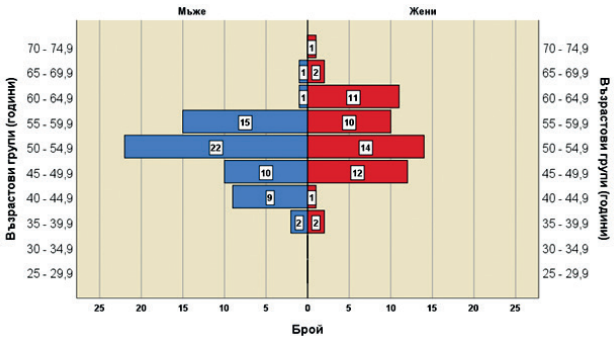
● С най-голяма численост (22) при мъжете е възрастовата група 50-54,9 години, следвана от 55-59,9 години с 15, а най-малко (по 1) – 60-64,9 и 65-69,9 години. Липсват мъже във възрастовите групи 25-29,9, 30-34,9 и 70-74,9 години;

● При жените с най-голяма численост (14) са от възрастова група 50-54,9 години, следвани от групата между 45-49,9 г. – с 12. Най-малко (по една) са от възрастова група 40-44,9 и 70-74,9 години. Липсват жени във възрастовите групи 25-29,9 и 30-34,9 години

От изложеното се оформя една особеност: началото при мъжете е като че ли по-концентрирано в средните възрастови групи/обхвати по години, докато при жените началото като обхват в години е по-разлято, започва от по-ниските и завършва в най-високите възрастови групи.



Фиг. 6. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Glu89Gln по възрастови групи



Фиг. 7. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Glu89Gln по пол и възрастови групи

От представените фигури прави впечатление, че и при мъжете, и при жените най-голям е броят болни с начало между 55 и 45 години. В обхвата от години 40-44,9 групата на мъжете е с голям брой в сравнение с тази на жените. Обратно, в обхвата от години 60-64,9 групата на жените е по-голяма като брой. Или началото като обхват в години при мъжете е изтеглено в ниските възрастови години, докато при жените обхватът е в по-високите възрастови групи. В потвърждение на това е болна, диагностицирана след 1.4.2018 г.: 30 години след първите симптоми, започнали на 62,1 години. Към момента на диагнозата е в напреднал стадий. Дългият период от първите симптоми до датата на точната клинична и ДНК диагноза предполага мек клиничен фенотип и дълъг ход на заболяването.

За мутацията Ser77Phe

Болните от мутация Ser77Phe са 11, от които 8 (72,7%) мъже и 3 (27,3%) жени.

Броят на носителите е 9, от които 2 (22,2%) мъже и 7 (77,8%) жени.

Средната начална възраст на участниците в проучването с мутация Ser77Phe е 57,62 ± 4,50 години в интервала между 50 и 64. При мъжете средната начална възраст е с около 3,2 години по-ниска от тази на жените, но сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност (табл. 10).

Таблица 10. Вариационен анализ на началната възраст на болните с мутация Ser77Phe, мъже, жени и общо

Група	n	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Мъже	8	56,76	4,09	50	62
Жени	3	59,92	5,64	53	64
Общо	11	57,62	4,50	50	64

* – сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност

Същата зависимост, както и при Glu89Gln, за по-изразено засягане на мъжете се оформя и тук. Носителите са почти еднакъв брой, но заболелите мъже към даден момент са по-голям брой. Чисто алгебрично по-голям е броят на засегнатите мъже с начало в по-ниска възраст. За съжаление, броят на жените не е достатъчен за статистически анализ, който би могъл да потвърди статистически по-ниската средна начална възраст при мъжете, в случай на по-голям брой заболели жени с Ser77Phe

Преживяемост на болните с мутация Ser77Phe

Средната преживяемост е 7,30 ± 0,82 години при 95% доверителен интервал (5,69-8,91 години) с минимална преживяемост 4 години и половина и максимална – 8 години и 9 месеца.

Таблица 11 представя преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- ***От 11 болни с мутация Ser77Phe 4 (36,4%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 7 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 8-8,75 години след началото на заболяването – 2 случая, или 50% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 4 пациенти;***
- ***Четиригодишната преживяемост е 100%, 5- и 6-годишната – 83,3%, 7- и 8-годишната – 55,6%, 9-годишната – 0%.***

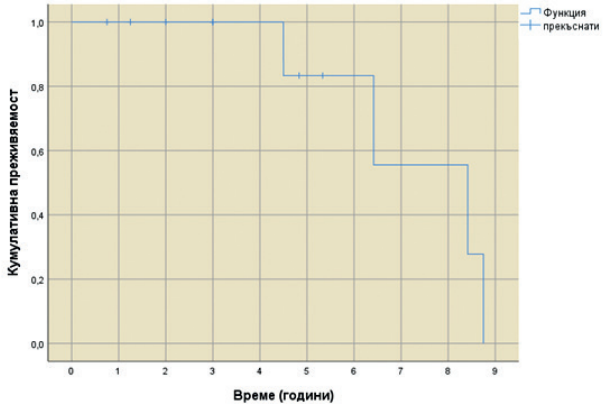
Таблица 11. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на болните с мутация Ser77Phe

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	11
1	1,000	0	0	1	10
2	1,000	0	0	2	8
3	1,000	0	0	2	6
4	1,000	0	0	0	6
5	0,833	1	1	1	4
6	0,833	0	1	1	3
7	0,556	1	2	0	2
8	0,556	0	2	0	2
8,75	0,000	2	4	0	0

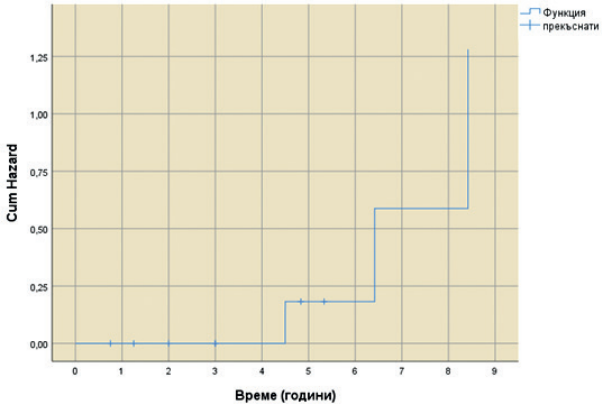
На фиг. 8 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. За разлика от преживяемостта при Glu89Gln, тук пикът е само един. Спадът на кумулативната преживяемост започва след четвъртата година – половината от времето на средната преживяемост, като малко преди деветата година спада до нулата.

От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е след 8-ата година от началото на заболяването.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 9) започва да нараства след четвъртата година.



Фиг. 8. Функция на преживяемостта на болните с мутация Ser77Phe



Фиг. 9. Функция на риска за екзитиране на болните с мутация Ser77Phe

Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта на болните с мутация Ser77Phe

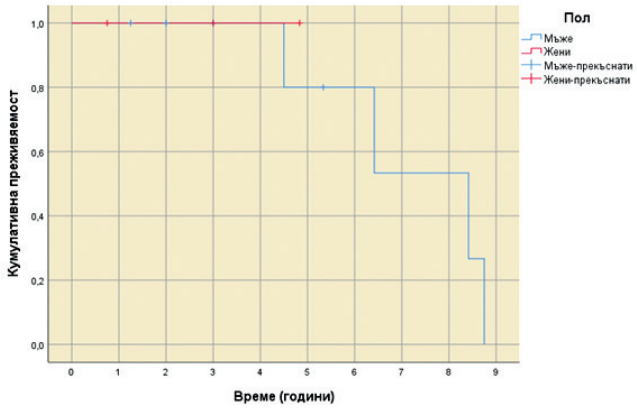
Преживяемостта на мъжете се движи в интервала между 4 години и половина и 8 години и 9 месеца, докато на жените не може да се изчисли поради липса на смъртен случай. Средната преживяемост на мъжете е малко над 7 години (табл. 12).

С мутацията Ser77Phe (след 1.4.2018 г.) беше диагностицирана болна с изключително мек смесен клиничен фенотип – сърдечен с неизразена амилоидна кардиомиопатия и сетивно-двигателна болезнена полиневропатия предимно в долните крайници. Поради мекия клиничен фенотип първо е диагностициран нейният син. Диагностицирана е на 86-годишна възраст – 7,3 години от началото на симптомите. Възрастта на начало е на 78,5 години. Преживяемостта е 7,42 години, но след екзитус в болнично заведение след падане и черепномозъчна травма на 86-годишна възраст. Въпреки наличието само на един случай, тенденциите за разлика във възрастовия обхват на начало и средната възраст на начало биха се потвърдили статистически при по-висок брой на заболели жени. Дългият период от първите симптоми до датата на точната клинична и ДНК диагноза предполага освен мек клиничен фенотип, още и дълъг ход на заболяването. За съжаление е екзитирала при нещастен случай и никой не би могъл да предвиди до каква възраст би живяла до екзитус, свързан с TTR-FAP.

Таблица 12. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според половата принадлежност

Пол	Брой	Брой екзитуси	Средно време на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	8	4	7,189	5,453	8,924
Жени	3	0	–	–	–

На фиг. 10 се вижда, че при жените няма нито един смъртен случай, а кумулативната преживяемост на мъжете е подобна на тази на цялата група.



Фиг. 10. Преживяемост според половата принадлежност

Единственият смъртен случай е описан в горния раздел, но не е включен в статистическия анализ.

Положителна фамилност

На табл. 13 се вижда, че:

● С най-голям относителен дял (90,0%) са болните с положителна фамилност, следвани от тези с несигурна (10,0%);

● Подобно честотно разпределение се наблюдава при двата пола, които не се различават статистически по относителните дялове на двете категории положителна фамилност.

Таблица 13. Честотно разпределение на положителната фамилност за мутация Ser77Phe, мъже, жени и общо

Положителна фамилност	Статистика	Мъже	Жени	Общо
Несигурна	Брой	2	0	2
	%	20,0a	0a	10,0
Да	Брой	8	10	18
	%	80,0a	100,0a	90,0
Общо	Брой	10	10	20
	%	100,0	100,0	100,0

* – еднаквите букви по хоризонталите указват на липса сигнификантна разлика ($p \geq 0,05$)

Наблюдаваната положителна фамилност при тази мутация също е висок процент, по-висок от тази при Glu89Gln. Възможно обяснение е по-високият брой болни с Glu89Gln с непълни анамнестични данни за положителна фамилност, за разлика от по-малкия брой болни със Ser77Phe, повечето от тях диагностицирани в последните

няколко години и с точни данни за положителна фамилност поради високата насоченост на фамилната анамнеза.

Начин на унаследяване

От табл. 14 става ясно, че:

С най-голям относителен дял (по 30%) са унаследилите мутацията от баща на син и от майка на дъщеря;

На второ място (с по 20%) са участниците в проучването, унаследили мутацията от баща на дъщеря и от майка на син.

Таблица 14. Честотно разпределение по начина на предаване

Начин на предаване	n	Относителен дял (%)	Sp
От баща на син	6	30,0	10,2
От баща на дъщеря	4	20,0	8,9
От майка на син	4	20,0	8,9
От майка на дъщеря	6	30,0	10,2
Общо	20	100,0	

Тук също е налице кръстосване между пола на родителя и пола на унаследилия мутацията, макар и не в приблизително еднакъв процент: в 60% полът на дете и родител е еднакъв, в 40% полът на дете и родител е различен. Може да се предполага, че при по-голяма кохорта съотношението ще се движи към изравняване.

Възрастов обхват на начало

Резултатите от фиг. 11 показват, че:

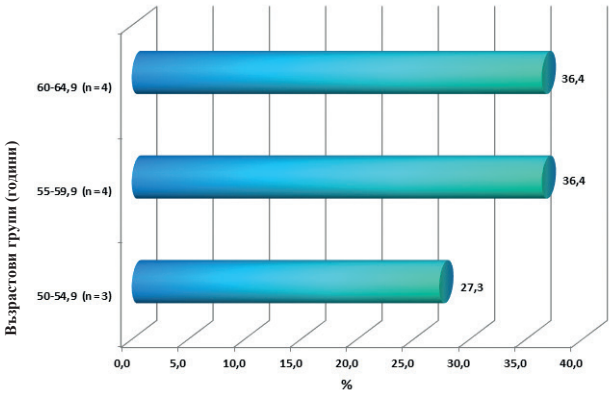
● С по-голям относителен дял (по 36,4%) са участниците в проучването от възрастови групи 55-59,9 и 60-64,9 години;

● На второ място (с 27,3%) са от възрастова група 50-54,9 години.

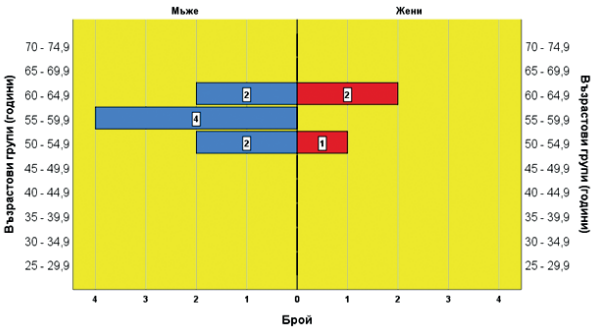
На фиг. 12 се вижда, че:

● С най-голяма численост (4) са мъжете от възрастовата група 55-59,9 години, следвани от 50-54,9 и 60-64,9 години с по двама. В останалите възрастови групи мъже няма;

● При жените с най-голяма численост (2) са от възрастова група 60-64,9 години, следвани от 50-54,9 с една. В останалите възрастови групи жени няма.



Фиг. 11. Разпределение на болните с мутацията Ser77Phe по възрастови групи



Фиг. 12. Разпределение на болните с мутацията Ser77Phe по пол и възрастови групи

Въпреки малкия брой болни, за разлика от тези с Glu89Gln възрастовият обхват на болните със Ser77Phe е предимно от 50 до 59,9 г. В обхвата 50-54,9 г. има само една жена. Ако към този брой добавим болната, диагностицирана след 1.4.18 г. с начало на 78,5 години, то и тук се оформя тенденцията възрастовият обхват на начало при жените да е изтеглен в по-високите възрастови групи, съответно по-ниските за мъжете.

За мутацията Val30Met

Болните от мутация Val30Met са 11, от които 9 (81,8%) мъже и 2 (18,2%) жени.

Броят на носителите е 18, от които 9 (50,0%) мъже и 9 (50,0%) жени.

Средната начална възраст на участниците в проучването с мутация Val30Met е 65,57 ± 6,45 години в интервала между 54 и 74. При мъжете средната начална възраст е с около 3,4 години по-ниска от тази на жените, но сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност (табл. 14).

Тук зависимостта е същата или поне сходна както при мутациите Glu89Gln и Ser77Phe – по-висок брой засегнати мъже и по-малко жени.

Таблица 14. Вариационен анализ на началната възраст на болните с мутация Val30Met, мъже, жени и общо

Група	n	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Мъже	9	64,94	6,42	54	73
Жени	2	68,38	8,19	62	74
Общо	11	65,57	6,45	54	74

* – сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност

Преживяемост на болните с мутация Val30Met

Средната преживяемост е 9,08 ± 0,63 години при 95% доверителен интервал (7,83 – 10,32) години с минимална преживяемост 5 години и 7 месеца и максимална – 11 години.

На таблица 15 е представена преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти са следните:

- ***От 11 болни с мутация Val30Met 4 (36,4%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 7 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 9-10 години след началото на заболяването – 2 случая, или 50% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 4 пациенти;***
- ***Петгодишната преживяемост е 100%, 6 и 7 и 8-годишната – 85,7%, 9-годишната – 64,3%, 10 и 11-годишната – 21,4%.***

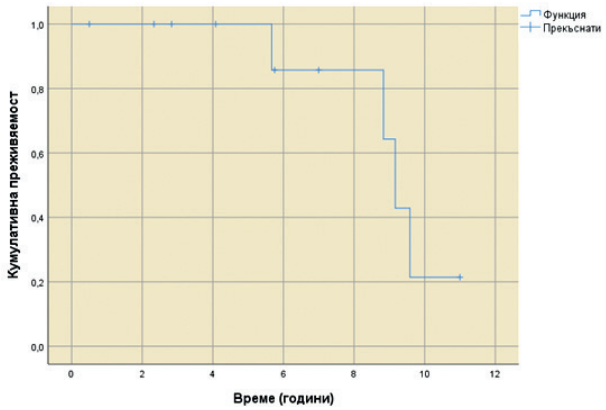
На фиг. 13 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали по други при-

чини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. Спадът на кумулативната преживяемост започва след петата година, като малко преди десетата година спада до около 20%. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е след 8-ата година от началото на заболяването. При Val30Met, както и при Ser77Phe има оформен един връх – на петата година, след което се наблюдава спад на кумулативната преживяемост, за да се усили стръмно след осмата година.

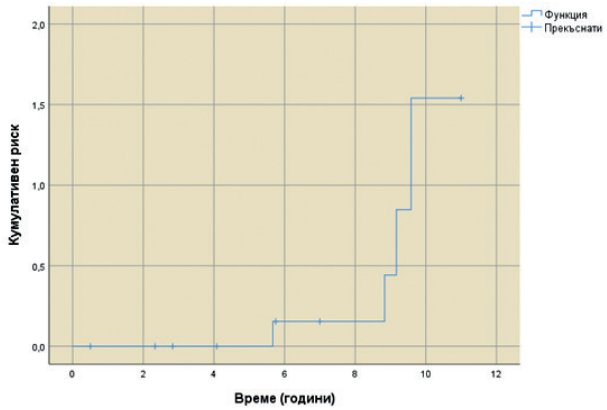
Кривата на кумулативния риск (фиг. 14) започва да нараства след петата година и е най-стръмна след осмата.

Таблица 15. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на болните с мутация Val30Met

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	11
1	1,000	0	0	1	10
2	1,000	0	0	0	10
3	1,000	0	0	2	8
4	1,000	0	0	1	7
5	1,000	0	0	0	7
6	0,857	1	1	1	5
7	0,857	0	1	1	4
8	0,857	0	1	0	4
9	0,643	1	2	1	3
10	0,214	2	4	0	1
11	0,214	0	4	1	0



Фиг. 13. Функция на преживяемостта на болните с мутация Val30Met



Фиг. 14. Функция на риска за екзитиране на болните с мутация Val30Met

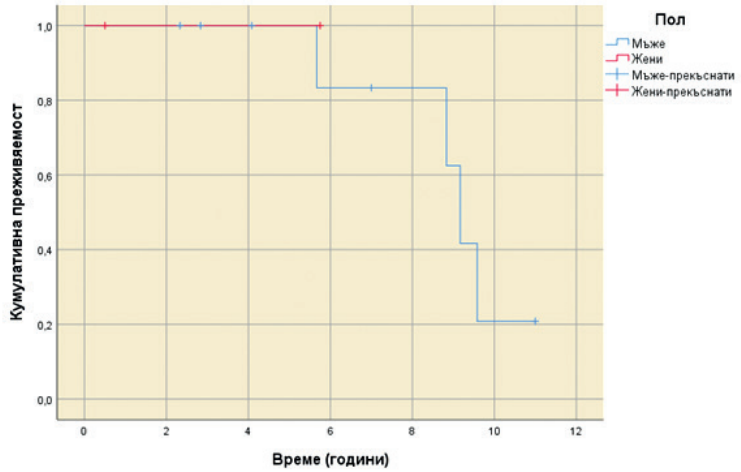
Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта на болните с мутация Val30Met

Преживяемостта на мъжете се движи в интервала между 5 години и 7 месеца, и 11 години, докато на жените не може да се изчисли поради липса на смъртен случай. Средното време на преживяемост при мъжете е почти 9 години (табл. 16).

Таблица 16. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според половата принадлежност

Пол	Брой	Брой екзитуси	Средно време на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	9	4	8,983	7,618	10,347
Жени	2	0	–	–	–

На фиг. 15 се вижда, че при жените няма нито един смъртен случай, а кумулативната преживяемост на мъжете е подобна на тази на цялата група.



Фиг. 15. Преживяемост според половата принадлежност

По този показател също може да се обсъждат зависимостите, както при болните с мутацията Ser77Phe – малък/значително по-малък брой заболели жени.

Положителна фамилност

От табл. 17 се вижда, че:

● С най-голям относителен дял (58,6%) са лицата с положителна фамилност, следвани от тези с несигурна и липса на данни с по 20,7%;

● Двата пола се различават сигнификантно по категориите „несигурна“ и „да“;

● При мъжете е значимо по-висок относителният дял на категорията „несигурна“, докато при жените – на категорията „да“.

Таблица 17. Честотно разпределение на положителната фамилност за мутация Val30Met, мъже, жени и общо

Положителна фамилност	Статистика	Мъже	Жени	Общо
Не/няма данни	Брой	4	2	6
	%	22,2a	18,2a	20,7
Несигурна	Брой	6	0	6
	%	33,3a	0b	20,7
Да	Брой	8	9	17
	%	44,4a	81,8b	58,6
Общо	Брой	18	11	29
	%	100,0	100,0	100,0

* – еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

По този показател прави впечатление, че при тази мутация положителната фамилност е най-ниска в сравнение с всички останали.

Начин на предаване

От табл. 18 става ясно, че:

● С най-голям относителен дял (27,6%) са унаследилите мутацията от баща на син, следвани от майка на син с 20,7%;

● С най-малък процент (13,8%) са участниците в проучването, унаследили мутацията от майка на дъщеря.

Таблица 18. Честотно разпределение по начина на предаване

Начин на предаване	n	Относителен дял (%)	Sp
Липсват данни	6	20,7	7,5
От баща на син	8	27,6	8,3
От баща на дъщеря	5	17,2	7,0
От майка на син	6	20,7	7,5
От майка на дъщеря	4	13,8	6,4
Общо	29	100,0	

Унаследяването при един и същ пол на родител и дете е 12 случая/41%. При различни полове между родител и дете случаите са 11/37,9%. По този показател мутацията Val30Met прилича на Ser77Phe. При по-голям брой болни се очаква изравняване.

Възрастов обхват на начало

Резултатите от фиг. 16 показват, че:

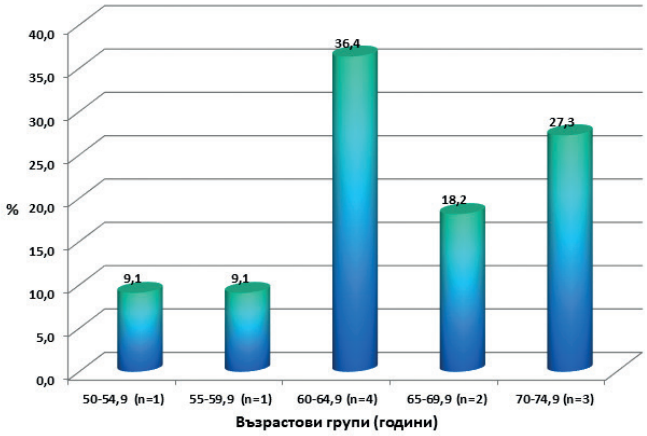
● С най-голям относителен дял (36,4%) са участниците в проучването от възрастова група 60-64,9 години, следвани от 70-74,9 години с 27,3%;

● С най-малък процент (по 9,1%) са от възрастови групи 50-54,9 и 55-59,9 години.

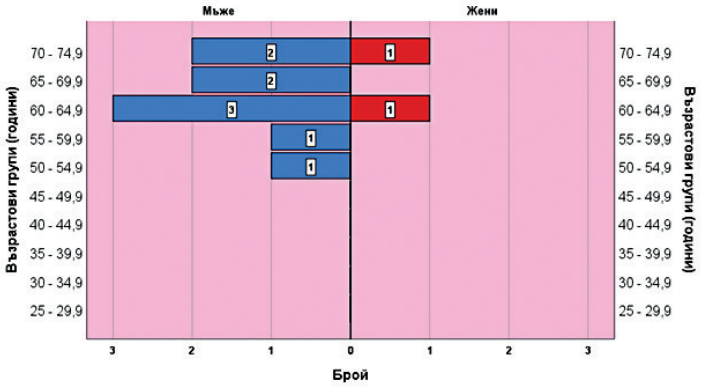
● На фиг. 17 се вижда, че:

● С най-голяма численост (3) са мъжете от възрастова група 60-64,9 години, следвани от 65-69,9 и 70-74,9 години с по две, а най-малко (по 1) – 50-54,9 и 55-59,9 години. Липсват мъже в по-младите възрастови групи 25-29,9, 30-34,9;

● При жените имаме по една във възрастова група 60-64,9 и 70-74,9 и нито една в останалите възрастовите групи.



Фиг. 16. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Val30Met по възрастови групи



Фиг. 17. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Val30Met по пол и възрастови групи

В този случай мъжете са представени като компактна маса, заемаща обхвата между 60 и 74,9 години. Като цяло при мутация Val30Met възрастовият обхват в години е най-висок.

За мутацията Gly47Glu

Болните с мутация Gly47Glu са 8, от които 6 (75,0%) мъже и 2 (25,0%) жени.

Броят на носителите е 3, от които 3 (100%) мъже.

Средната начална възраст на участниците в проучването с мутация Gly47Glu е 32,47 ± 3,09 години в интервала между 29 и 38. При мъжете средната начална възраст е с около 6,4 години по-ниска от тази на жените, но сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност (табл. 19).

Таблица 19. Вариационен анализ на началната възраст на болните с мутация Gly47Glu, мъже, жени и общо

Група	n	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Мъже	6	30,88	0,94	29	32
Жени	2	37,25	1,18	36	38
Общо	8	32,47	3,09	29	38

* – сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност

Тази мутация има най-ниска средна начална възраст на начало. Въпреки малкия брой болни и заболели жени, разликата в средната начална възраст между мъже и жени е най-очевидна. Същата трябва да се свърже с агресивния ход на заболяването при мъжете.

Преживяемост на болните с мутация Gly47Glu

Средната преживяемост е 4,68 ± 0,41 години при 95% доверителен интервал (3,88-5,49) години с минимална преживяемост 2 години и 10 месеца и максимална – 6 години и 2 месеца.

Таблица 20 представя преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- ***От 8 болни с мутация Gly47Glu 5 (62,5%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 3 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 4-та – 5-а година след началото на заболяването – 3 случая, или 60% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 5 пациенти;***
- ***Двугодишната преживяемост е 100%, 3-годишната – 85,7%, 4-годишната – 71,4%, 5 и 6-годишната – 17,9%.***

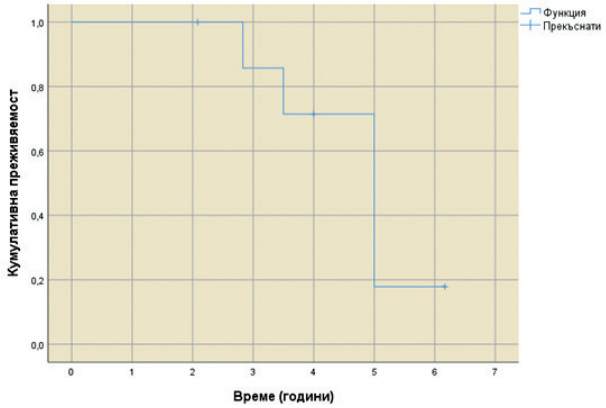
На фиг. 18 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. Спадът на кумулативната преживяемост започва след втората година, като на петата година пада до най-ниската си стойност малко под 20%. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е през 5-ата година от началото на заболяването.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 19) започва да нараства след втората година и бележи най-голям ръст през 5-та година от началото на заболяването.

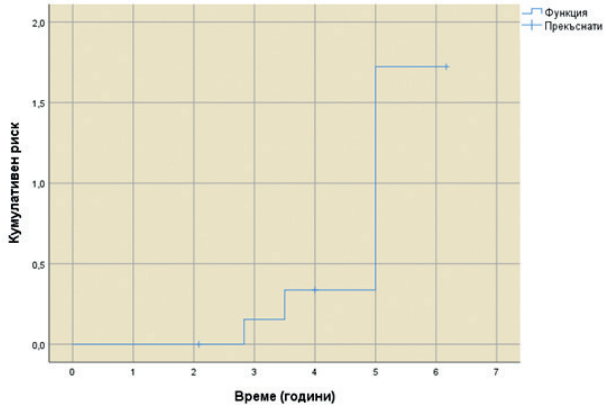
Преживяемостта на мъжете се движи в интервала между 2 години и 10 месеца и 6 години и 2 месеца, докато на жените не може да се изчисли поради липса на смъртен случай. Средната преживяемост на мъжете е малко над 4 години и половина (табл. 21).

Таблица 20. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на болните с мутация Gly47Glu

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	8
1	1,000	0	0	0	8
2	1,000	0	0	0	8
3	0,857	1	1	1	6
4	0,714	1	2	1	4
5	0,179	3	5	0	1
6,17	0,179	0	5	1	0



Фиг. 18. Функция на преживяемостта на болните с мутация Gly47Glu



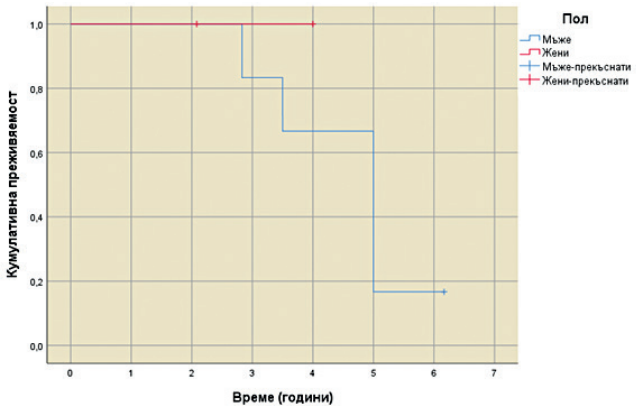
Фиг. 19. Функция на риска за екзитиране на болните с мутация Gly47Glu

Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта на болните с мутация Gly47Glu

Таблица 21. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора пол

Пол	Брой	Брой екзитуси	Средно време на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	6	5	4,583	3,702	5,464
Жени	2	0	–	–	–

От фиг. 20 се вижда, че при жените няма нито един смъртен случай, а кумулативната преживяемост на мъжете е сходна с тази на цялата група.



Фиг. 20. Преживяемост според фактора пол

Ниската преживяемост при мъжете, както и по-ниската средна начална възраст, също трябва да се свързва с пола като фактор, определящ по-агресивен ход на заболяването изобщо при мъжкия пол, като при тази мутация тази зависимост е най-изразена. Възможна причина за разликите в посочените показатели е агресивността на мутацията. Можем да предполагаме, че колкото по-агресивна е мутацията, толкова по-подчертани са разликите между половете по отношение средна начална възраст и средна преживяемост, както и факторите положителна фамилност и брой заболели мъже/жени. В този смисъл на единия полюс е мутацията Gly47Glu като най-агресивна, на другия полюс е Val30Met като най-неагресивна и с „мек" клиничен фенотип.

Положителна фамилност

От табл. 22 се вижда, че:

● Съгласно данните 100% от лицата с разглежданата мутация са с положителна фамилност и тя трябва да се отдаде на високата агресивност на заболяването при тази мутация;

● Двата пола не се различават сигнификантно по този показател.

Таблица 22. Честотно разпределение на положителната фамилност за мутация Gly47Glu, мъже, жени и общо

Положителна фамилност	Статистика	Мъже	Жени	Общо
Да	Брой	9	2	11
	%	100,0a	100,0a	100,0
Общо	Брой	9	2	11
	%	100,0	100,0	100,0

* – еднаквите букви по хоризонталите указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Начин на унаследяване

От табл. 23 става ясно, че:

● С най-голям относителен дял (72,7%) са унаследилите мутацията от баща на син, следвани от баща на дъщеря (18,2%);

● С най-малък процент (9,1%) са участниците в проучването унаследилите мутацията от майка на дъщеря.

Таблица 23. Честотно разпределение по начина на предаване

Начин на предаване	n	Относителен дял (%)	Sp
От баща на син	8	72,7	13,4
От баща на дъщеря	2	18,2	11,6
От майка на дъщеря	1	9,1	8,7
Общо	11	100,0	

Най-висок е процентът на унаследяване между родител и дете, когато и двамата имат еднакъв пол – 9 случая и 2 случая при различни полове. Вероятно поради малкия брой болни засега липсва унаследяване от майка на син.

Възрастов обхват на начало

Резултатите от фиг. 21 показват, че:

● С най-голям относителен дял (62,5%) са участниците в проучването от възрастова група 30-34,9 години, следвани от 35-39,9 години с 25,0%;

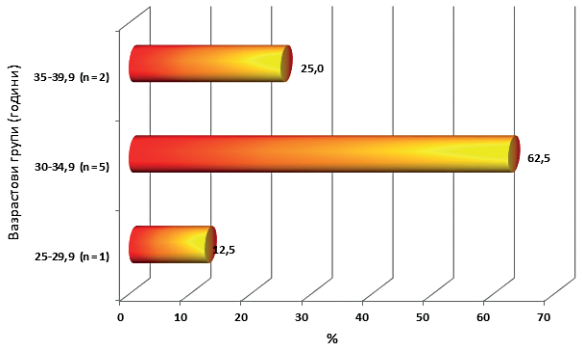
● С най-малък процент (12,5%) са от възрастова група 25-29,9 години.

Фиг. 22 показва, че:

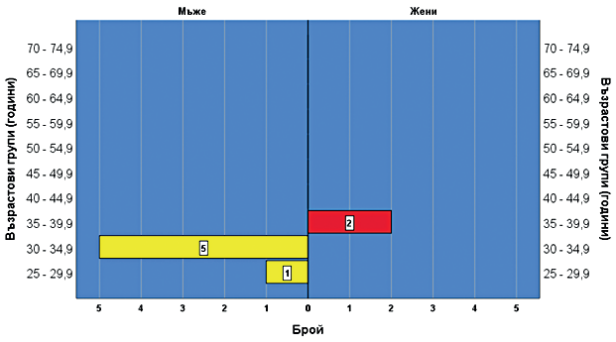
● С най-голяма численост (5) при мъжете са от възрастова група 30-34,9 години, следвана от групите между 25-29,9 години с 1. Възрастовият обхват при мъжете е значително по-нисък. Липсват мъже в останалите възрастови групи;

● Двете жени са от възрастова група 35-39,9 години.

Въпреки малкия брой болни може да се приеме, че при тази мутация е налице същата зависимост, както и при другите, но най-силно изразена: началото при жените е в по-високи възрастови обхвати, за разлика от мъжете. При тази мутация не може да се изключи наличието на антиципация, доколкото в предходното поколение възрастта на начало е по-висока от тази на заболелите от последното поколение.



Фиг. 21. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Gly47Glu по възрастови групи



Фиг. 22. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Gly47Glu по пол и възрастови групи

За мутацията Ser52Pro

Болните от мутация Ser52Pro са 2, от които 2 (100%) са жени.

Броят на носителите е 2, от които 2 (100%) са жени.

Средната начална възраст на участниците в проучването с мутация Ser52Pro е 49,13 ± 6,89 години в интервала между 44 и 54 (табл. 24).

Таблица 24. Вариационен анализ на началната възраст на болните с мутация Ser52Pro

Група	n	$\overline{X}$	SD	Min	Max
Жени	2	49,13	6,89	44	54
Общо	2	49,13	6,89	44	54

* – сравнителен анализ на двата пола по възраст не може да се направи, тъй като групата на жените няма статистическа представителност

Една от носителките е третирана като такава, тъй като карцином на стомаха на 30-годишна възраст е причина за леталния изход, преди средната начална възраст за изява на заболяването. Нейната дъщеря също е носител.

Преживяемост на болните с мутация Ser52Pro

Средната преживяемост е 9,33 ± 0,08 години при 95% доверителен интервал (9,17-9,50) години, с минимална преживяемост 9 години и 3 месеца и максимална – 9 години и 5 месеца.

Таблица 25 представя преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- ***От 2 болни с мутация Ser52Pro 2 (100%) са екзитирали от изследваното заболяване;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава след 9-ата година от началото на заболяването – 2 случая или 100% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 2 пациенти;***
- ***Деветгодишната преживяемост е 100%, 10-годишната – 0%.***

Таблица 25. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на болните с мутация Ser52Pro

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	2
1	1,000	0	0	0	2
2	1,000	0	0	0	2
3	1,000	0	0	0	2
4	1,000	0	0	0	2
5	1,000	0	0	0	2
6	1,000	0	0	0	2
7	1,000	0	0	0	2
8	1,000	0	0	0	2
9	1,000	0	0	0	2
9,42	0,000	2	2	0	0

Положителна фамилност

От табл. 26 се вижда, че с по-голям относителен дял (75,0%) са имащите положителна фамилност, следвани от тези с несигурна (25,0%).

Таблица 26. Честотно разпределение на положителната фамилност за мутация Ser52Pro

Положителна фамилност	Статистика	Жени	Общо
Не/няма данни	Брой	1	1
	%	25,0	25,0
Да	Брой	3	3
	%	75,0	75,0
Общо	Брой	4	4
	%	100,0	100,0

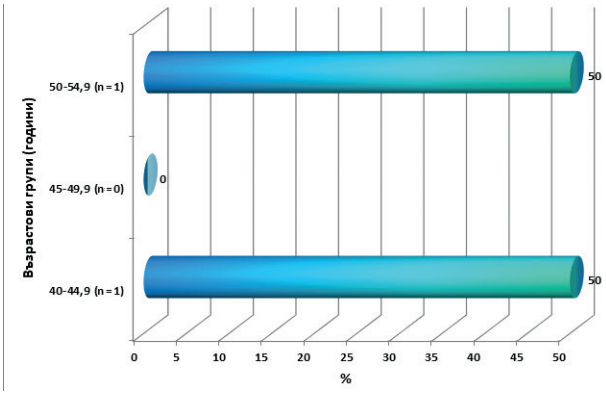
Начин на унаследяване

От табл. 27 става ясно, че и трите жени, за които има данни, са наследили мутацията от майките си.

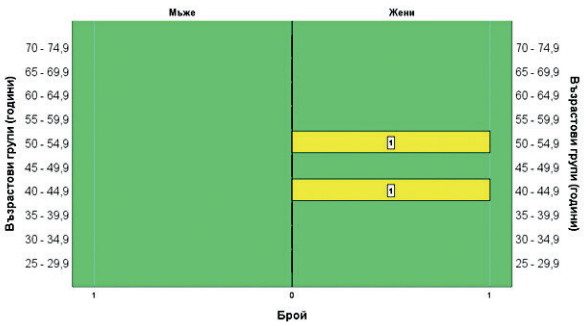
Таблица 27. Честотно разпределение по начина на предаване

Начин на предаване	n	Относителен дял (%)	Sp
Липсват данни	1	25,0	21,7
От майка на дъщеря	3	75,0	21,7
Общо	4	100,0	

Резултатите от фиг. 23 и 24 показват, че едната от участничките в проучването с разглежданата мутация е от възрастова група 40-44,9 години, а другата от 50-54,9 години.



Фиг. 23. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Ser52Pro по възрастови групи



Фиг. 24. Разпределение на изследвания контингент от мутацията Ser52Pro по пол и възрастови групи

При тази мутация малката бройка болни и носители не дават възможност да се очертаят възможности за зависимости, но като предварително становище не трябва

да се очакват драстични разлики от зависимостите, установени при другите мутации. Възможно е да има промяна при наличие на повече болни.

При всички мутации

Зависимост между пола и началната възраст на заболяването

От табл. 28 се вижда, че:

● Двата пола не се различават сигнификантно по началната възраст на заболяването;

● В алгебричен план средната начална възраст на заболяването е по-ниска при мъжете с около 3 години, а регистрираната минимална възраст е с около 7 години по-малка.

Усреднените данни отговарят на взетите при отделните мутации. Явно е, че усредняването води до загуба на статистическата зависимост, отчетена при някои от тях.

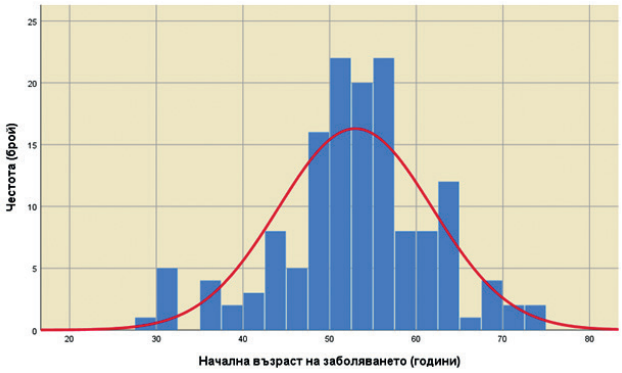
Таблица 28. Сравнителен анализ на двата пола по начална възраст на заболяването

Пол	n	$\overline{X}$ *	SD	Min	Max
Мъже	83	51,76a	9,34	29,83	73,58
Жени	62	54,59a	8,00	36,42	74,17

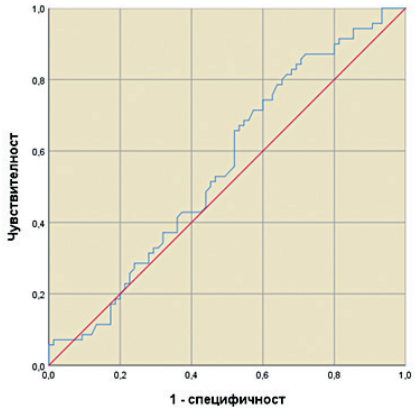
* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика (p = 0,097)

Зависимост между средната начална възраст и преживяемостта

От фиг. 25 става ясно, че честотното разпределение на началната възраст на заболяването е различно от нормалното. За да може все пак да се използва евентуално в коксрегресионния анализ, се наложи да приложим метода на ROC кривите, който показа липса на статистически значима прагова стойност (фиг. 26). Това ни дава основание да заключим, че началната възраст на заболяването не оказва сигнификантно въздействие върху преживяемостта на болните.



Фиг. 25. Честотно разпределение на изследвания контингент по начална възраст на заболяването (тест на Колмогоров-Смирнов, p = 0,019)



Фиг. 26. ROC крива на началната възраст на заболяването (площ под кривата 0,556, p = 0,242) за определяне на праговата ѝ стойност при отграничаването на починалите от останалите живи пациенти

Това е интересен феномен: преживяемостта е една и съща на болните с една и съща мутация, независимо от началната възраст на заболяването.

Преживяемост на всички болни

Средната преживяемост на болните в извадката е 10,94 ± 0,73 години при 95% доверителен интервал (9,51-12,38) години с минимална преживяемост една година и 10 месеца и максимална – 23 години и 7 месеца.

Таблица 29 представя преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са:

- ***От 145 болни с мутации 70 (48,3%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 75 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 4-та-5-а година след началото на заболяването – 13 случая, или 17,3% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 75 пациенти;***
- ***Второ място по смъртност заема времето между 8-ата и 9-ата година, когато са се случили 9 (12,0%) от екзитусите;***
- ***По-голямата част от всички смъртни случаи (41 или 54,7%) са възникнали в рамките на първите 8 години от заболяването;***
- ***Едногодишната преживяемост е 100%, 5-годишната – 81,9%, 10-годишната – 41,1%, 15-годишната – 25,1% и 20-годишната – 15,7%.***

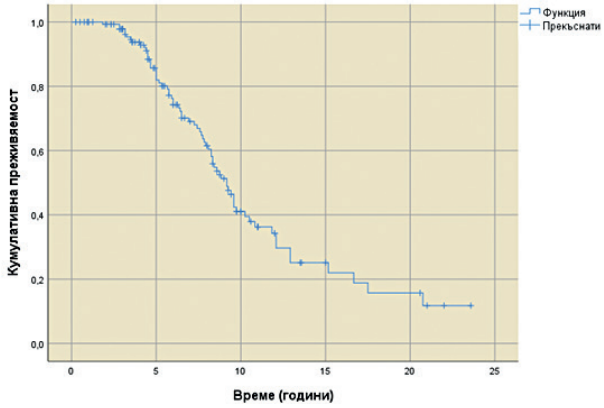
На фиг. 27 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти, които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е в интервала 5-а-10-а година от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става все по-плавен, но достига едно сравнително ниско ниво – вероятността за преживяемост над 20 години е под 16%.

Кривата на кумулативния риск (фиг. 28), започвайки от третата година, върви нагоре, но най-стръмно между 5-а-10-а година от проследяването.

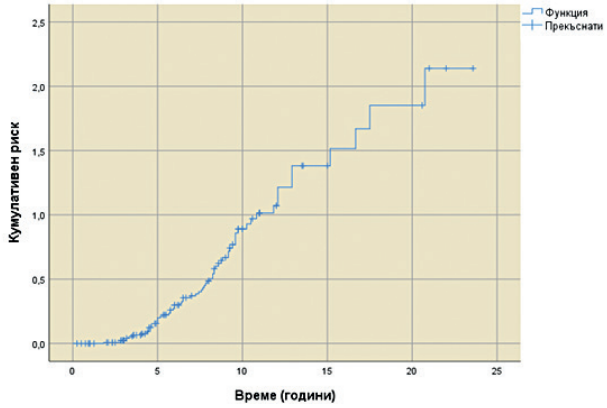
И тук може да се приеме наличието на два върха в преживяемостта: първият е между 4-та и 5-а година, като стръмността на кривата започва още от третата година, вторият връх на преживяемостта е между 8-а и 9-та година. Като цяло повечето болни екзитират около 8-ата година от началото на заболяването. Малко над 50% от болните достигат 8-годишна преживяемост, почти половината болни (41%) имат преживяемост от 10 години. Това ни дава информация за очакванията на хода на заболяването – при налична терапия и по-дълъг период на наблюдение доколко да очакваме промяна на зависимостите, отразяващи хода на заболяването. Като цяло разпределението на броя екзитирали се движи от петата до максимално отчетените години на преживяемост.

Таблица 29. Преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер на всички болни

Време (год.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	145
1	1,000	0	0	6	139
2	0,993	1	1	2	136
3	0,978	2	3	13	121
4	0,937	5	8	7	109
5	0,819	13	21	8	88
6	0,761	8	29	6	74
7	0,691	5	34	5	64
8	0,615	7	41	2	55
9	0,513	9	50	4	42
10	0,411	8	58	8	26
15	0,251	8	66	8	8
20	0,157	3	69	0	5
23,7	0,118	1	70	4	0



Фиг. 27. Функция на преживяемостта на всички болни



Фиг. 28. Функция на риска за екзитиране на всички болни

Влияние на половата принадлежност върху преживяемостта (на всички болни)

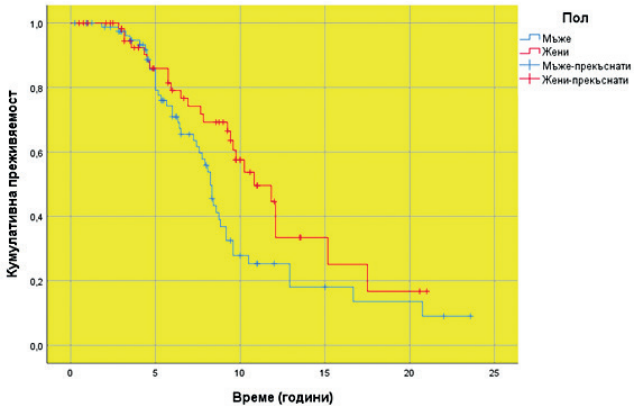
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа сигнификантна (с около 2 години) по-висока преживяемост на жените спрямо тази на мъжете (табл. 30). Преживяемостта на мъжете се движи в интервала между една година и 10 месеца и 23 години и 7 месеца, а на жените – между 2 години и 10 месеца и 21 години.

Таблица 30. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според половата принадлежност

Пол	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	83	45	9,896a	8,185	11,607
Жени	62	25	11,776b	9,761	13,791

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От фиг. 29 се вижда, че спадът на кумулативната преживяемост на жените е значително по-бавен и до по-високо ниво от този на мъжете.



Фиг. 29. Преживяемост според половата принадлежност

Този резултат трябва да се обяснява с по-агресивния ход на заболяването при мъжете, съответно по-високата ранимост на мъжкия пол.

Зависимост между началото от система (клиничния фенотип) и началната възраст и преживяемостта

Резултатите от табл. 31 показват, че:

● С най-голям брой и относителен дял са клиничните фенотипове полиневропатия, карпал-тунел синдром и сърдечно-съдова система;

● Останалите фенотипове нямат необходимата статистическа представителност, за да се анализира тяхното влияние върху преживяемостта;

● Допълнително създадохме група от 12 болни с комбинация от ССС и нещо друго. Това се налага от повече симптоми от различните засегнати системи, което снижава необходимия за анализ брой под необходимия за статистическия анализ. Случаите на припокриване на симптоми в някои от комбинациите същото са резултат на мултисистемния характер на заболяването.

Таблица 31. Честотно разпределение на болните по клиничен фенотип

Клиничен фенотип	n	%	Sp
Полиневропатия	45	30,2	3,8
Карпал-тунел синдром	42	28,2	3,7
Сърдечно-съдова система	25	16,8	3,1
Оплаквания от долен стомашно-чревен път обстипация	3	2,0	1,2
Оплаквания от долен стомашно-чревен път диария	5	3,4	1,5
Спад на тегло	3	2,0	1,2
Артериална хипотония	1	0,7	0,7
Сърдечно-съдови с ПНП	3	2,0	1,2
ПНП с диария	2	1,3	0,9
ПНП със спад на тегло	2	1,3	0,9
Сърдечно-съдови и карпал-тунел синдром	1	0,7	0,7
Сърдечно-съдови и запек	1	0,7	0,7
Болка в епигастриума и сърдечно-съдови	2	1,3	0,9
Симптоми от горен ГИ път със загуба на тегло	4	2,7	1,3
Запек със спад на тегло	1	0,7	0,7
Сърдечно-съдови, ПНП, диария	1	0,7	0,7
Сърдечно-съдови и артериална хипотония	1	0,7	0,7
Диария и артериална хипотония	2	1,3	0,9
Липсват данни	5	3,4	1,5
Общо	149	100,0	

Влияние на клиничния фенотип върху преживяемостта

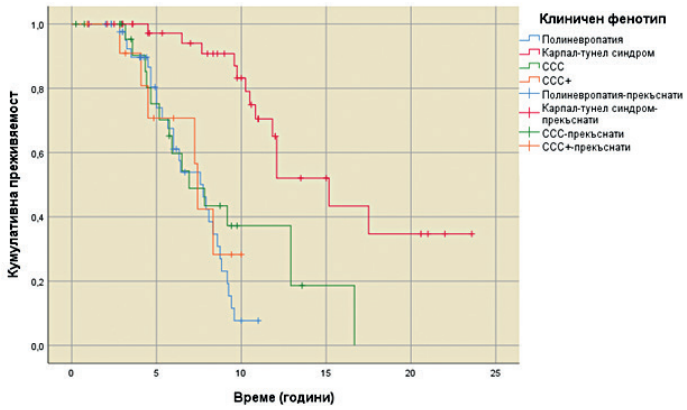
Анализът на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа сигнификантна (с около 7-8 години) по-висока преживяемост на пациентите с карпал-тунел синдром спрямо тази на останалите участници в проучването, които не се различават статистически по този показател (табл. 32).

Таблица 32. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според клиничния фенотип

Клиничен фенотип	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Полиневропатия	45	27	7,099a	6,320	7,879
Карпал-тунел синдром	42	13	15,882b	13,095	18,670
ССС	25	15	9,102a	6,855	11,349
ССС+	12	6	7,205a	5,670	8,741

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От фиг. 30 се вижда, че кумулативната преживяемост на участниците в проучването с карпал-тунел синдром е значимо по-добра от тази на останалите, които не се различават сигнификантно помежду си.



Фиг. 30. Преживяемост според клиничния фенотип

Сравнителният анализ на началната възраст на заболяването според фактора клиничен фенотип показа сигнификантна (с около 4 до 8 години) по-ниска средна стойност на този показател при пациентите с карпал-тунел синдром спрямо тази на останалите участници в проучването, които не се различават статистически по този показател (табл. 33).

Таблица 33. Сравнителен анализ на началната възраст на заболяването според фактора клиничен фенотип

Клиничен фенотип	Брой	$\overline{X}$ *	SD	Min	Max
Полиневропатия	45	54,24a	9,56	30,00	72,08
Карпал-тунел синдром	42	49,39b	7,47	35,25	68,58
CCC	25	57,18a	8,66	40,83	74,17
CCC+	12	53,64a	8,17	31,00	62,42

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От една страна, болните с карпал-тунел синдром имат по-ранната начална възраст, съчетана с по-дълга преживяемост. Обяснението на този феномен трябва да се търси в клиничната картина на карпал-тунел синдрома, която кара болните бързо да стигнат до лекаря и рано да търсят диагноза. Същата е причината за по-ранна диагноза и при болни, при които началото е съчетано с полиневропатия. Всъщност продължителността на заболяването/преживяемостта зависи от това кой симптом, наблюдаван при заболяването, ще бъде приет като първи и съответно кога и колко най-рано е началото на заболяването. Колкото в по-ранна възраст се отчете даден симптом, толкова по-дълъг ход на заболяването би могъл да се очаква.

За да се прецени в количествен аспект влиянието на факторите клиничен фенотип и пол, бе приложена коксрегресия. Получиха се следните резултати (табл. 34).

Таблица 34. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на летален изход

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Клиничен фенотип	Карпал-тунел синдром/ Полиневропатия	0,139	0,065	0,293	< 0,001	0,144	0,065	0,316	< 0,001
	CCC/< Полиневропатия	0,529	0,266	1,049	0,068	0,540	0,267	1,090	0,085
	CCC+/Полиневропатия	0,805	0,332	1,953	0,632	0,814	0,335	1,978	0,649
Пол	Жени/Мъже	0,612	0,377	0,992	0,046	0,924	0,531	1,607	0,780

В индивидуален план

● При болните с карпал-тунел рискът за екзитиране е с около 86% по-нисък синдрома спрямо тези с полиневропатия

● При болните със CCC рискът за екзитиране е с около 47% по-нисък спрямо тези с полиневропатия, но съотношението на шансовете няма статистическа достоверност;

● При болните със CCC+ рискът за екзитиране е с около 20% по-нисък спрямо тези с полиневропатия, но съотношението на шансовете няма статистическа значимост. Получените данни са малко по-различни от наблюдаваните в кохорта болни в Западна Европа, при които се отчита по-ниска преживяемост при тези с див тип транстиретинова амилоидоза (такива болни в нашата група няма доказани) в сравнение с генетичните варианти. По-ниска преживяемост според тях имат болните със смесен сърдечен и неврологичен фенотип в сравнение с тези с неврологичен фенотип (Damy Th et al., 2019).

● При жените рискът за екзитиране е с около 39% по-нисък от този при мъжете;

В групов план стойностите на съотношенията на шансовете при клиничния фенотип се запазват приблизително същите, докато половата принадлежност губи статистическата си значимост и протективното ѝ въздействие при жените спада до около 8%. Това трябва да се приеме за логично. При отчитане значението на един клиничен елемент (в случая клиничен фенотип) върху някои от показателите (в случая преживяемост), статистическата му значимост намалява или се губи в общото въздействие на много елементи върху този показател.

Общо мъже и жени

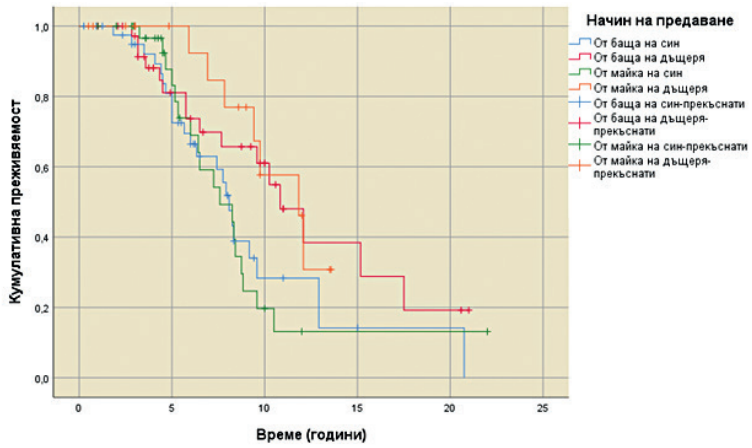
Начин на унаследяване

Анализът на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според начина на унаследяване, макар че в алгебричен план средната преживяемост при предаване на дъщеря (независимо от пола на предаващия) е по-голяма (табл. 35). Това се вижда и на фиг. 30. Обяснение може да бъде по-високата устойчивост на женския пол към заболяването, най-вече при предаване от бащата, предвид по-високата ранимост на мъжкия пол. В случая не се отчита сигнификантна разлика, независимо дъщерята от кого унаследява – от баща или от майка.

Таблица 35. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
От баща на син	42	24	9,386a	7,177	11,596
От баща на дъщеря	38	16	11,837a	9,189	14,485
От майка на син	34	18	9,043a	6,669	11,418
От майка на дъщеря	20	7	10,837a	9,357	12,316

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 31. Преживяемост според начина на унаследяване

Не се установява сигнификантна зависимост между начина на унаследяване и началната възраст на заболяването (табл. 36).

Таблица 36. Сравнителен анализ на началната възраст на заболяването според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	$\overline{X}$*	SD	Min	Max
От баща на син	42	50,11a	10,92	29,83	73,58
От баща на дъщеря	38	54,66a	8,29	36,42	70,25
От майка на син	34	53,02a	5,95	36,42	68,42
От майка на дъщеря	20	53,23a	6,60	39,58	64,42

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Получените данни при нашите болни се различават от тези в литературата относно по-ниската начална възраст в случаите на предаване от майка на син, които се тълкуват като израз на антиципация. В литературата най-честата мутация Val30Met като характеристика има определени разлики от мутациите в нашата кохорта болни. Нашите болни в огромния си състав се състоят от Glu89Gln и много близкия клинично Ser77Phe. Възможно обяснение за тази клинично-генетична разлика трябва да се търси в различните мутации.

Пол на предаващия

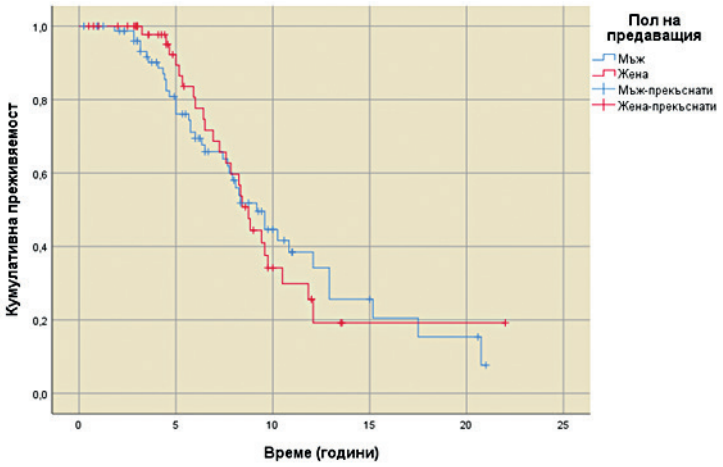
Вече е установено, че полът на болния оказва влияние върху преживяемостта.

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според пола на предаващия (табл. 37). Това се вижда и от фиг. 32.

Таблица 37. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според пола на предаващия

Пол на предаващия	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъже	80	40	10,508a	8,797	12,219
Жени	54	25	10,637a	8,419	12,855

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 32. Преживяемост според пола на предаващия

Само мъже

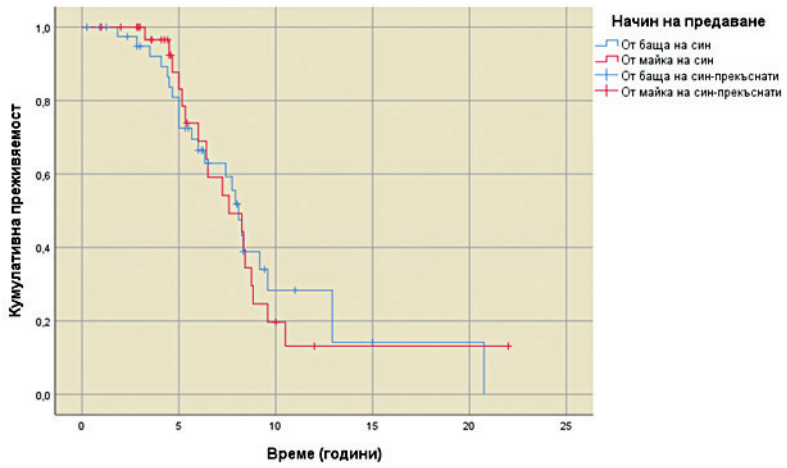
Начин на унаследяване

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според фактора начин на унаследяване (табл. 38 и фиг. 33).

Таблица 38. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
От баща на син	42	24	9,386a	7,177	11,596
От майка на син	34	18	9,043a	6,669	11,418

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 33. Преживяемост според начина на унаследяване

Не се установи сигнификантна зависимост между начина на унаследяване и началната възраст на заболяването (табл. 39).

Таблица 39. Сравнителен анализ на началната възраст на заболяването според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	$\overline{X}$ *	SD	Min	Max
От баща на син	42	50,11a	10,92	29,83	73,58
От майка на син	34	53,02a	5,95	36,42	68,42

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

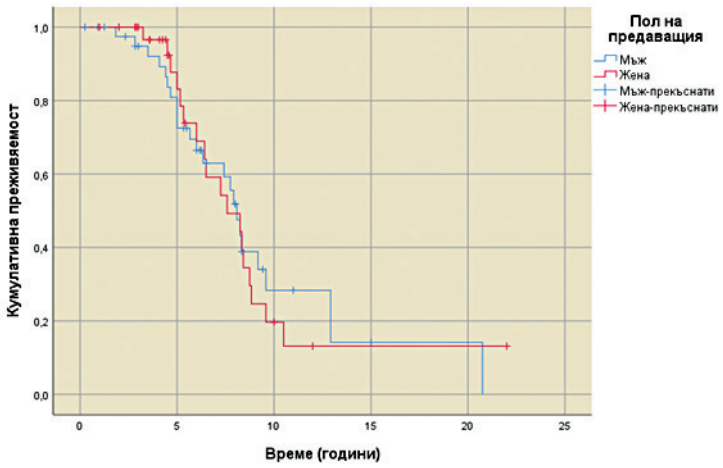
Пол на родителя, от когото се унаследява – съвпада с начина на унаследяване

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според пола на предаващия (табл. 40). Това се вижда и на фиг. 34.

Таблица 40. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според пола на предаващия

Пол на предаващия	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъж	42	24	9,386a	7,177	11,596
Жена	34	18	9,043a	6,669	11,418

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 34. Преживяемост според фактора пол на предаващия

Само жени

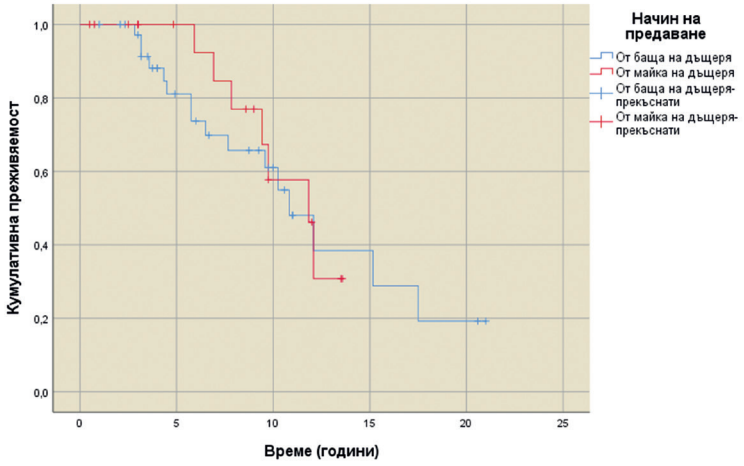
Начин на унаследяване

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според фактора начин на унаследяване, макар че в алгебричен план средната преживяемост при предаване от баща на дъщеря е по-голяма с 1 година (табл. 41). Това се вижда и на фиг. 35.

Таблица 41. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
От баща на дъщеря	38	16	11,837a	9,189	14,485
От майка на дъщеря	20	7	10,837a	9,357	12,316

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 35. Преживяемост според фактора начин на унаследяване

Не се установява сигнификантна зависимост между начина на унаследяване и началната възраст на заболяването (табл. 42).

Таблица 42. Сравнителен анализ на началната възраст на заболяването според начина на унаследяване

Начин на унаследяване	Брой	$\overline{X}$*	SD	Min	Max
От баща на дъщеря	38	54,66a	1,34	36,42	70,25
От майка на дъщеря	20	53,23a	1,48	39,58	64,42

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

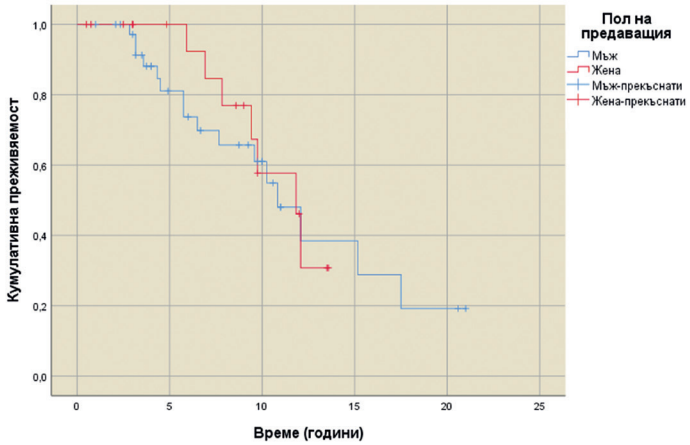
Пол на предаващия – съвпада с начина на унаследяване

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер не показа сигнификантна разлика на преживяемостта според пола на предаващия (табл. 43). Това се вижда и от фиг. 36.

Таблица 43. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според пола на предаващия

Пол на предаващия	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Мъж	38	16	11,837a	9,189	14,485
Жена	20	7	10,837a	9,357	12,316

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



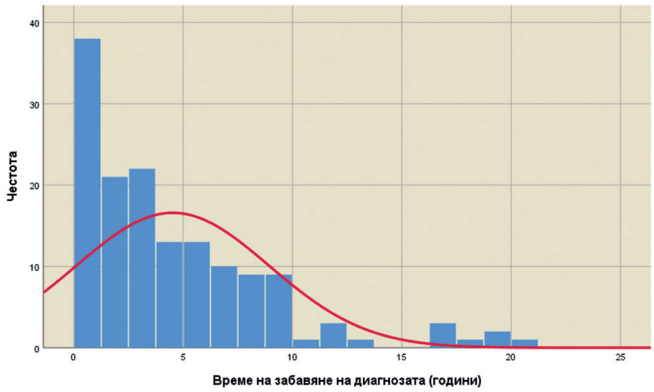
Фиг. 36. Преживяемост според пола на предаващия

От получените данни е видно, че полът на предаващия мутацията родител не играе роля. Макар и с малка статистическа разлика преживяемостта е малко по-висока при дъщеря, унаследила мутацията, съответно по-ниска при мъжете, независимо от

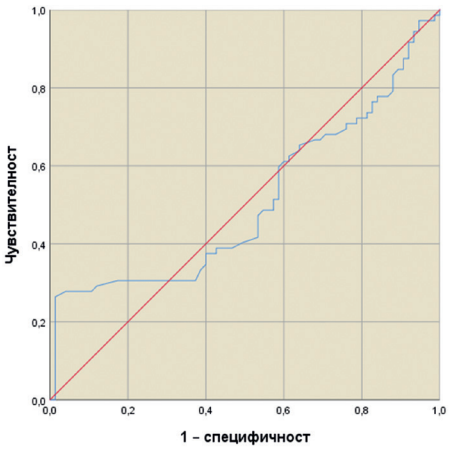
пола на родителя. Тези данни също трябва да се интерпретират в посока за по-лесна ранимост на мъжкия пол, при мъжете заболяването протича по-агресивно.

Зависимост между преживяемостта и времето за забавяне на диагнозата

От фиг. 37 става ясно, че честотното разпределение на времето за забавяне на диагнозата е различно от нормалното. За да може все пак да се използва евентуално в коксрегресионния анализ, се наложи да приложим метода на ROC кривите, който показа липса на статистически значима прагова стойност (фиг. 38). Сравнителният анализ на времето на забавяне на диагнозата при нелекувани живи и починали установи липса на сигнификантна разлика (табл. 44). Това ни дава основание да заключим, че времето за забавяне на диагнозата не оказва сигнификантно въздействие върху преживяемостта на болните.



Фиг. 37. Честотно разпределение на времето на забавяне на диагнозата



Фиг. 38. ROC крива на времето на забавяне на диагнозата (площ под кривата 0,508, p = 0,863) за определяне на праговата ѝ стойност при отграничаването на починалите от останалите живи пациенти

Таблица 44. Сравнителен анализ на времето на забавяне на диагнозата при живи и починали

Живи			Починали			P
n	$\overline{X}$	SD	n	$\overline{X}$	SD	
75	4,45	4,26	72	4,60	4,61	0,863

Среден интервал от време на забавяне на диагнозата в години

В сравнителния анализ участват само клиничните фенотипове, притежаващи необходимата статистическа представителност.

От табл. 45 става ясно, че при болните с клиничен фенотип полиневропатия средната стойност на забавяне на диагнозата е сигнификантно по-ниска спрямо тези с карпал-тунел синдром и сърдечно-съдова система, които не се различават статистически помежду си по този показател.

Таблица 45. Честотно разпределение на болните по забавяне на диагнозата (в години) според клиничния фенотип (общо)

Клиничен фенотип	n	$\overline{X}$*	SD	Min	Max
Полиневропатия	45	2,55a	2,43	0,10	8,25
Карпал-тунел синдром	42	6,72b	5,39	0,10	19,92
Сърдечно-съдова система	25	5,38b	4,46	0,00	19,75
Оплаквания от долен стомашно-чревен път обстипация	3	7,69	11,21	0,25	20,58
Оплаквания от долен стомашно-чревен път диария	5	4,97	3,43	0,10	8,75
Спад на тегло	3	4,86	3,69	1,92	9,00
Артериална хипотония	1	6,75	.	6,75	6,75
Сърдечно-съдови с ПНП	3	2,64	1,76	1,00	4,50
ПНП с диария	2	2,54	2,18	1,00	4,08
ПНП със спад на тегло	2	1,42	1,65	0,25	2,58
Сърдечно-съдови и карпал-тунел синдром	1	6,08	.	6,08	6,08
Сърдечно-съдови и запек	1	3,42	.	3,42	3,42
Болка в епигастриума и сърдечно-съдови	2	2,38	1,24	1,50	3,25
Симптоми от горен ГИ път със загуба на тегло	4	3,88	1,08	2,75	4,92
Запек със спад на тегло	1	2,83	.	2,83	2,83
Сърдечно-съдови, ПНП, диария	1	7,58	.	7,58	7,58
Сърдечно-съдови и артериална хипотония	1	4,92	.	4,92	4,92
Диария и артериална хипотония	2	1,51	1,99	0,10	2,92

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** – групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

На табл. 46 се вижда, че при мъжете няма сигнификантна разлика на забавяне на диагнозата в години при статистически представените клинични фенотипове полиневропатия, карпал-тунел синдром и сърдечно-съдова система.

Таблица 46. Честотно разпределение на болните по забавяне на диагнозата (в години) според клиничен фенотип (мъже)

Клиничен фенотип	n	$\overline{X}$*	SD	Min	Max
Полиневропатия	34	2,54a	2,36	0,10	8,25
Карпал-тунел синдром	19	5,41a	5,66	0,10	19,92
Сърдечно-съдова патология	9	5,66a	6,73	0,00	19,75

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Резултатите от табл. 47 показват, че:

● Има статистически значима разлика на забавяне на диагнозата в години между статистически представените клинични фенотипове полиневропатия, карпал-тунел синдром и сърдечно-съдова система;

● Най-високата средна стойност на забавяне се наблюдава при болните с клиничен фенотип карпал-тунел синдром, следвана от сърдечно-съдова система;

● Най-малко е забавянето при клиничен фенотип полиневропатия.

Таблица 47. Честотно разпределение на болните по забавяне на диагнозата (в години) според клиничен фенотип (жени)

Клиничен фенотип	n	$\overline{X}$*	SD	Min	Max
Полиневропатия	11	2,57a	2,75	0,10	7,92
Карпал-тунел синдром	23	7,80b	5,02	0,10	17,00
Сърдечно-съдова система	16	5,23c	2,76	0,10	12,42

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Влияние на лечението върху преживяемостта

От табл. 48 става ясно, че статистическа представителност има само болните без лечение и при лечение с Vinaqel. За целите на последващия анализ беше извършено обособяване на две групи – със и без лечение.

Таблица 48. Честотно разпределение на болните по начин на лечение

Лечение	n	%	Sp
Без лечение	63	42,3	4,0
С Tafamidis	77	51,7	4,1
Tafamidis, последвано от Patisiran	5	3,4	1,5
Само Patisiran	3	2,0	1,2
Липсват данни	1	0,7	0,7
Общо	149	100,0	

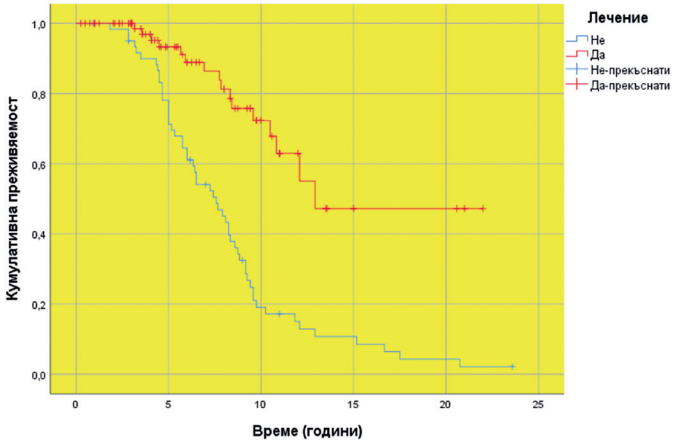
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа сигнификантна (с около 7 години) по-висока преживяемост на болните с проведено лечение спрямо тази на болните без лечение (табл. 49).

Таблица 49. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според наличието на лечение

Лечение	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	61	54	8,202a	7,011	9,392
Да	84	16	15,231b	12,596	17,865

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

От фиг. 39 се вижда, че спадът на кумулативната преживяемост на болните с лечение е значително по-бавен и до по-високо ниво от този на болните без лечение.

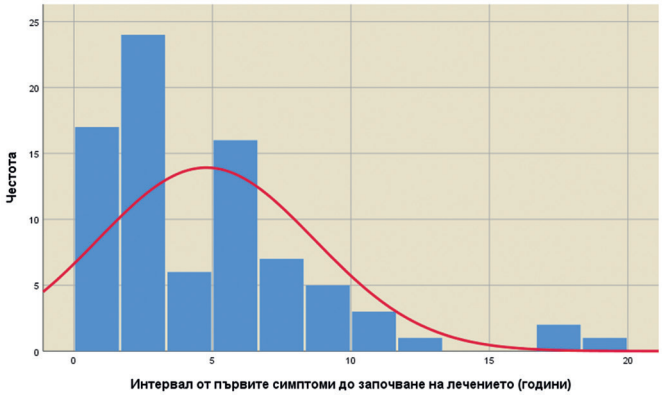


Фиг. 39. Преживяемост според фактора лечение

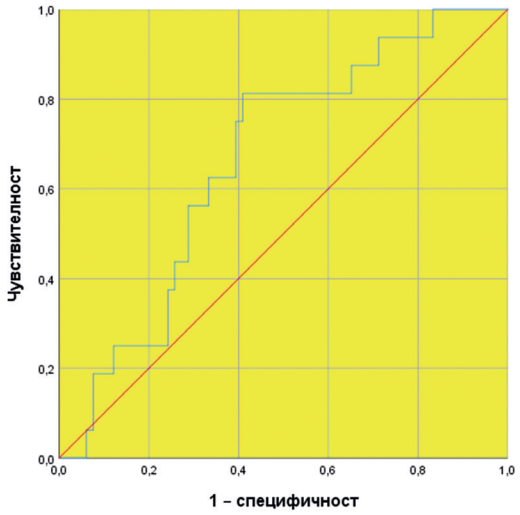
Клиничният фенотип при нашите болни е смесен – полиневропатен и сърдечен, при болните на лечение се отчита малко над седем години по-висока преживяемост. Данните от литературата също потвърждават удължаване на преживяемостта на болните при лечение с Tafamidis, дори и при болни с доминираща кардиомиопатия, включително и при тези с т.нар. „див тип" (Sultan M et al., 2017), макар по-високата преживяемост да е доста по-кратка (3,6 години според Grogan M et al., 2016) от нашите резултати. Както и при транстиретиновата амилоидна полиневропатия, така и при транстиретиновата амилоидна кардиомиопатия съществени са ранната диагноза и ранното започване на лечение (Sultan M et al., 2017).

Влияние на интервала от първите симптоми до започване на лечението върху преживяемостта

От фиг. 40 става ясно, че честотното разпределение на интервала от първите симптоми до започване на лечението е различно от нормалното. За да може все пак да се използва евентуално в коксрегресионния анализ, се наложи да приложим метода на ROC кривите, който показа наличие на статистически значима прагова стойност (фиг. 41). Стойностите на критериите за валидизация при отграничаването на живи и починали пациенти имат сравнително невисоки, но приемливи проценти (табл. 50). Това ни дава основание да проведем анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер и коксрегресионен анализ.



Фиг. 40. Честотно разпределение на интервала от първите симптоми до започване на лечението (тест на Колмогоров-Смирнов, $p < 0{,}001$)



Фиг. 41. ROC крива на интервала от първите симптоми до започване на лечението (площ под кривата 0,664, p = 0,043) за определяне на праговата му стойност при отграничаването на живи и починали пациенти

Таблица 50. Прагова величина на интервала от първите симптоми до започване на лечението и стойности на критериите за валидизация при отграничаването на живите и починалите пациенти

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Интервал от първите симптоми до започване на лечението	≥ 4,2 години	75	61	32	91	63

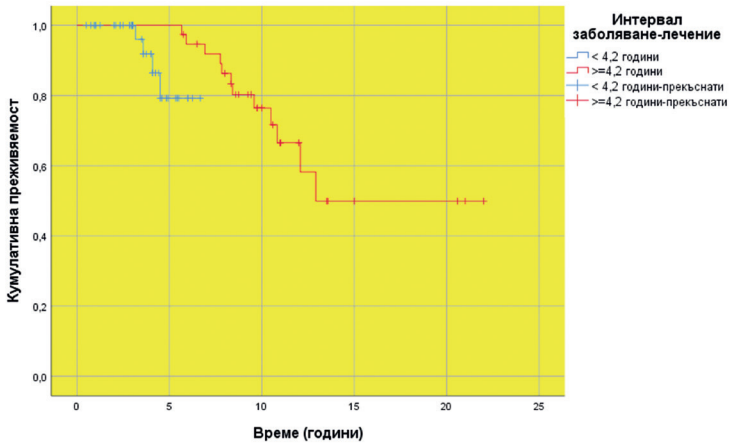
Анализът на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа сигнификантна (с около 10 години) по-висока преживяемост на болните с интервал от първите симптоми до започване на лечението ≥ 4,2 години спрямо тези с по-малък (табл. 51).

Таблица 51. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според интервала от първите симптоми до започване на лечението

Интервал от първите симптоми до започване на лечението	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
< 4,2 години	44	4	6,102a	5,602	6,603
≥ 4,2 години	38	12	15,923b	13,213	18,633

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p < 0,05)

На фиг. 42 се вижда, че спадът на кумулативната преживяемост на болните с интервал от първите симптоми до започване на лечението ≥ 4,2 години е значително по-бавен и до по-високо ниво спрямо този на болните с по-малък.



Фиг. 42. Преживяемост според интервала от първите симптоми до започване на лечението

Коксрегресионният анализ даде следните резултати (табл. 52):

● При болните с интервал от първите симптоми до започване на лечението ≥ 4,2 години спрямо тези с по-малък, рискът за възникване на летален изход е с около 86% по-нисък;

● Съотношението на шансовете има сигнификантен характер.

Таблица 52. Съотношение на рисковете и 95% ДИ на интервала от първите симптоми до започване на лечението за възникване на летален изход

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Интервал от първите симптоми до започване на лечението (години)	≥ 4,2/< 4,2	0,136	0,022	0,828	**0,030**

Този резултат е труден за обяснение, но може да бъде следното: болните с късно започване на лечението имат по-дълго забавяне на диагнозата поради по-мек и благоприятен клиничен ход, болните с агресивен ход имат по-кратък път до точната диагноза. В тези случаи ефектът на медикамента се влияе от самия ход на заболяването, който е отражение на индивидуалността му при всеки отделен болен. Като феномен това се наблюдава и при други заболявания – агресивният ход принуждава болните да търсят рано лекарска помощ, неагресивният ход води до обратното – по-късно търсене на лекарска помощ. Световната практика при заболяването е лечението да се започне колкото се може по-рано. Опитът при нашите болни показва, че най-добър ефект от прилагане на Tafamidis се наблюдава при начало на лечението когато болните имат Karnofsky индекс над ≥ 80, без загуба на тегло,

засягането на сърцето е много леко или липсва на ехокардиография, нервната проводимост показва аксонна полиневропатия или само карпал-тунел синдром, липсва прогресия на сърдечното засягане при проследяване на болните ехокардиографски в продължение на години. В този стадий симптомите са много леки и обикновено болните нямат усещане, че са болни.

За да се прецени в количествен аспект влиянието на факторите клиничен фенотип, пол и интервал от първите симптоми до започване на лечението, бе приложена коксрегресия. Получиха се следните резултати (табл. 53):

В индивидуален план

● При болните с карпал-тунел синдром спрямо тези с полиневропатия рискът за екзитиране е с около 86% по-нисък;

● При болните със CCC спрямо тези с полиневропатия рискът за екзитиране е с около 47% по-нисък, но съотношението на шансовете няма статистическа достоверност;

● При болните със CCC+ спрямо тези с полиневропатия рискът за екзитиране е с около 20% по-нисък, но съотношението на шансовете няма статистическа значимост;

Тези данни са противоположни на съобщаваните от някои автори (Damy T et al., 2019), според които по-ниска преживяемост имат болните със смесен сърдечен и неврологичен фенотип в сравнение с тези с неврологичен фенотип.

● При жените рискът за екзитиране е с около 39% по-нисък от този при мъжете;

● При болните с интервал от първите симптоми до започване на лечението ≥ 4,2 години спрямо тези с по-малък, рискът за възникване на летален изход е с около 86% по-нисък.

● Наличието на лечение намалява риска за летален изход с около 75%.

В групов план

● Стойностите на съотношенията на шансовете при клиничния фенотип (сравнение карпал-тунел синдром/полиневропатия), пола и интервала от първите симптоми до започване на лечението се запазват приблизително същите, докато останалите сравнения на клиничния фенотип губят статистическата си значимост.

За да се прецени в количествен аспект влиянието на факторите клиничен фенотип, пол, интервал от първите симптоми до започване на лечението и лечение, е приложена коксрегресия. Получихме следните резултати (табл. 54):

Таблица 53. Съотношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на летален изход

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Клиничен фенотип	Карпал-тунел синдром/Полиневропатия	0,139	0,065	0,293	< 0,001	0,224	0,041	1,233	0,086
	CCC/< Полиневропатия	0,529	0,266	1,049	0,068	1,086	0,195	6,052	0,925
	CCC+/Полиневропатия	0,805	0,332	1,953	0,632	0,872	0,152	5,017	0,878
Пол	Жени/Мъже	0,612	0,377	0,992	0,046	0,604	0,210	1,735	0,349
Интервал от първите симптоми до започване на лечението (години)	≥ 4,2/< 4,2	0,136	0,022	0,828	0,030	0,163	0,023	1,145	0,068

Таблица 54. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на летален изход

Показател	Сравнение	Индивидуално				Групово			
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Клиничен фенотип	Карпал-тунел синд-ром/Полиневропатия	0,139	0,065	0,293	< 0,001	0,206	0,096	0,441	< 0,001
	CCC/< Полиневропатия	0,529	0,266	1,049	0,068	0,702	0,348	1,414	0,322
	CCC+/ Полиневропатия	0,805	0,332	1,953	0,632	1,367	0,543	3,444	0,507
Пол	Жени/Мъже	0,612	0,377	0,992	0,046				
Интервал от първите симптоми до започване на лечението (години)	≥ 4,2/< 4,2	0,136	0,022	0,828	0,030				
Лечение	Да/не	0,248	0,142	0,434	< 0,001	0,319	0,172	0,593	< 0,001

● В регресионното уравнение остават само клиничният фенотип и показателят лечение;

● Клиничният фенотип карпал-тунел синдром спрямо полиневропатия намалява протективната си стойност до около 79%, но запазва статистическата си значимост;

● Останалите два клинични фенотипа остават без статистическа достоверност;

● Наличието на лечение намалява протективната си стойност до около 68%, но запазва статистическата си значимост.

Получените резултати дават основание да се предположи, че полът и интервал от първите симптоми до започване на лечението са замъгляващи фактори.

Влияние на вида на мутацията върху преживяемостта

В анализа не участват болните с мутация Ser52Pro поради липса на статистическа представителност.

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер показа сигнификантно различие между преживяемостта на пациентите с различни видове мутации (табл. 55):

● Със значимо по-висока средна преживяемост спрямо болните с мутация Gly47Glu са тези с мутация Glu89Gln, но не и спрямо болните с останалите два вида мутации;

● Със значимо по-ниска средна преживяемост спрямо лицата с мутации Val30Met и Glu89Gln са болните с мутация Gly47Glu;

● Болните с мутация Ser77Phe се различават по преживяемост единствено от болните с мутация Val30Met;

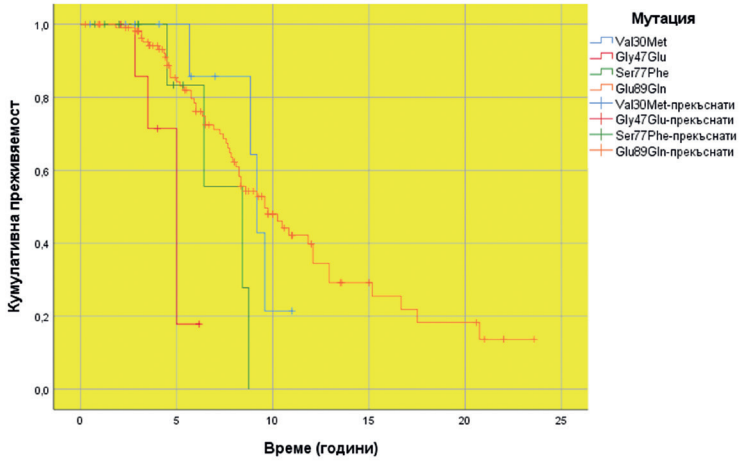
● Сигнификантността на различията се влияе и от ширината на доверителния интервал.

Сложният характер на различията в преживяемостта на болните с различните видове мутации проличава и на фиг. 43.

Таблица 55. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според вида на мутацията

Вид на мутацията	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Val30Met	11	4	9,077a	7,834	10,320
Gly47Glu	8	5	4,684b	3,878	5,490
Ser77Phe	11	4	7,301bc	5,689	8,913
Glu89Gln	113	55	11,549ac	9,914	13,183

* – еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 43. Преживяемост според вида на мутацията

За да се прецени в количествен аспект влиянието на вида на мутацията е приложена коксрегресия. Получиха се следните резултати (табл. 56):

● При лицата с мутация Gly47Glu спрямо тези с Val30Met рискът за екзитиране е около 5,6 пъти по-висок;

● Останалите стойности на съотношенията на шансовете нямат статистическа значимост.

Таблица 56. Съотношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на летален изход

Показател	Сравнение	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница	
Мутация	Gly47Glu/Val30Met	5,654	1,453	22,003	0,012
	Ser77Phe/< Val30Met	2,022	0,502	8,138	0,322
	Glu89Gln/Val30Met	0,922	0,332	2,566	0,877

Макар и с известни разлики между отделните мутации (дадени в отделните раздели за отделните мутации) като цяло при заболяването:

– бройката на засегнатите мъже е малко по-висока от тази на жените, като варира при отделните мутации,

– средната начална възраст на мъжете е малко по-ниска от тази на жените и е със статистически достоверна разлика за някои мутации, за други само като алгебричен вид,

– възрастовият обхват на началото в години при мъжете е изтеглен по-рано, при жените – по-късно или при мъжете началото на заболяването по-често се среща в по-ранните години, при жените в по-късните,

– налице са разлики за отделните мутации по отношение на преживяемостта, но само между Gly47Glu и останалите мутации и донякъде за Val30Met и останалите мутации, включително кумулативната преживяемост,

– мултисистемност – засягане на всички органи и системи в тялото, но не всички са важни за бърза и точна диагноза,

– основни за диагнозата са аксонната полиневропатия, рестриктивната кардиомиопатия, стомашно-чревната симптоматика, автономната невропатия,

– по-висока агресивност на болестта при мъжете → по-лош терапевтичен отговор към Tafamidis,

– прогресиращ характер с инвалидизация и фатален изход,

– едни и същи диференциалнодиагностични подходи и грешни диагнози.

Общите белези трябва да се разглеждат като израз на мултисистемния характер на заболяването.

Разликите между различните мутации в TTR-FAP в българската популация се изразяват в наличието на определени клинико-генетични корелации за болните с всяка една от установените мутации, отнасящи се до:

– фамилност/пенетрантност

– ендемичност и разпространение

– средна начална възраст и възрастов обхват на началото (в години)

– средна преживяемост и възрастов обхват (в години)

– доминантно засегната система

– клиничен фенотип към момента на диагнозата

– етническа принадлежност.

Според посочените показатели, Gly47Glu и Val30Met са на двата полюса, останалите са по средата.

Различните/специфичните симптоми трябва да се разглеждат като израз на клинико-генетични корелации.

Симптомите от двете групи трябва се познават и разглеждат заедно, едновременно в процеса на диагнозата. Не трябва да се подценяват/надценяват и трябва да се имат предвид при съмнение за заболяването.

Средната начална средна възраст и положителната фамилност между отделните мутации са в обратно съотношение: ниската начална средна възраст е свързана с висока положителна фамилност и обратното. Тази зависимост е с ясно определено клинично значение. При болните с мутациите, за които положителната фамилност е по-близо до 100%, е ясно, че вероятността за близък родственик със заболяването е най-висока и при фамилната анамнеза дори и не толкова подробна, най-често се установява заболял в предходните или същото поколение. Клиничният фенотип и прогресията при тези болни са най-тежки. При висока положителна фамилност се предполага, че процентът на носителите, които ще развият заболяването, е висок. При Val30Met положителната фамилност е най-слабо изразена и с най-висока средната начална възраст. Това предполага необходимост от изключително подробна фамилна анамнеза, която нерядко колкото и да е целенасочена, не дава категорични данни за наличие на заболяването в предходните поколения по бащина и по майчина линия. Вероятността носителите да развият заболяването е най-ниска, в случай на заболяване клиничният фенотип може да бъде значително по-лек и по-слабо проявен и грешно диагностициран като полиневропатия/кардиомиопатия с друга етиология.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЛИКВОРА ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Въведение

Изследване на ликвора при болни с ТТР-ФАП има значение поради две причини:

а) в литературата има малко изследвания на ликвора при болни с ТТР-ФАП;

б) да се провери има ли промени в основните ликворни показатели, възможен ли е интратекален синтез на някои белтъци и какво е състоянието на КЛБ при тези болни.

Последните години проучванията при ТТР-ФАП са насочени към транстиретина (ТТР). Дълги години ликворът бе избягван поради инвазивност и трудоемкост на аналитичните методи. Най-често съобщаваната находка в ликвора при ТТР-ФАП е хиперпротеинрахията, изразена в различна степен от лека до умерена, но не силна (Koike H et al., 2011), за разлика от хроничната възпалителна демиелинизираща поленевропатия (Conceição I et al., 2016). Има съобщения и за повишен ликворен белтък над 5,0 г. (Douglass C et al., 2007). Повишен ликворен белтък се съобщава при 71% от болните с различни мутации (Mariani L-L et al., 2015). Тази хиперпротеинрахия се обяснява с леко нарушена КЛБ и леко възпаление. Транстиретина, по-рано известен като преалбумин, защото електрофоретично се движи пред албумина, е открит най-напред в ликвора чрез електрофореза. Това е тетрамерен плазмен транспортен протеин. Той се свързва с ретинол-свързващия протеин. ТТР се синтезира главно в черния дроб и малко в епителните клетки на хороидните плексуси в мозък и ретина. Произходът на ТТР в ликвора е основно от клетките на хориоидния плексус. Основната функция на ТТР е транспортирането на тироксин и ретинол. ТТР генни мутации, водят до дестабилизация и дисоциация на ТТР тетрамера в мономери, които образуват амилоидни фибрили. Фибрилни протеини се отлагат в различни органи и тъкани, предимно в нервната система и сърдечната тъкан, което води до тяхната присъща дисфункция. Концентрацията на ТТР в плазмата е около 0,3 g/l (0.20 to 0.40 mg/mL) и в ликвора 0,17 g/l. Плазменото ниво на ТТР е малко по-високо в зряла възраст, отколкото в детството, и по-високо при мъжете, отколкото при жените. Той се разгражда в черния дроб, мускулите и кожата. Нивото на ТТР в плазмата намалява при намален прием на белтъци при възпаление, малигнени процеси и др. В ликвора нивото не се променя при гладуване. При хиперпротеинрахия процентът на ТТР на електрофореграмата изглежда относително намалено, но това е вторичен феномен. Друг важен ликворен показател е интратекалният синтез на определени белтъци. Поради висока рестриктивност и умерена селективност на КЛБ, в ликвора общият белтък е около 200 пъти по-малко, отколкото в кръвната плазма. От друга страна, в ликвора има голямо разнообразие на протеини. Нормално ликворните белтъци имат основно плазмен произход и нормално интратекално протеиновият синтез не се среща.

Клиничен контингент

Изследваният клиничен контингент се състои от 45 болни, от които 34 (65,4%) мъже и 18 (34,6%) жени (фиг. 44) с проведени 52 ликворни изследвания. Изслед-

ваните болни са имали следните мутации: Glu89Gln (33 болни), Val30Met (7 болни), Ser77Phe (болни), Ser52Pro (1 болен). Един болен е бил двоен хетерозигот по Glu89Gln/Val30Met и с две ликворни изследвания. С най-голяма численост (17) при мъжете е възрастовата група 45-54,9 години, следвана от групата 55-64,9 години с 11, а най-малко (по 3) – 35-44,9 и 65-74,9 години. При жените с най-голяма численост (10) е възрастовата група 45-54,9 години, следвана от групата 55-64,9 с 4. Най-малко (по 2) са от възрастови групи 35-44,9 и 65-74,9 години.

Методи

Изследвани са лумбални ликвори. Изследванията са осъществени в ликворна лаборатория към УМБАЛ "Александровска". Проведени са визуални, цитологични, биохимични и имунологични анализи. Използвани са валидирани, утвърдени методи: за цитология (ликворите са изследвани до 30 минута след пункцията) – камерно изброяване на левкоцити и еритроцити и микроскопско диференциране на левкоцити. За белтъчния анализ са използвани имунопреципитация, нефелометрия, електроимунодифузия и имунодифузия. Електрофоретичното разделяне на белтъчните фракции е проведено с високочувствителна агарозна електрофореза и дензитометрия. Изчислени са различни ликворни индекси за оценка на КЛБ и за интратекален синтез (Ziadie M et al., 2005).

Албуминов индекс или QAlb = Q-Alb = (Alb_{CSF}/Alb_{Serum}) X 1000. Референтна граница < 9.0 за възрастни. КЛБ при индекс 9.0-14.3 е слабо увредена; 14.4-33.3 – умерено увредена; 33.4-100.0 – силно увредена; > 100.0 – напълно увредена КЛБ. Това е най-широко приетият индекс за оценка на КЛБ, защото албумин се синтезира само в хепатоцитите.

IgG индекс – IgG index = (IgG_{CSF}/IgG_{Serum})/Q-Alb или CSF IgG/CSF Albumin]/[Serum IgG/Serum Albumin] (в Европа са приети тези формули), индекс за локален синтез. Същата формула е валидна за оценка на IgA u IgM. Референтна граница за IgG индекс е 0.25-0.70 за възрастни. Индексите са число, а не мерна единициа и не се изразяват в mg. или g.

IgG/Albumin в ликвора в mg/l. Референтни стойности: 0.00-0.21.

Albumin/Total protein в ликвора в g/l. Референтни граници: 0.2-0.6.

Ликворен IgG индекс = (CSF IgG x serum albumin)/(CSF albumin x serum IgG) – това е най-добрият, всестранно приет индекс за интратекален синтез, оценяващ IgG, идващ от плазмата поради нарушена КЛБ и концентрация на серумен албумин и IgG. Референтна граница – 9.9-3.3 mg/day.

Електрофоретична оценка на интратекален синтез – чрез откриване на олигоклонални франции

Резултатите от ликворните изследвания са взети от регистъра на болните с TTR-FAP. Някои от тях са ретроспективни – третирани първоначално за хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия и с коригирана диагноза след ДНК тест, доказващ дадена мутация. Към момента на ликворното изследване всички болни са имали смесен клиничен фенотип: полиневропатия, рестриктивна кардиомиопатия, стомашно-чревни нарушения, потвърдени инструментално и с положителен ДНК резултат. През последните години като резултат на натрупан клиничен опит, при болни с достатъчно ясна фамилност и клиничен фенотип, подкрепен инструментално и с ДНК тест, ликворно изследване не се провежда.

Резултати

Получените резултати са представени в таблици и фигури.

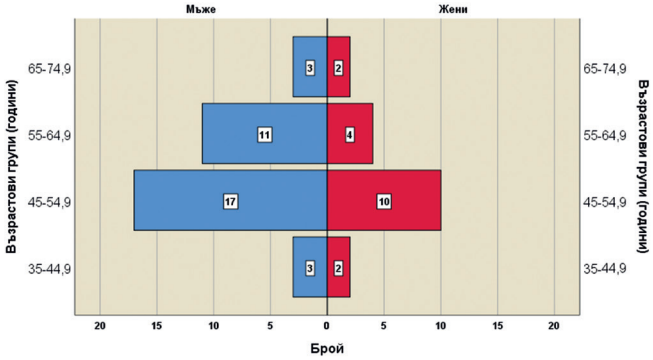
Таблица 57. Референтни стойности на изследваните показатели в лумбален ликвор при възрастни

Показател	Долна граница	Горна граница	Cut off
Еритроцити mm^3	0,0	5,0	> 6,0
Левкоцити mm^3	2,0	6,0	> 8,0
Общ белтък g/l	0,12	0,45	≥ 0,50
Албумин mg/l	70,0	300,0	> 350,0
IgG mg/l	5,0	50,0	> 50,0
IgA mg/l	1,0	5,0	> 5,0
IgM mg/l	0,5	0,6	> 0,6

На фиг. 44 е представено честотното разпределение на болните по пол и възраст на началото на заболяването.



Фиг. 44. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фиг. 45. Разпределение на изследвания контингент по пол и възраст на начало на заболяването

Цитологичният анализ на ликвора показва нормален брой левкоцити с изключение на много лека левкоцитрахия при двама болни (28 и 43) и лека еритроцитрахия при 13 болни (43-1000) и нормална диференциална находка на левкоцитите.

Хиперпротеинрахия в лека степен (от 0,50 до 1,5 g/l) се наблюдава при 27 от 52 изследвани ликвора и при 22 болни. Лека хипералбуминрахия (от 359 до 1804 mg/l) установяваме при 10 от 31 изследвани ликвора при 9 болни (таблица 58).

Таблица 58. Брой, относителен дял, средна аритметична и стандартно отклонение на увеличените стойности на изследваните показатели

Показател	Брой изследвания	Брой патологични	Процент патологични	$\overline{X}$	SD
Общ белтък	52	24	46,2	0,85	0,29
Албумин	31	10	32,3	618,47	231,77
IgG	33	24	72,7	100,89	60,08
IgA	33	24	72,7	10,60	5,39
IgM	33	20	60,6	2,09	2,17

От таблицата се вижда, че:

● С най-голям относителен дял (по 72,7%) са участниците в проучването с наднормени стойности на IgG и IgA, следвани от IgM с 60,6%;

● Най-малък процент (32,3%) патологични стойности се наблюдават при албумина.

От табл. 59 се вижда, че:

● Патологични комбинации се наблюдават при 23 (44,2%) от изследвания контингент;

● С най-голяма честота (19,2%) е патологичната комбинация, включваща и петте изследвани показателя, следвана от IgG + IgA + IgM със 7,7%;

● Най-малка е честотата (по 1,9%) на патологичните комбинации общ белтък + IgG + IgA, общ белтък + IgG + IgM, IgG + IgM и IgA + IgM.

От таблицата прави впечатление, че повишението на IgA и IgG е едновременно.

Таблица 59. Честотно разпределение на комбинациите между изследваните показатели

Комбинации	**Брой**	**%**	**Sp**
Общ белтък + Албумин + IgG + IgA + IgM	10	19,2	5,5
IgG + IgA + IgM	4	7,7	3,7
Общ белтък + IgG + IgA + IgM	3	5,8	3,2
IgG + IgA	2	3,8	2,7
Общ белтък + IgG + IgA	1	1,9	1,9
Общ белтък + IgG + IgM	1	1,9	1,9
IgG + IgM	1	1,9	1,9
IgA + IgM	1	1,9	1,9
Общ брой комбинации	**23**	**44,2**	**6,9**

Корелационната зависимост на увеличения албумин и имуноглобулини е слаба (r – 0,6).

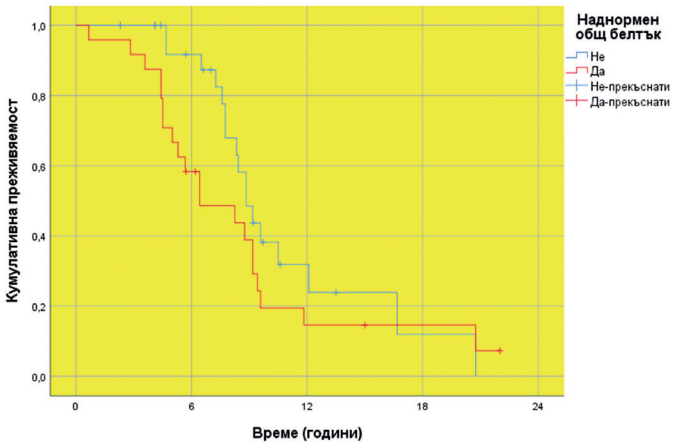
Анализът на преживяемостта на болните в зависимост от хиперпротеинрахията по метода на Каплан-Майер показа сигнификантна разлика според Breslow и Tarone-Ware и не според Log Rank. Въпреки това в алгебричен вид (табл. 60) е налице разлика в средната преживяемост между двете групи болни.

Таблица 60. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според хиперпротеинрахията

Наднормен общ белтък	**Брой**	**Брой екзитуси**	**Средно време* на преживяемост (години)**	**95% доверителен интервал**	
				Долна граница	**Горна граница**
Не	28	17	10,876a	8,579	13,173
Да	24	20	8,662b	6,218	11,106

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$)

На фиг. 46 се вижда, че кривата на кумулативната преживяемост на лицата с хиперпротеинрахия пада значително по-бързо.



Фиг. 46. Преживяемост според фактора хиперпротеинрахия

Влияние на увеличения албумин върху преживяемостта на изследваните пациенти

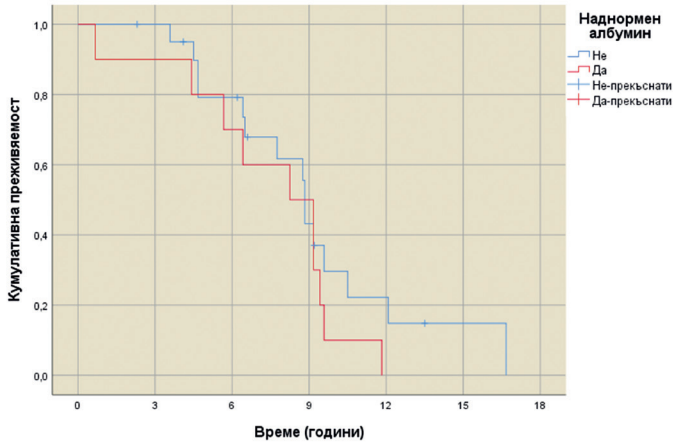
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа несигнификантно по-ниска преживяемост на болните с хипералбуминрахия (табл. 61).

Таблица 61. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според хипералбуминрахията

Наднормен албумин	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	21	15	9,162a	7,244	11,079
Да	10	10	7,460a	5,462	9,458

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$)

На фиг. 47 се вижда, че кривите на кумулативните преживяемости на лицата с нормоалбуминрахия и хипералбуминрахия не се различават значимо.



Фиг. 47. Преживяемост според фактора хипералбуминрахия

Влияние на увеличения IgG върху преживяемостта на изследваните пациенти

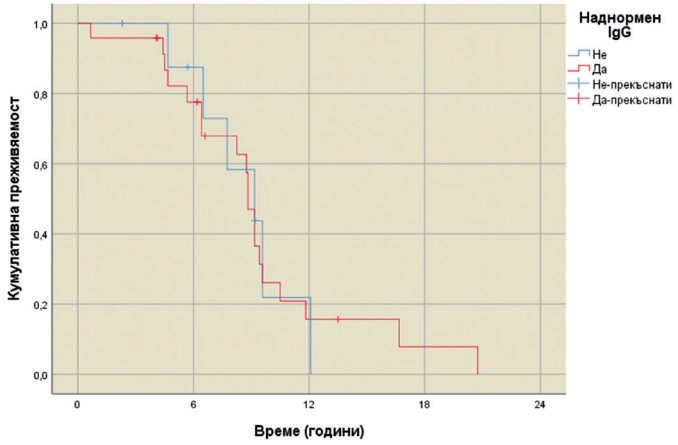
Анализът на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа несигнификантно по-висока преживяемост на лицата с наднормен IgG в цереброспиналната течност спрямо тази с нормален (табл. 62). Тази зависимост е обратна на търсената. Възможно обяснение е голямата разлика в броя на пробите – тези с нормален IgG са на долната граница на статистически изискуемите 8 изследвания.

Таблица 62. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според увеличен IgG в ликвора

Увеличен IgG	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	9	6	8,737a	6,802	10,673
Да	24	19	9,386a	7,255	11,517

* – еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

На фиг. 48 се вижда, че кривите на кумулативните преживяемости на болните с наднормен и нормален IgG в цереброспиналната течност не се различават статистически достоверно.



Фиг. 48. Преживяемост според фактора увеличен IgG в ликвора

Влияние на увеличения IgA върху преживяемостта на изследваните пациенти

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа несигнификантно по-ниска преживяемост на болните с наднормен IgA в цереброспиналната течност спрямо тази на лицата с нормален (табл. 63).

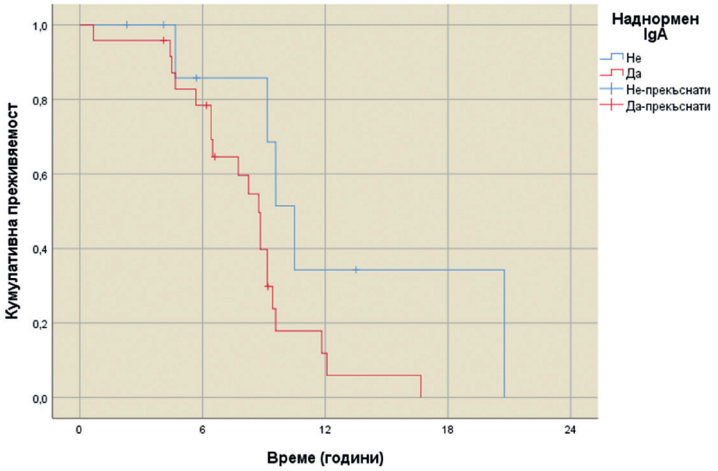
Тук зависимостта съвпада с търсената, независимо от голямата разлика в броя на пробите. Тези с нормален IgA са на долната граница на изискуемия статистически минимум.

На фиг. 49 се вижда, че кривите на кумулативните преживяемости на лицата с увеличен и нормален IgA в ликвора не се различават статистически значимо.

Таблица 63. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според увеличен IgA в ликвора

Увеличен IgA	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	9	5	12,796a	7,488	18,103
Да	24	20	8,328a	6,867	9,788

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$)



Фиг. 49. Преживяемост според фактора увеличен IgA в ликвора

Влияние на увеличения IgM върху преживяемостта на изследваните пациенти

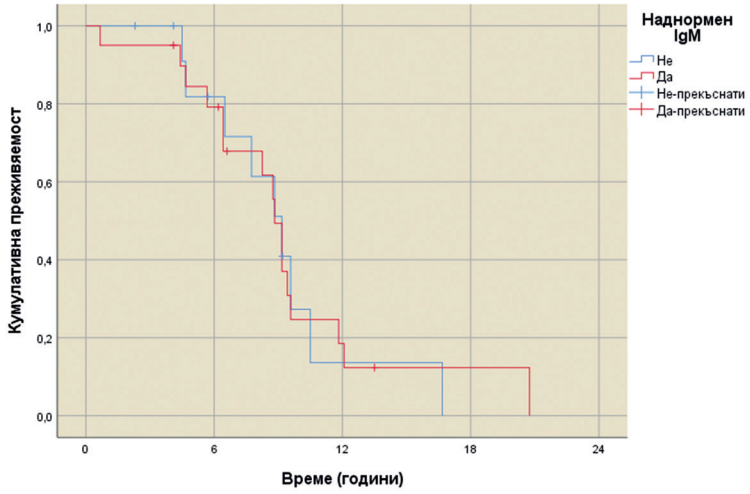
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показа несигнификантно по-висока преживяемост на пациентите с увеличен IgM в ликвора спрямо тази на лицата с нормален (табл. 64). Както при IgG, полученият резултат е обратен на търсената зависимост, независимо от несигнификантната разлика.

Таблица 64. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според наднормен IgM в цереброспиналната течност

Увеличен IgM	Брой	Брой екзитуси	Средно време* на преживяемост (години)	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	13	9	9,143a	6,697	11,590
Да	20	16	9,470a	7,050	11,891

* – еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$)

На фиг. 50 се вижда, че кривите на кумулативните преживяемости на имащите увеличен и нормален IgG в ликвора не се различават статистически достоверно.



Фиг. 50. Преживяемост според фактора увеличен IgM в ликвора

От трите белтъчни компонента: общ белтък, албумин, IgG, IgA, IgM, само при общия белтък, албумина и IgA е налице зависимост с различна статистическа значимост между повишените им ликворни концентрации и намалената преживяемост. За IgG и IgM зависимостта с различна статистическа значимост е обратна: повишените им концентрации са съчетани с по-висока преживяемост. Феноменът е интересен, доколкото двата имуноглобулина имат основно значение в имунните реакции.

За определяне състоянието на КЛБ се използва QAlb и за интратекална синтеза IgG index. При приета "cut off" граница за QAlb под 0,7 е нормален при всички изследвани ликвори. Получените резултати на този етап не показват наличие на интратекална IgG синтеза. Електрофоретично с високочувствителна агарозна електрофореза при визуално отчитане регистрираме нормална картина при 13 от 39, леко увеличени гама-глобулини – при 12, умерено – при 3 и силно увеличени – при 7 изследвани.

Транстиретин

Количествено изследване на транстиретин е проведено при осем болни – при четирима в серума и при други четирима в ликвора. Въпреки че бройката е малка за статистически анализ, прави впечатление, че ликворният транстиретин е в референтни граници, докато серумният е към долната референтна граница. Обяснение трябва да се търси в това, че ликворът е със значително по-малък обем от серума. Електрофоретичното изследване в ликвора при пет болни е с данни за намаление на транстиретина. В серума изследван само при един болен, също е намален.

Обсъждане на резултатите

Изследванията на ликвора при болни с ТТР-ФАП имаха за цел да се потърсят евентуални промени, свързани с възпалителен процес, нарушена кръвно-ликворна бариера и увеличен интратекален синтез на имуноглобулини. За оценка на възпалителен процес са използвани промени в цитологичния състав на ликвора. За оценка

на КЛБ и за оценка на интратекален синтез са използвани различни индекси, приети в световната литература. Анализът на ликвора и серума при различните болни с използваните показатели не дава основание на този етап със сигурност да приемем наличие на възпалителен процес (в ЦНС и лептоменингите) без със сигурност да го изключваме. Основание за това ни дава липсата на левкоцитрахия с неутрофилия и други клетъчни промени. Липсата на клетъчна реакция се споменава и в литературата (Koike H et al., 2012).

Регистрираната хиперпротеинрахия при 27 от 52 изследвания е лека, в единични случаи умерена. Хипералбуминрахия е регистрирана при 10 от 31 изследвания. Добре известно е, че КЛБ е високо рестриктивна и умерено селективна. Ето защо произходът на хипертротеинрахията се търси от плазмата поради увредена бариера. Още по-голямо основание за увреждане на бариерата ни дават хипералбуминрахията и албуминовият индекс. Албуминът в ликвора има само плазмен произход, защото се синтезира само от хепатоцитите. Това се потвърждава с изследваните индекси. Може да се приеме, че КЛБ при болни с ТТР-ФАП е леко до умерено увредена. В потвърждение за това са и данни на някои литературни източници, макар и при мутации, протичащи с лептоменингеална транстиретинова амилоидоза (Nakamura M et al., 2005). Тези автори установяват повишен албуминов концентрационен квотиент Хистопатологично са установени изразени амилоидни отлагания в лептоменингите, съдовете и паренхима на гръбначния и главния мозък, което според авторите е причина за нарушената КЛБ и КМБ. Повишен албуминов индекс се съобщава и от други автори при друга мутация (Pelo E et al., 2002).

За решаване на третия проблем – интратекален синтез на имуногбобулини, анализирахме абсолютните им концентрации в ликвор и серум и са изчислявани индекси за интратекален синтез. Резултатите за индексите са в референтните граници Липсата на олигоклонални фракции, оценени чрез високочувствителна агарозна електрофореза, също изключват наличието на интратекален синтез поне на този етап. Установените увеличения на глобулинови фракции, най-често на гамаглобулините от поликлонален тип се дължат на хиперпротеинрахията.

Изводи

Въз основа на получените резултати могат да се предложат следните изводи:

1. В над половината от изследваните болни се регистрира лека, рядко умерена хиперпротенирахия.

2. При повече от 50% от болните се регистрира хипералбуминрахия.

3. Хиперпротенирахия и хипералбуминрахията при болните с ТТР-ФАП обясняваме с нарушена КЛБ, потвърдено и с увеличените албуминови индекси.

4. На този етап биохимични, имунологични и електрофоретични изследвания не ни дават основание да приемем интратекален синтез на имуногробулини при ТТР-ФАП.

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ БОЛНИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА АМИЛОИДОЗА

Описание

Заболяването е с клинична картина на сетивно-двигателна полиневропатия. Провеждането на ЕМГ изследването за нервна проводимост по сетивни и двигателни влакна на горни и долни крайници е от значение за верифицирането на полиневропатния синдром.

Болните независимо дали са включени, или не в международния THAOS регистър (включването става след подписване на информирано съгласие за участие) и особено тези на лечение с Tafamidis, се изследват по определен протокол, ред, посочен в изискванията към изследването в самия THAOS регистър, а именно:

– Симпатиков кожен отговор (СКО), двустранно от горни и долни крайници, съответно длани и ходила. СКО се изследва преди провеждането на нервната проводимост (при представената група наши болни не е изследван по технически причини);

– сетивни отговори двустранно от n. suralis, n.peroneus superficialis;

– сетивни и двигателни отговори двустранно от n.medianus, n. ulnaris;

– двигателни отговори от n.peroneus, n. tibialis.

При изследването на нервната проводимост (Kimura J, 2001), според изискванията на THAOS (www.thaos), е необходимо:

– при подаване на повече от един електрически стимул, интервалът от време да е > 3,5 s;

– стимулацията на n.peroneus да е на 7 cm от главния електрод, а за останалите двигателни нерви – на 8 cm;

– сетивният отговор от n.medianus да се отвежда от третия пръст;

– стимулацията на n.suralis и n.peroneus superficialis е на разстояние 14 cm от главния електрод;

– за n. peroneus superficialis няма споменато категорично изискване кой клон да се стимулира – латерален или медиален. При изследването на нашите болни е изследван медиалния клон.

Изследването на нервната проводимост е провеждано по стандартна методика. За амплитудата при двигателните и сетивните отговори е взето негативното отклонение от изоелектричната линия. Двигателните влакна на периферните нерви са изследвани ортодромно, сетивните – антидромно. За двигателните и за сетивните отговори от n.peroneus superficialis и n.suralis са ползвани повърхностни електроди, за отвеждане на сетивни отговори от n.medianus и n.ulnaris са ползвани рингови електроди. Изследванията са провеждани с апаратура Medtronic, Keypoint при следните технически условия: чувствителност за двигателни влакна 5 mV/D/5 ms/D, за сетивните 10 uV/D/1 ms/D. Продължителността на стимулацията за двигателни и сетивни влакна е 0,2 ms при честота 1Hz. Стимулациите са подавани за двигателните влакна една по една поотделно, а сетивните – автоматично от апарата. Използвани са изследвания към момента на поставяне на диагнозата, които са най-пълноценни като брой изследвани нерви.

На изследване са подложени всички наши болни на лечение с Tafamidis. Съгласно изискванията на НЗОК, подновяването на протокол за скъпоструващо лечение изисква проследяване на определени изследвания на всеки шест месеца.

Представените данни са за болните към момента на поставяне на диагнозата, когато е налице различен (повече или по-малък) интервал от време между първите оплаквания и момента на поставяне на диагнозата (Приложение 21, стр. 319).

При статистическата обработка на данните умишлено се избягва стриктно сравняване на резултатите с определени референтни норми. За отправна точка се имат предвид по-скоро нулевите стойности, отколкото едни или други референтни граници. Повече внимание е отделено на намерените зависимости между отделните показатели на периферните нерви. Главната причина е приетото разстояние на стимулация, което според приетите в страната стандарти е различно. Това би могло да даде отражение върху получените показатели. От друга страна, в случая се касае за болни, а не за здрави хора. Стойности на показателите в интервала между намерените при болните към момента на диагнозата и тези при здрави хора имат значение при асимптомните носители за преценка дали е налице започнало заболяване, или не. При някои асимптомни носители получените стойности за амплитуда, скорост и дистална латенция са именно в този интервал, в който носителите нямат оплаквания и дори да приемем налична невропатия по електрофизиологични данни, при липса на оплаквания съгласно международно приетите правила лечение не се започва.

Референтните граници за изследваните периферни нерви от наши и световни автори са взети под внимание, като общ ориентир (Ишпекова Б, Миланов И, Христова Л, 2011), доколкото изследваната група се състои само от болни и с различна възраст към момента на изследването. Получените стойности обикновено са или близки, или под получаваните от други автори за двигателните и сетивните нерви (www.wiki.umms.med.umich.edu/display/NEURO/Nerve+Conduction+Study+Normal+Values), (Preston D, Shapio D, 2005). Като най-чист показател се явява дисталната латенция на двигателния n.medianus.

Количественото изражение на получените резултати – амплитуда, скорост, дистална латентност, има значение за оценка на тежестта на периферномервната увреда. Средни, минимални и максимални стойности и ± SD на отделните показатели за отделните нерви към момента на поставяне на диагнозата са дадени в статистическата обработка на данните. Резултатите са представени в техния качествен и количествен характер с възможните взаимовръзки между тях и честота на наблюдаване към момента на поставяне на диагнозата.

Показателите на двигателната и сетивната проводимост зависят от степента/тежестта на увредата, която е в зависимост от:

– времето от началото на първите симптоми до момента на изследването;

– доминиращия клиничен фенотип: по-тежки промени при доминиращ ПНП синдром и ГИ синдром (наслагване на малнутриция), клинично и електрофизиологично по-леки при доминиращ сърдечен фенотип;

– промените в показателите на нервната проводимост не зависят от мутацията.

– електрофизиологичните промени са по типична аксонна увреда на периферните нерви.

– при класическите клинични случаи на полиневропатия по-тежко са засегнати периферните нерви на долните крайници и сетивните влакна.

Единични изключения от това правило са случаите с клинично и електрофизиологично по-тежко засегнати двигателни влакна, при съхранени или леко засегнати сетивни влакна на изследваните нерви.

– възможна е ляво/дясна асиметрия до степен липса на отговор от едната страна, наличен и/или променен двигателен отговор от другата страна, наличен сетивен от едната страна, липсващ от другата страна.

– често е удължено ДЛВ за n.medianus със или без клиника за карпал-тунел синдром, по-рядко ДЛВ е удължено за други нерви (n.peroneus, n.tibialis (12,2 ms), n.ulnaris).

Удълженото дистално латентно време по n.medianus обикновено е два-три пъти, рядко над три пъти от приетата референтна горна граница. Удължената дистална латенция по сетивни и двигателни може да достига стойности както при някои наследствени демиелинизиращи полиневропатии (Ishpekova B et al., 2005), (Търнев И, Гергелчева-Близнакова В, 2005).

– при болен с клиничен фенотип за карпал-тунел синдром без прояви на полиневропатия от долните крайници и в сравнително ранни стадии може да се наблюдават само белези на карпал-тунел, включително и без клинични прояви, при запазени електрофизиологични показатели в краката. В тези случаи обикновено по-тежко са засегнати сетивните влакна, а двигателните – значително по-леко.

Промените, наблюдавани към момента на клиничната диагноза и с прогресията на заболяването, и в зависимост от перифернонервната увреда, независимо от засегнатите нерви, за който и да е нерв (без двигателните медианузи, за които нещата са по-различни), по степен на тежест биха могли да се подредят така:

1. Снижена амплитуда (А), запазена скорост, ДЛВ в норма. Това е най-честата находка при болните и предимно в по-ранните стадии.

2. Амплитудата и скоростта са на съответната долна референтна граница, норма за ДЛВ. Наблюдават се в клинично малко по-напредналите случаи.

3. Намалена А и проводимост (в различна степен според тежестта на увредата), ДЛВ обикновено е в норма, но може да бъде и удължено. Наблюдава се в още по-напредналите случаи.

4. Сравнително рядко може да се срещне от някои от периферните нерви намалена скорост на провеждане, нормална амплитуда (в зависимост от съответната горна референтна граница), нормална дистална латенция.

5. Удължена дистална латенция най-често се среща за двигателните и доста по-рядко за сетивните влакна на n.medianus, в съчетание със или без клинични прояви за това. Видно от приложението, дисталната латенция за двигателен n.medianus обикновено е почти винаги удължена и възможните комбинации с другите показатели са:

– нормална дистална латенция, снижена А, нормална скорост на провеждане. Среща се рядко или не се наблюдава според приетата горна референтна граница за двигателните медианузи.

– нормална дистална латенция, снижена А, намалена скорост на провеждане. Среща се рядко или не се наблюдава според приетата горна референтна граница за двигателните медиануси.

– удължена дистална латенция, нормална амплитуда, снижена скорост на провеждане. Среща се рядко нормална амплитуда при снижена скорост на провеждане и удължена латенция за другите нерви.

– удължена дистална латенция, снижена А, нормална скорост на провеждане. Най-често срещано съчетание.

– удължена дистална латенция, снижена А, намалена скорост на провеждане. Комбинацията от така променените амплитуда и скорост се среща по-често и предполага по-напреднала увреда.

Като правило сетивните отговори на изследваните нерви по-често дават нулеви стойности, в хода на заболяването първо спада амплитудата, след това и скоростта на провеждане. Обратното е рядко. Дисталните латенции на нервите рядко са удължени (освен за двигателните медиануси)

Понякога, въпреки спазването на всички правила в електрофизиологията, обикновено при напредналите случаи може: аплитудата на проксималния отговор да е по-висока от тази на дисталния, амплитудата на проксималния да е над 50% от тази на дисталния, отвеждане на дистален моторен отговор при невъзможност/липса на проксимален.

При клинично по-напреднали случаи се наблюдават разнообразни комбинации:

– най-често смесени от наличие/неотвеждане на сетивни и двигателни отговори от горни и долни крайници;

– липсват сетивни отговори от долни крайници, отвеждат се моторни от долните крайници и сетивни и двигателни от горните;

– не се отвеждат сетивни и двигателни отговори от долните крайници, същите се отвеждат от горните;

– не се отвеждат сетивни отговори от ръцете и краката, отвеждат се двигателни от четирите крайника;

– отвеждат се двигателни отговори от ръцете – двигателни улнариси и медиануси или само улнариси, не се отвеждат сетивни от ръцете и сетивни и двигателни от краката.

В сравнение с всички изследвани нерви на горни и долни крайници, най-устойчив е n.ulnaris и предимно моторните влакна, сетивните в напредналите стадии липсват, но двигателните отговори, макар и със стойности под референтните граници, могат да се получават.

При клинично напреднали случаи на полиневропатия с хипотрофии на мускулатурата на крайниците, тежки проксимални парези и плегия предимно на пръстите и ходилата и спад на тегло, в електрофизиологичното изследване за двигателна нервна проводимост може да се наблюдават:

– двигателният отговор е с ниска амплитуда и се достига при ниски амперажи. Последващо увеличаване на силата на тока/ампеража не води до нарастване на амплитудата.

– двигателен отговор се получава с ниска амплитуда при високите ампераж, най-често над 80 mA или почти 100 mA. Появата на отговор се наблюдава едва след 50 mA. Това трябва да се свързва с намалена възбудимост на двигателните влакна (Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали. www.emgbg.com/indexdetails.php?menu_id=89).

– получаването на двигателен отговор изисква по-висока от 0,2 ms стимулация и по-дълга продължителност на стимулацията.

– изоелектричната линия не е изцяло права, а с леки отклонения. При увеличаване чувствителността на апарата се отчита отговор с изключително ниска амплитуда.

– промяна в конфигурацията на двигателния отговор. Същият е деформиран и с вид, различен от такъв, какъвто трябва да бъде. При опит за получаване на двигателен отговор при болни с хипотрофии на крайниците и редуцирана телесна маса отвеждането му е трудно.

При така описаните промени, сетивни отговори обикновено не се отвеждат.

В случаите с най-тежка увреда на периферните нерви двигателна проводимост липсва. Болните:

– усещат стимулацията, но вълнова форма липсва,

– не усещат стимилуцията,

– иглената ЕМГ е с белези на денервация, което може да бъде наблюдавано при хронични аксонни полиневропатии, вкл. реинервация и намален брой двигателни единици (Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали. www.emgbg.com/indexdetails.php?menu_id=89).

Нямаме данни за SSR при болни с ФАП, но поради аксонния характер на промените, ортостатичната хипотензия и засягането на автономната нервна система се очаква промяна на SSR при болните с TTR-FAP: намалена А, липса на отговор, по-тежко засягане в ходилата. SSR не е променен при хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (Ишпекова Б и съавт., 2003).

Изследването на SSR като рутинна практика има важно значение за разграничаването на аксонните от демиелинизиращите полиневропатии, вкл. при ФАП с удължено ДЛВ (Ишпекова Б и съавт., 2003).

При отделни болни след определен интервал от време може да се получи двигателен отговор с много ниска амплитуда от нерви, при които с изследването пет месеца по-рано отговор не е бил получен. Ако няма техническа причина за това, то обяснение може да бъде лечението с Tafamidis.

Клиничен контингент

Изследваният клиничен контингент обхваща 45 души, от които 24 (53,3%) мъже и 21 (46,7%) жени (фиг. 51). Средната възраст на заболяването е 54,69 ± 10,47 години в интервала между 31 и 77 години. При мъжете тази средна възраст е 53,55 ± 11,04 години, а при жените – 55,99 ± 9,88 години.

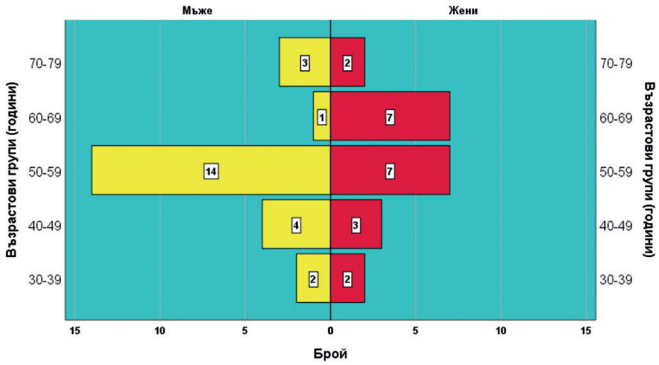
На фиг. 52 е представено честотното разпределение на болните по пол и възраст на началото на заболяването. От фигурата става ясно, че:

● С най-голяма численост (14) при мъжете е възрастова група 50-59 години, следвана от групата 40-49 години с 4, а най-малко (1) – групата 60-69 години;

● При жените с най-голяма численост (по 7) са възрастови групи 50-59 и 60-69 години, следвани от възрастова група 40-49 с 3. Най-малко (по 2) са от възрастови групи 30-39 и 70-79 години.



Фиг. 51. Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



Фиг. 52. Разпределение на изследвания контингент по пол и възраст на начало на заболяването

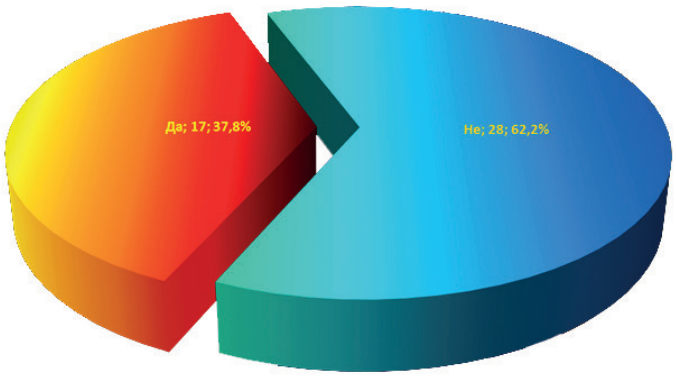
Резултати

От фиг. 53 става ясно, че наличие на клинични прояви на карпал-тунел синдром преди диагнозата или към момента на диагнозата има при 17 (37,8%) от участниците в проучването.

На табл. 65 се вижда, че по отношение на клиничен фенотип:

● С най-голяма честота (28,9%) са пациентите с периферна нервна система/полиневропатен синдром, следвани от карпал-тунел синдром с 26,7%;

● Повечето от останалите клинични фенотипове са с единична честота (с изключение на сърдечно-съдова система с 8, или 17,8%.



Фиг. 53. Честотно разпределение на участниците в проучването по наличие на клинични прояви на карпал-тунел синдром преди диагнозата или към момента на диагнозата

Таблица 65. Честотно разпределение на изследвания контингент по клиничен фенотип

Клиничен фенотип	**Брой**	**%**	**Sp**
Периферна нервна система/полиневропатен синдром	13	28,9	6,8
Карпал-тунел синдром	12	26,7	6,6
Сърдечно-съдова система	8	17,8	5,7
Оплаквания от долен стомашно-чревен път – запек	2	4,4	3,1
Оплаквания от долен стомашно-чревен път – диария	1	2,2	2,2
Периферна нервна система и сърце	2	4,4	3,1
Полиневропатия с диария	1	2,2	2,2
Полиневропатия със спад на тегло	1	2,2	2,2
Сърдечно-съдови и запек	1	2,2	2,2
Болка в епигастриума и сърдечно-съдови	1	2,2	2,2
Симптоми от горен ги път със загуба на тегло	2	4,4	3,1
Запек със спад на тегло	1	2,2	2,2
Общо	**45**	**100,0**	

Сравнителният анализ (dex-sin) на измерените показатели при двигателните нерви показа, че (табл. 66):

● Сигнификантна разлика има само при нервите n.medianus motor (DL, V) и n.ulnaris motor (A);

● Дясната страна има значимо по-висока средна стойност при DL, а лявата – при V и A.

Сравнителният анализ (dex-sin) на измерените показатели при сензорните нерви показа, че (табл. 67):

● Сигнификантна разлика има само при нерв n.peroneus superficialis sensory (V);

● Лявата страна има значимо по-висока средна стойност.

Таблица 66. Сравнителен анализ на измерените показатели на двигателните нерви (dex-sin)

Нерв	Показател	n	dex				sin				P
			$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus motor	DL (ms)	45	5,73	2,43	0	13,50	5,16	1,80	0	10,70	**0,012**
	A (mV)	45	3,05	2,52	0	10,40	2,93	2,01	0	8,80	0,640
	V (m/s)	45	44,36	13,05	0	63,20	47,99	14,17	0	77,90	**0,037**
n.ulnaris motor	DL (ms)	45	3,39	0,87	0	6,60	3,20	0,84	0	4,40	0,524
	A (mV)	45	4,71	2,17	0	9,40	5,08	2,26	0	9,10	0,053
	V (m/s)	45	53,24	14,25	0	76,90	54,13	13,39	0	67,90	0,254
n.tibialis motor	DL (ms)	45	4,47	2,49	0	9,20	4,48	2,64	0	10,60	0,428
	A (mV)	45	3,64	4,47	0	15,70	3,63	4,79	0	17,50	0,689
	V (m/s)	45	36,63	18,48	0	72,00	34,18	18,88	0	66,60	0,312
n.peroneus motor	DL (ms)	45	3,44	2,47	0	7,90	3,83	2,57	0	9,00	0,245
	A (mV)	45	1,77	2,45	0	9,40	1,55	1,97	0	7,90	0,255
	V (m/s)	45	29,63	19,75	0	52,90	32,62	19,92	0	62,10	0,390

Таблица 67. Сравнителен анализ на измерените показатели на сензорните нерви (dex-sin)

Нерв	Показател	n	dex				sin				P
			$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus sensory	PL (ms)	45	1,55	1,83	0	5,00	1,91	1,90	0	5,70	0,223
	A (uV)	45	2,87	6,10	0	37,00	3,57	6,34	0	37,00	0,124
	V (m/s)	45	19,81	23,21	0	61,60	23,00	22,67	0	59,60	0,569
n.ulnaris sensory	PL (ms)	45	2,29	1,00	0	4,70	2,36	1,15	0	5,00	0,595
	A (uV)	45	5,82	6,69	0	26,00	7,11	7,75	0	36,00	0,282
	V (m/s)	45	45,65	18,26	0	73,20	42,21	19,29	0	69,80	0,090
n.peroneus superficialis sensory	PL (ms)	45	1,77	2,00	0	7,50	1,62	1,58	0	4,00	0,274
	A (uV)	45	3,83	5,49	0	25,00	4,85	7,64	0	37,00	0,741
	V (m/s)	45	20,50	22,28	0	60,90	25,28	24,69	0	72,90	**0,048**
n.suralis sensory	PL (ms)	45	1,84	1,55	0	4,10	1,73	1,63	0	4,60	0,769
	A (uV)	45	4,74	6,23	0	24,00	4,53	5,86	0	23,00	0,792
	V (m/s)	45	27,94	23,56	0	56,00	25,67	23,88	0	58,30	0,144

Тъй като получените резултати от табл. 66 и 67 показват по-големи изменения на показателите на моторните и сензорните нерви вляво, същите бяха използвани за оценка динамиката на измененията.

Сравнителният анализ на показателя DL (ms) при двигателните нерви показа, че (табл. 68):

● Сигнификантно по-голяма средна стойност (динамика) се наблюдава при нерв n.medianus motor спрямо n.ulnaris motor и n.peroneus motor, но не и спрямо от n.tibialis motor, която е със значимо по-голяма средна стойност от тази на n.ulnaris motor, но не и от тази на n.peroneus motor;

● Най-малка е динамиката при n.ulnaris motor и n.peroneus motor, които не се различават статистически по този показател.

Сравнителният анализ на показателя A (mV) при двигателните нерви показа, че (табл. 69):

● Сигнификантно най-малка средна стойност (най-голяма динамика) се наблюдава при n.peroneus motor, следвана от n.medianus motor и n.tibialis motor, които не се различават статистически по този показател;

● Статистически достоверно най-малка е динамиката при n.ulnaris motor.

Сравнителният анализ на показателя V (m/s) при двигателните нерви показа, че (табл. 70):

● Сигнификантно най-малка средна стойност (най-голяма динамика) се наблюдава при n.peroneus motor и n.tibialis motor, които не се различават значимо по този показател;

● Статистически достоверно най-малка е динамиката при n.ulnaris motor.

Сравнителният анализ на показателя PL (ms) при сензорните нерви показа, че (табл. 71) сигнификантно по-голяма средна стойност (и динамика) се наблюдава при нервите n.medianus sensory и n.ulnaris sensory спрямо n.peroneus superficialis sensory, който е с по-малка динамика спрямо тях, но не и спрямо n.suralis sensory, който заема междинно положение.

Сравнителният анализ на показателите A (uV) и V (m/s) при сензорните нерви показа, че (табл. 72 и 73) статистически значимо по-голяма средна стойност (най-малка динамика) се наблюдава при n.ulnaris sensory спрямо останалите три нерва, които не се различават статистически по този показател.

Таблица 68. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя DL (ms) на моторните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus motor	45	5,16a	2,43
n.ulnaris motor	45	3,20b	0,87
n.tibialis motor	45	4,48ac	2,49
n.peroneus motor	45	3,83bc	2,47

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 69. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя A (mV) на моторните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus motor	45	2,93a	2,52
n.ulnaris motor	45	5,08b	2,17
n.tibialis motor	45	3,63a	4,47
n.peroneus motor	45	1,55c	2,45

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 70. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя V (m/s) на моторните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus motor	45	47,99a	13,05
n.ulnaris motor	45	54,13b	14,25
n.tibialis motor	45	34,18c	18,48
n.peroneus motor	45	32,62c	19,75

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 71. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя PL (ms) на сензорните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus sensory	45	1,91a	1,90
n.ulnaris sensory	45	2,36a	1,15
n.peroneus superficialis sensory	45	1,62bc	1,58
n.suralis sensory	45	1,73ac	1,63

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 72. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя A (uV) на сензорните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus sensory	45	3,57a	6,34
n.ulnaris sensory	45	7,11b	7,75
n.peroneus superficialis sensory	45	4,85a	7,64
n.suralis sensory	45	4,53a	5,86

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 73. Сравнителен анализ на динамиката на измененията при показателя V (m/s) на сензорните нерви

Нерв	n	sin	
		$\overline{X}$	SD
n.medianus sensory	45	23,00a	22,67
n.ulnaris sensory	45	42,21b	19,29
n.peroneus superficialis sensory	45	25,28a	24,69
n.suralis sensory	45	25,67a	23,88

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Проведеният сравнителен анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването според клиничния фенотип показа липса на статистически достоверна разлика между трите изследвани групи, независимо че в алгебричен план най-висока средна стойност имат участниците в проучването с клиничен фенотип карпал-тунел синдром (табл. 74).

Таблица 74. Сравнителен анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването според клиничния фенотип

Клиничен фенотип	**n**	$\overline{X}$	**SD**
Полиневропатен синдром	13	3,75a	3,19
Карпал-тунел синдром	12	5,85a	8,10
Други	20	2,84a	2,74

* еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Корелационният анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването и измерените стойности на показателите на двигателните нерви показа, че (табл. 75):

- Умерена по сила и обратнопропорционална корелация се установява между времето от началото на заболяването до датата на изследването и показателите V (m/s) при следните нерви – medianus sin, ulnaris dex, ulnaris sin, peroneus dex, peroneus sin;
- Умерена по сила и обратнопропорционална корелация се установява между времето от началото на заболяването до датата на изследването и показателя A (mV) при следните нерви – peroneus dex, peroneus sin, както и при показателя DL (ms) на n.peroneus sin.

Корелационният анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването и измерените стойности на показателите на сензорните нерви показа, че (табл. 76):

- Умерена по сила и обратнопропорционална корелация се установява между времето от началото на заболяването до датата на изследването и показателите A (u/V) при следните нерви – medianus sin, ulnaris sin, peroneus superficialis sin, suralis dex, suralis sin;
- Слаба и обратнопропорционална корелация се установява между времето от началото на заболяването до датата на изследването и показателя PL (ms) при suralis sin;
- Умерена по сила и обратнопропорционална корелация се установява между времето от началото на заболяването до датата на изследването и показателя V (m/s) при suralis sin и peroneus sin.

Таблица 75. Корелационен анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването и измерените стойности на показатели на двигателните нерви

Показатели на двигателните нерви	Време от началото на заболяването до датата на изследването
n.medianus dex DL	0,008
n.medianus dex A	-0,216
n.medianus dex V	-0,217
n.medianus sin DL	-0,021
n.medianus sin A	-0,272
n.medianus sin V	-0,302*
n.ulnaris dex DL	-0,025
n.ulnaris dex A	-0,158
n.ulnaris dex V	-0,392**
n.ulnaris sin DL	0,049
n.ulnaris sin A	-0,240
n.ulnaris sin V	-0,420**
n.tibialis dex DL	-0,192
n.tibialis dex A	-0,268
n.tibialis dex V	-0,213
n.tibialis sin DL	-0,152
n.tibialis sin A	-0,248
n.tibialis sin V	-0,117
n.peroneus dex DL	-0,236
n.peroneus dex A	-0,337*
n.peroneus dex V	-0,355*
n.peroneus sin DL	-0,400**
n.peroneus sin A	-0,320*
n.peroneus sin V	-0,340*

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

Обобщение

Обратнопорционалната корелация при показателите A и V показва, че по-дългото време от началото на заболяването до датата на изследването е свързано с по-ниски стойности на тези показатели, т.е. с по-голяма динамика. Изключение прави единствено обратнопропорционалната корелация при показателя PL на suralis sin, но тя е с много ниска стойност.

На табл. 77 и 78 се вижда, че при моторните нерви:

● Няма сигнификантна разлика между двата пола по средните стойности на всички изследвани показатели при разглежданите нерви вдясно и вляво;

● По отношение на минималните стойности прави впечатление, че при жените навсякъде са нули, докато при мъжете има 5 изключения – показатели DL и A на n.ulnaris motor dex, и DL, A и V при n.medianus motor sin.

От табл. 79 и 80 става ясно, че при сензорните нерви:

● Статистически значима разлика между двата пола по средните аритметични се установява при n.ulnaris sensory dex (показател PL има по-висока средна стойност при мъжете) и n.ulnaris sensory sin – различието е с гранично сигнификантен характер ($p < 0,1$), като при PL по-висока средна стойност имат мъжете, а при A – жените. В алгебричен план разликата между средните стойности на показателя A е голяма – около 5,5 uV;

● Минималните стойности навсякъде са нули.

Таблица 76. Корелационен анализ на времето от началото на заболяването (първите симптоми) до датата на изследването и измерените стойности на показатели на сензорните нерви

Показатели на сензорните нерви	Време от началото на заболяването до датата на изследването
n.medianus dex PL	-0,238
n.medianus dex A	-0,261
n.medianus dex V	-0,227
n.medianus sin PL	-0,224
n.medianus sin A	-0,312*
n.medianus sin V	-0,160
n.ulnaris dex PL	-0,167
n.ulnaris dex A	-0,244
n.ulnaris dex V	-0,199
n.ulnaris sin PL	-0,126
n.ulnaris sin A	-0,349*
n.ulnaris sin V	-0,246
n.peroneus superficialis dex PL	0,071
n.peroneus superficialis dex A	0,046
n.peroneus superficialis dex V	0,008
n.peroneus superficialis sin PL	-0,157
n.peroneus superficialis sin A	-0,335*
n.peroneus superficialis sin V	-0,194
n.suralis dex PL	-0,209
n.suralis dex A	-0,308*
n.suralis dex V	-0,371*
n.suralis sin PL	-0,296*
n.suralis sin A	-0,326*
n.suralis sin V	-0,375*

* – $p < 0,05$

Таблица 77. Сравнителен анализ на двата пола по измерените показатели на двигателните нерви (dex)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)				Жени (n = 21)				P
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus motor	DL (ms)	5,70	2,17	0	13,20	5,78	2,75	0	13,50	0,776
	A (mV)	3,16	2,67	0	10,40	2,91	2,39	0	8,50	0,699
	V (m/s)	44,93	11,73	0	59,70	43,69	14,75	0	63,20	0,768
n.ulnaris motor	DL (ms)	3,54	0,76	2,90	6,60	3,21	0,97	0	4,50	0,431
	A (mV)	4,78	2,21	0,40	9,40	4,63	2,17	0	7,90	0,824
	V (m/s)	53,12	13,95	0	76,90	53,39	14,92	0	72,80	0,495
n.tibialis motor	DL (ms)	4,26	2,22	0	7,90	4,72	2,80	0	9,20	0,458
	A (mV)	3,74	4,55	0	15,70	3,54	4,49	0	13,30	0,775
	V (m/s)	37,13	18,37	0	72,00	36,06	19,04	0	56,20	0,523
n.peroneus motor	DL (ms)	3,11	2,50	0	7,90	3,80	2,45	0	6,60	0,259
	A (mV)	1,96	2,84	0	9,40	1,55	1,97	0	5,90	0,890
	V (m/s)	27,31	20,12	0	49,00	32,28	19,45	0	52,90	0,388

Таблица 78. Сравнителен анализ на двата пола по измерените показатели на двигателните нерви (sin)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)				Жени (n = 21)				P
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus motor	DL (ms)	5,43	1,27	4,00	10,30	4,86	2,26	0	10,70	0,333
	A (mV)	3,05	1,99	0,30	7,20	2,80	2,07	0	8,80	0,750
	V (m/s)	49,99	9,28	21,70	63,40	45,71	18,24	0	77,90	0,306
n.ulnaris motor	DL (ms)	3,31	0,84	0	4,40	3,07	0,84	0	4,10	0,107
	A (mV)	4,92	2,30	0	9,10	5,27	2,27	0	8,80	0,615
	V (m/s)	53,28	12,98	0	67,10	55,11	14,10	0	67,90	0,260
n.tibialis motor	DL (ms)	4,08	2,35	0	7,70	4,94	2,93	0	10,60	0,153
	A (mV)	4,12	5,23	0	17,50	3,06	4,29	0	13,80	0,515
	V (m/s)	34,73	19,70	0	66,60	33,56	18,36	0	57,70	0,715
n.peroneus motor	DL (ms)	3,48	2,80	0	8,50	4,22	2,28	0	9,00	0,456
	A (mV)	1,55	2,31	0	7,90	1,54	1,54	0	4,80	0,297
	V (m/s)	28,27	21,17	0	58,20	37,59	17,56	0	62,10	0,122

Таблица 79. Сравнителен анализ на измерените показатели на сензорните нерви (dex)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)				Жени (n = 21)				P
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus sensory	PL (ms)	1,86	1,96	0	5,00	1,20	1,65	0	4,70	0,211
	A (uV)	2,37	3,35	0	10,00	3,44	8,26	0	37,00	0,617
	V (m/s)	21,05	21,99	0	51,60	18,40	25,00	0	61,60	0,822
n.ulnaris sensory	PL (ms)	2,60	1,04	0	4,70	1,94	0,85	0	2,90	**0,001**
	A (uV)	4,99	5,06	0	19,00	6,78	8,20	0	26,00	0,936
	V (m/s)	45,30	16,89	0	64,30	46,04	20,13	0	73,20	0,466
n.peroneus superficialis sensory	PL (ms)	1,72	2,02	0	5,50	1,83	2,03	0	7,50	0,883
	A (uV)	2,87	3,83	0	12,00	4,92	6,86	0	25,00	0,399
	V (m/s)	18,22	21,32	0	60,90	23,10	23,58	0	55,70	0,316
n.suralis sensory	PL (ms)	1,68	1,61	0	4,00	2,01	1,51	0	4,10	0,672
	A (uV)	4,41	6,09	0	21,00	5,12	6,52	0	24,00	0,525
	V (m/s)	24,81	23,71	0	56,00	31,51	23,45	0	56,00	0,290

Таблица 80. Сравнителен анализ на измерените показатели на сензорните нерви (sin)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)				Жени (n = 21)				P
		$\overline{X}$	SD	Min	Max	$\overline{X}$	SD	Min	Max	
n.medianus sensory	PL (ms)	1,73	1,98	0	5,70	2,13	1,82	0	5,00	0,573
	A (uV)	2,45	3,81	0	14,00	4,85	8,28	0	37,00	0,208
	V (m/s)	19,12	21,95	0	56,10	27,45	23,20	0	59,60	0,203
n.ulnaris sensory	PL (ms)	2,45	1,08	0	4,20	2,26	1,25	0	5,00	**0,071**
	A (uV)	4,54	4,33	0	18,00	10,05	9,67	0	36,00	**0,054**
	V (m/s)	42,63	18,96	0	69,80	41,73	20,12	0	62,50	0,724
n.peroneus superficialis sensory	PL (ms)	1,67	1,61	0	4,00	1,57	1,57	0	3,70	0,674
	A (uV)	5,95	9,55	0	37,00	3,58	4,50	0	13,00	0,666
	V (m/s)	25,48	24,97	0	72,90	25,04	24,97	0	58,30	0,838
n.suralis sensory	PL (ms)	1,88	1,67	0	4,30	1,57	1,60	0	4,60	0,289
	A (uV)	4,38	5,57	0	23,00	4,71	6,32	0	19,00	0,962
	V (m/s)	26,03	23,09	0	58,30	25,26	25,33	0	56,00	0,730

От показаните резултати на табл. 81-84 се вижда, че по отношение на броя и процента на измерените нулеви стойности:

● Няма сигнификантна разлика между двата пола по всички изследвани показатели при разглежданите нерви вдясно и вляво;

● Броят и процентът на измерените нулеви стойности е значително по-голям при сензорните нерви; по-лесна ранимост на сетивните нерви;

● Най-малки относителни дялове на пациенти с нулеви стойности се наблюдават при n.ulnaris motor и n.ulnaris sensory вдясно и вляво.

Таблица 81. Сравнителен анализ на двата пола по измерените нулеви стойности на показателите на двигателните нерви (dex)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)		Жени (n = 21)		P
		Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	
n.medianus motor	DL (ms)	1	4,2	1	4,8	1,000
	A (mV)	1	4,2	1	4,8	1,000
	V (m/s)	1	4,2	1	5,0	1,000
n.ulnaris motor	DL (ms)	0	0,0	1	4,8	0,467
	A (mV)	0	0,0	1	4,8	0,467
	V (m/s)	1	4,2	1	4,8	1,000
n.tibialis motor	DL (ms)	4	16,7	4	19,0	1,000
	A (mV)	4	16,7	4	19,0	1,000
	V (m/s)	4	16,7	4	19,0	1,000
n.peroneus motor	DL (ms)	8	33,3	5	23,8	0,528
	A (mV)	8	33,3	5	23,8	0,528
	V (m/s)	8	33,3	5	23,8	0,528

Таблица 82. Сравнителен анализ на двата пола по измерените нулеви стойности на показателите на двигателните нерви (sin)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)		Жени (n = 21)		P
		Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	
n.medianus motor	DL (ms)	0	0,0	2	9,5	0,212
	A (mV)	0	0,0	2	9,5	0,212
	V (m/s)	0	0,0	2	9,5	0,212
n.ulnaris motor	DL (ms)	1	4,2	1	4,8	1,000
	A (mV)	1	4,2	1	4,8	1,000
	V (m/s)	1	4,2	1	4,8	1,000
n.tibialis motor	DL (ms)	5	20,8	4	19,0	1,000
	A (mV)	5	20,8	4	19,0	1,000
	V (m/s)	5	20,8	4	19,0	1,000
n.peroneus motor	DL (ms)	8	33,3	3	14,3	0,177
	A (mV)	8	33,3	3	14,3	0,177
	V (m/s)	8	33,3	3	14,3	0,177

Таблица 83. Сравнителен анализ на измерените нулеви стойности на показателите на сензорните нерви (dex)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)		Жени (n = 21)		P
		Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	
n.medianus sensory	PL (ms)	12	50,0	13	61,9	0,550
	A (uV)	12	50,0	13	61,9	0,550
	V (m/s)	12	50,0	13	61,9	0,550
n.ulnaris sensory	PL (ms)	2	8,3	3	14,3	0,652
	A (uV)	2	8,3	3	14,3	0,652
	V (m/s)	2	8,3	3	14,3	0,652
n.peroneus superficialis sensory	PL (ms)	13	54,2	10	47,6	0,768
	A (uV)	13	54,2	10	47,6	0,768
	V (m/s)	13	54,2	10	47,6	0,768
n.suralis sensory	PL (ms)	11	45,8	7	33,3	0,543
	A (uV)	11	45,8	7	33,3	0,543
	V (m/s)	11	45,8	7	33,3	0,543

Таблица 84. Сравнителен анализ на измерените нулеви стойности на показателите на сензорните нерви (sin)

Нерв	Показател	Мъже (n = 24)		Жени (n = 21)		P
		Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	Брой нулеви стойности	% нулеви стойности	
n.medianus sensory	PL (ms)	13	54,2	8	38,1	0,373
	A (uV)	14	58,3	8	38,1	0,236
	V (m/s)	13	54,2	8	38,1	0,373
n.ulnaris sensory	PL (ms)	3	12,5	3	14,3	1,000
	A (uV)	3	12,5	3	14,3	1,000
	V (m/s)	3	12,5	3	14,3	1,000
n.peroneus superficialis sensory	PL (ms)	11	45,8	10	47,6	1,000
	A (uV)	11	45,8	10	47,6	1,000
	V (m/s)	11	45,8	10	47,6	1,000
n.suralis sensory	PL (ms)	10	41,7	10	47,6	0,769
	A (uV)	10	41,7	10	47,6	0,769
	V (m/s)	10	41,7	10	47,6	0,769

Заключение

Изследването на нервната проводимост при представените дотук периферни нерви разкрива данни за типична аксонна полиневропатия (намалена А, скорост или и двете) с елементи на демиелинизация (удължена дистална латентност), изключително за medianus двустранно, много рядко за някои от другите изследвани нерви. Тази особеност е причината лекари електрофизиолози да описват при болните преди тяхното точно клинично и ДНК диагностициране смесена аксонно-демиелинизира-

ща полиневропатия (данни от българския регистър на болните), по-рядко демиелинизиращо-аксонна полиневропатия. В хода на заболяването се влошават параметрите на нервната проводимост, отчитано и от други автори (Kodaira M et al., 2011), като по-лесно раними са сетивните влакна. Това обяснява високия процент нулеви стойности (неотвеждане на отговор от тях) към момента на диагнозата. Оттук и становището според горните автори, че за отчитане прогресията на невропатията при транстиретиновата амилоидна полиневропатия като най-чувствителен параметър се приема моторният потенциал.

За двигателните влакна по n.medianus (китка – m.abductor pollicis brevis) се приема горна граница 4,2 ms, макар че има становища за горна граница 4,5 ms. Според по-нови данни при здрави лица дисталната латенция не трябва да бъде над 3,7 ms ± 0,3 ms (Ишпекова Б, 2014). В случай, че за двата n.medianus се приеме „cut off" за дисталната латенция ≥ 4,5 ms, то тя е удължена в 73,3% (66 случая), в 26,7% (20 случая) е до 4,5 ms, 4 случая са с 0,0 ms. При „cut of" ≥ 4,2 ms над 82% от стойностите са над тази граница. Това превръща удължената дистална моторна латенция по медианусите в „най-чист" показател. За разлика от нея дисталната латенция на n.ulnaris се задържа в ниски стойности. Комбинацията на удължената дистална моторна латенция на медианусите с аксонни белези на полиневропатията се подчертава в литературата (Luigetti M et al. 2013) и нашите болни имат същата зависимост. Възможното обяснение е нарушаването на миелиновата обвивка от амилоида, свързано със сегментна демиелинизация (Plante-Bordeneuve V et al., 2007).

Болните с първична и вторична амилоидоза терапевтично не са обект на неврологията, но единични болни са попадали и са изследвани клинично и електрофизиологично. Като предварителни данни както клинично, така и електрофизиологично полиневропатията не е толкова тежко изразена, както при наследствената транстиретинова.

Изводи

Въпреки налични някои леко изразени особености, промените като цяло не са достатъчно специфични за самостоятелна диагноза. Те могат да насочат мисленето към ФАП. За правилна диагноза се изискват допълнителни клинични и инструментални данни за засягане на други органи и системи, основни за диагнозата (ЕКГ, ехокардиография), фамилна анамнеза, район за произход /географска област, положителна фамилност, сходна/еднотипна клинична картина/оплаквания в засегнатия родител или други близки родственици, сходна/еднаква начална възраст на оплакванията със или без антиципация и други.

ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ НОСИТЕЛИ

Представени са отделни болни с положителен ДНК резултат в рамките на ДНК скрининговата програма. Клиничната симптоматика – субективна и обективна, е изключително бедна към момента на приемане на решението за започнало заболяване. Изследванията на нервната проводимост обаче дадоха данни за променени показатели на изследваните периферни нерви, което натежа в полза на провеждане на биопсия и/или направо започване на лечение.

Случаи

Мъж (ГАБ), изследване № 32, мутация Ser77Phe. Начало на 50,6 години, с болезнено изтръпване на дланите и пръстите, отдадено на коренчева увреда. Време от началото до диагностицирането – една година. Обективно без двигателни и сетивни нарушения. Към момента на диагнозата ехокардиографията е с данни за симетрична хипертрофия на лява камера, нарушена релаксация на лява камера, запазена систолна функция, включително лонгитудинална. Налична в анамнезата артериална хипертония би могла да обуслови промените в сърцето. Нервната проводимост бе с удължени латенции от двата двигателни медиануса и за десен сетивен с намалена скорост, снижена А за десен сетивен n.ulnaris. Биопсията на букалната лигавица с оцветяване Конго червено доказа огнищно отлагане на амилоид.

Мъж (БСБ), изследване № 31, мутация Ser77Phe. Начало на 57,4 години. Време от началото до клиничното диагностициране – 0,8 година. Обективно без данни за полиневропатен синдром. Ехокардиографията към момента на диагнозата е с данни за запазена систолна и диастолна функция. Няма данни за сърдечно амилоидно засягане. Нервната проводимост е била с данни за ниска А на десен двигателен n.medianus, ляв двигателен n.ulnaris, десен и ляв n.peroneus. Биопсията на букалната лигавица с оцветяване Конго червено доказа огнищно отлагане на амилоид.

Жена (ЦКТ), мутация Glu89Gln. Начало на 53,8 години. Време от началото до клиничното диагностициране – 0,3 години. Към момента на диагнозата ехокардиографски запазена ЛК функция. Без данни за ЛК хипертрофия. Обективно с анамнестични данни за двустранен карпал-тунел синдром. Нервната проводимост към момента на диагнозата е била със снижени амплитуди на двата двигателни медиануса, ляв n.peroneus, намалена скорост по десен сетивен n.medianus (извън приложение № 21). Приложеното изследване 1,4 година след началото на изследването има същия резултат. Биопсията на букалната лигавица с оцветяване Конго червено доказа сегментно отлагане на амилоид в стени на малките съдове.

Мъж (БХД), изследване № 23 от списъка с проведените изследвания, мутация Glu89Gln. Начало на 43,9 години. Време от първите симптоми до точната диагноза в рамките на един месец. Към датата на диагнозата ехокардиографски са налице симетрична ЛК хипертрофия. Диастолна дисфункция. Запазена ФИ. Намален глобален лонгитудинален стрейн с образ, както при сърдечна амилоидоза. Обструкция в изходния тракт на ЛК. Без субективни оплаквания и без клинични данни за полиневропатен синдром. От изследването за нервна проводимост без сетивни отговори от двата медиануса и десния n.peroneus superficialis, леко над горната граница удължени дистални латенции от моторните влакна на двата медиануса.

Мъж (ЕХС), мутация Glu89Gln. Клинично асимптомен носител до началото на октомври 2017 г., когато в началото непостоянно, а след месец и постоянно се явили изтръпвания на длани и пръсти, болезнени нощем. Същите с клинична характеристика на двустранен карпал-тунел синдром. Медикаментозно трудно повлияващи се от лечение с 3 табл. x 75 mg Brieca. Обективно ахилова арефлексия, норморефлексия за останалите, без дистална хипестезия за болка и допир в четирите крайника. Граничен вибрационен усет в краката – 5/8. Ехокардиографски два месеца след началото на оплакванията без данни за сърдечно амилоидно засягане. Изследването за нервна проводимост е с гранични стойности за амплитудите и дисталните латенции за двата медиануса. Следва нов преглед и изследване за нервна проводимост и преценка за биопсия на букална лигавица или по-удачно предвид неповлияването от Brieca – операция за карпал-тунел синдром с биопсия на отстранения материал за амилоид (извън приложение № 21).

ВАЖНИ НАСОКИ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНАТА ДИАГНОЗА ТРАНСТИРЕТИНОВА НАСЛЕДСТВЕНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

За бързата и точна диагностика при болните с ТТР-ФАП има няколко основни положения:

1. Системен характер на заболяването. Никога заболяването не се ограничава до засягането само на една функционална система. В рамките на времето от първите симптоми до момента на диагнозата винаги има белези на засягане на поне още една

функционална система. Това най-често са периферните нерви и сърцето. При начало с полиневропатия винаги има засягане ехокардиографски и на сърдечния мускул и обратното: с начало със сърдечен фенотип винаги има засягане и на периферните нерви или само на медианусите под формата на карпал-тунел синдром, със или без клинични оплаквания.

2. Подчертана фамилност. Винаги при целенасочено разпитване се установява родител, с ако не еднотипни, то с много сходни клинични прояви и оплаквания. Началото често е в сходна възраст, преживяемостта е със сходна продължителност за заболяването при характерната мутация. В определени случаи това е в сила и за по-далечни родственици.

3. Произход от някоя от ендемичните области. Болните или родственикът, предал мутацията, винаги произхождат от някой от районите, характерни за дадена мутация. Често в практиката се случва да може да се отгатне мутацията при заболелия пациент, като се узнае районът на произход.

4. Клиничната симптоматика е в зависимост от клиничната хетерогенност на заболяването и времевия интервал от първите прояви до момента на диагнозата.

5. Данните за карпал-тунел синдром клинично и електрофизиологично с ехокардиографски белези за рестриктивна кардиомиопатия, особено при положителна фамилност и район на произход, насочват към заболяването.

6. Болен с неясна постпрандиална диария, с ехокардиографски данни за рестриктивна кардиомиопатия, особено с положителна фамилност и район на произход е по-вероятно да има заболяването, отколкото да има две отделни различни заболявания.

7. Болен с повишен ликворен белтък със или без промени в ликворната електрофореза (леко, умерено или силно повишени IgG), с ехокардиографски данни за рестриктивна кардиомиопатия, особено с положителна фамилност и ендемичен район на произход е по-вероятно да има заболяването, отколкото да има две отделни различни заболявания.

8. Транстиретиновата амилоидна полиневропатия има относително по-бавна прогресия с нормални биохимични лабораторни показатели за по-дълъг период от време, за разлика от първичните и вторичните амилоидози. Електрофизиологичните промени при последните не са толкова тежко изразени, както при наследствената транстиретинова амилоидна полиневропатия.

9. Неясната загуба на тегло с нормални лабораторни показатели често отдавана от болните на психо-емоционални проблеми, със или без диария/понякога обстипация, комбинирана с рестриктивна кардиомиопатия и особено с положителна фамилност и ендемичен район на произход, насочват към заболяването. Такава комбинация не е типична за неопластичен процес.

10. Неясната загуба на тегло, често в ексцесивни стойности над 20 кг. (основно при мъжете поради по-голямата мускулна маса), независимо от резултатите от хормоналния профил (щитовидни и надбъбречни хормони), комбинирана с аксонна невропатия и рестриктивна кардиомиопатия, ендемичен район на произход и положителна фамилност насочват към заболяването, а не толкова към хипер/хипотиреоидизъм.

11. Аксонна невропатия от неврофизиологичното изследване за всички периферни нерви на краката, но с удължено дистално време за моторните медианусии

особено с рестриктивна кардиомиопатия, ендемичен район на произход и положителна фамилност насочват към заболяването, а не към смесена демиелинизираща и аксонна полиневропатия.

12. За разграничаване на хроничната възпалителна демиелинизираща полиневропатия и наследствените хередитарни (моторно и сензорни/доминантни и рецесивни) от наследствената амилоидна полиневропатия могат да се имат предвид посочените комбинации. При необходимост могат да се ползват ръководства (Van den Bergha P et al., 2010), включително български (Национален консенсус за диагностика и лечение на имуномедиираните полиневрити и полиневропатии. 31.01.2012) или други материали (Kang J et al., 2013).

13. При подозрение за заболяването – активно търсене на симптоми от всяка една от системите, засягани при нашите болни.

Път на болния при съмнение за транстиретинова амилоидна полиневропатия

Всеки болен със сензомоторна полиневропатия, рестриктивна кардиомиопатия, гастроинтестинални нарушения, метаболитни и вегетативни нарушения в различни комбинации и доминиране на едни или други, съчетани с положителна фамилност и произход от ендемичен за мутацията район, подлежи на ДНК анализ. В случай на доказана мутация – подробно неврологично, кардиологично, вегетологично, гастроентерологично изследване според наличните клинични прояви и оплаквания. Последващо начало на лечение с Tafamidis за 1-ви стадий. При болен във втори и по-висок стадий на полиневропатията – включване на РНК терапия или лечение с такава в клинично проучване.

За асимптомни носители на TTR-FAP мутация подходът е описан в частта за проследяване на асимптоматичните носители. При достатъчно клинично подозрение за наличие на заболяване в ход – биопсия на букална лигавица, оцветена с Конго червено. При положителен резултат – начало на лечение и проследяване. При липса на достатъчно клинично основание за провеждане на биопсия и данни за започнало заболяване – проследяване през период от 6 месеца или повече според възрастта на носителя.

СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ ЗА НОСИТЕЛСТВО НА МУТАЦИИ В ЗАСЕГНАТИТЕ СЕМЕЙСТВА И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА НОСИТЕЛИТЕ (2014-2019 г.)

След началото ѝ Програмата се изпълнява непрекъснато. Към първи март 2019 г. са установени общо 96 засегнати семейства със следните мутации:

– Glu89Gln – 73 семейства
– Val30Met – 10 семейства
– Ser77Phe – 11 семейства
– Gly47Glu – 2 семейства
– Ser52Pro – 1 семейства

Целевата група за изследване включва: преки родственици на диагностицираните болни от засегнатите семейства: братя, сестри, деца и братовчеди, за които съществува риск да развият заболяването.

Всички участници в скрининговата програма се информират писмено за техния статус на носители и с всеки от тях се провеждат индивидуални консултации. ДНК тестът дава възможност за предвиждане на диагнозата. Тестът се провежда по силата на общоприетите правила, сходни с тези при автозомно-доминантните невро-дегенеративни заболявания. Член на екипа осъществява контакт с носителя след установяване на неговия статус на носител. На носителите се предлага и се осъществява генетично консултиране. На близките на установените носители също се предлага извършването на ДНК тест. На носителите се осигурява психологична подкрепа, особено при по-тревожни случаи и при желание от страна на носителя. Разяснява се, че заболяването е в късна възраст, пенетрантността е вариабилна и непълна.

Други тестове, като пренатална диагноза и/или предимплантационна диагноза, също влизат в съображение и могат да бъдат предложени при засегнати семейства.

Пресимптоматично тестване (Presymptomatic testing – PST)

Главните точки в информационната кампания са:

– Запознаване на рисковите семейства с целите на програмата. Посещение на рисковите семейства по места.

– Здравно образование за всички членове на фамилиите, включително с теренни проучвания „врата до врата“, в местата по местоживеене на болните и носителите, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога са се предприеме лечение.

– Информиране на медицинския персонал по места за заболяването – общопрактикуващи лекари, невролози, кардиолози, гастроентеролози.

Нашият опит показва, че много представители на медицинската общност, включително посочените специалисти, не са осведомени за наличието на това заболяване в страната и за неговите особености.

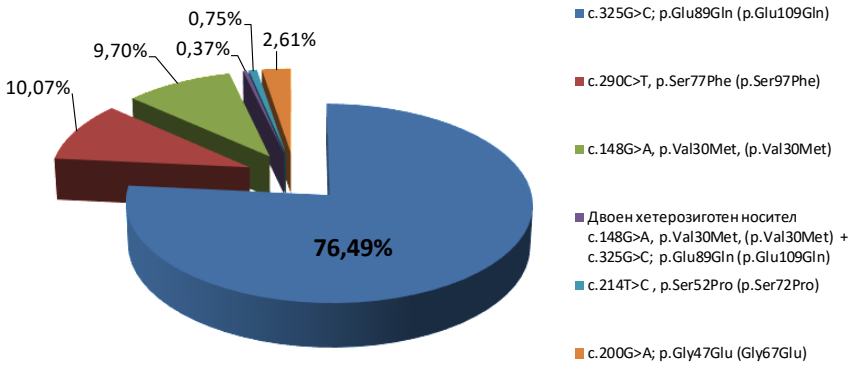
– Информиране на пациентската организация за графика на посещенията и съвместно организиране на прегледите по места. До момента са организирани шест национални срещи с пациентската организация – първите четири в Благоевград, последните две в София.

Изследването на ДНК за носителство при всички изследвани родственици от засегнатите семейства се осъществява след предварително подписано информирано съгласие за доброволно участие в скринингова програма.

Резултатите от скрининга за периода 1.03.2014–1.07.2019 са представени на табл. 85.

Таблица 85. Изследвани членове на семействата и установени носители (към 01.07.2019 г.)

TTR	Брой изследвани хора	Процент от всички изследвани	Процент от носителите на мутации
c.325G>C; p.Glu89Gln (p.Glu109Gln)	205	29,50%	76,49%
c.290C>T, p.Ser77Phe (p.Ser97Phe)	27	3,88%	10,07%
c.148G>A, p.Val30Met, (p.Val30Met)	26	3,74%	9,70%
Двоен хетерозиготен носител с. 148G>A, p.Val30Met, (p.Val30Met) + c.325G>C; p.Glu89Gln (p.Glu109Gln)	1	0,14%	0,37%
c.214T>C, p.Ser52Pro (p.Ser72Pro)	2	0,29%	0,75%
c.200G>A; p.Gly47Glu (Gly67Glu)	7	1,01%	2,61%
Нормален резултат	427	61,44%	–
Общо	695	100%	–
Нормален резултат	427		
Общо мутации	268		



СЕЛЕКТИВНА ПРОГРАМА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА АСИМПТОМНИТЕ НОСИТЕЛИ НА МУТАЦИИ, ПРИЧИНЯВАЩИ TTR-FAP

Проследяване на идентифицираните носители на мутация

Един път доказан, носителят подлежи на регулярно проследяване, чиято цел е да се диагностицира заболяването в максимално ранен стадий с минимална симптоматика. Когато носителят се проследява в експертния център от мултидисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолози, гастроентеролози, офталмолози, нефролози и психолози, възможността за грешни диагнози се свежда до минимум. Тази дейност е част от националната програма за редки болести.

Регулярно мониториране на статуса на болните

– Клинично неврологично изследване и определяне на неврологичния стадий
– Оценка на сърдечната функция
– Оценка на гастроинтестиналната система
– Невроофталмологична оценка
– Оценка на бъбречната функция

Мониториране на статуса на болния на всеки 6 месеца

● Физикално изследване

• Телесно тегло и ръст

• Индекс телесна маса и модифициран индекс телесна маса (индекс телесна маса х серумен албумин)

• Систолно/диастолно артериално налягане

• Сърдечна честота

• Дихателна честота

• Телесна температура

● Клиничнолабораторни тестове

• хематологични

• биохимични

• тестове за щитовидна функция

• анализ на урина

Клинично неврологично изследване

Оценка на сърдечната структура и функция посредством:

● 12-канално ЕКГ – определяне на сърдечен ритъм, PR интервал, QRS комплекс и QT интервал

● Ехокардиография – определяне прогресията на сърдечното засягане.

● Сърдечни биомаркери – NT-pro BNP и тропонин – с прогностично значение.

Определяне на други функции на шест месеца

Бъбречни функции

• Микроалбуминурия

• ACR (albumin/creatinin ratio)

● Автономни функции:

• Вариабилност на сърдечната честота

• Гастроинтестинални

• Потен тест

• Еректилна дисфункция

Неврофталмологичното изследване е насочено към установяване на каквито и да са очни прояви на заболяването, представени като keratoconjunctivitis sicca, вторична глаукома, vitreous опацитати или зенични и ретинални отклонения (Rousseau, A. et al., 2013).

Неврофталмологичното изследване включва:

● Изследване на зрителна острота, очно налягане за вторична глаукома

● Изследване на преден очен сегмент (biomicroscopy): корнеа, предна камера, ирис, зеници, лещи

● Изследване на стъкловидно тяло за отлагане на амилоид

● Изследване на очни дъна за интраретинални амилоидни отлагания, автоматична периметрия, електроретинография (ERG)

Изследване на бъбреци

● Препоръчва се за проследяване на наличната протеинурия, гломерулна филтрация и креатинемия, като част от препоръчителните при заболяването диагностични процедури (Adams et al., 2016).

● Уринен анализ и серумен креатинин се изследват при всички болни.

Регулярно мониториране на статуса на асимптомните носители

Извършват се:

1. Клинична оценка. Състои се от:

– Снемане на анамнеза, включително фамилна, ендемичен район на произход, наличие на симптоми, срещани при заболяването при някого от двамата родители – начало, продължителност на заболяването, начин на смъртта.

– Физикално изследване.

– Витални признаци – телесна температура, дихателна честота, сърдечна честота и артериално (систолно/диастолно) налягане при ортостатична проба – показателите се измерват след пет минути в легнало положение и втори път на третата минута в изправено положение, функционално изследване на дишането (ФИД).

– Измерване на ръст и тегло, индекс телесна маса (body mass index), modified body mass index (BMI x serum albumin)

– Неврологично изследване

2. Клинична лаборатория:

– Пълна кръвна картина и СУЕ

– Серумна биохимия: трансаминази, електролити, креатинин, уреа, пикочна киселина, общ белтък и албумин.

– Тиреоидни функции – щитовидни хормони

– Изследване на урината – албуминурия/микроалбуминурия, ACR – за оценка на бъбречната функция

3. Сърдечната структура и функция се оценяват чрез:

– 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се имат предвид за оценка на: сърдечен ритъм, PR интервал, продължителност на QRS комплекса и QT интервал.

– Ехокардиография – дава оценка на прогресията на сърдечното засягане/задебеляване на стените на сърдечните структури, функционална оценка на сърдечната дейност, лонгитудинален стрейн. Ехокардиографията трябва да включва: определяне дебелината на септума, дебелината лявата камера, десни сърдечни кухини, систолна и диастолна функция/дисфункция и особено важно – определяне на левокамерната лонгитудинална систолна функция с тъканен Doppler и Speckle tracking за засичане на най-ранните промени във функцията на лявата камера. Когато ехокардиографията е неопределена (лош акустичен прозорец) или съмнителна за патология или при налична симптоматика – изследване на NT pro BNP и hs troponin.

– Биомаркери за сърдечната функция: NT-proBNP и troponin I с прогностична стойност (Klaassen S et al., 2018), (Gertz M et al., 2015)

– Костна сцинтиграфия с натрупване на радиофармацевтика в сърдечния мускул (Gertz M et al., 2015)

4. Автономни функции: вариабилност на сърдечната честота (heart rate variability – HRV, SUDOSCAN, стомашно-чревни, еректилна дисфункция, тест за потна секреция (sweat test).

5. Използване на скали за периферонервна увреда:

– NIS-LL (долни крайници), NIS-LL (горни крайници) и общ NIS (Dyck et al., 1980, 1991, 1995). NIS е клинична скала за оценка на мускулната сила, рефлекси и сетивност (Приложение 2.1 и 2.2, стр. 306 и 307).

При максимална увреда сборът от точки по NIS-LL е 88. Диференцира пациентите в различни стадии – първи и напреднал стадий, асимптомни носители. При изследване на сетивността максималната степенна увреда дава 16 точки и включва нарушения на усета за болка, допир, вибрационен и ставно-мускулен. При арефлексия максималният брой точки е 12.

6. Инструментални изследвания:

– Изследване на нервна проводимост (nerve conduction studies – NCS). Изследването се извършва двустранно, съгласно изискванията на THAOS регистъра (www. THAOS), на следните двигателни периферни нерви: n.peroneus, n.tibialis, сетивните на n.suralis и n.peroneus superficialis, двигателни и сетивни на n.medianus и n.ulnaris. Отчитат се показателите: дистално латентно време (дистална латенция), амплитуда с процентно съотношение на проксималния спрямо дисталния при двигателните отговори, дистална латенция, амплитуда и скорост на провеждане на сетивните отговори.

За проследяване на носителите е особено полезно използването на:

– Количествено изследване на сетивността (quantitative sensory testing – QST): компютризирана система за определяне прага на чувствителност на четирите крайника за модалностите: допир, вибрация, студено и топлина – болка. Референтните стойности са заложени в програмата на машината. Получените резултати се сравняват с тези при здрави със същия ръст, тегло, пол и възраст. При изследването се започва с HRDB (heart rate deep breeding) теста.

– Тестове за автономни функции: SUDOSCAN

– Лазерни евокирани потенциали.

– Симпатиков кожен отговор (sympathetic skin response – SSR) се провежда по стандартна процедура, симетрично двустранно на длани и ходила.

7. Биопсии: ректална, кожа и подкожна мастна тъкан, букална лигавица. Всяка има различна степен на сензитивност и положителен резултат, 91% при букалната лигавица, подкожна абдоминална мастна тъкан – 83%, биопсия на нерв (n.suralis – 92%, ректалната – 50%) (Adams D, 2014).

8. Честота на прегледите на носителите на мутации. Зависят от:

– Типа на мутацията

– Възрастта на началото при съответната мутация. Колкото възрастта на носителя е по-далеч от средната начална възраст за начало на заболяването при дадена мутация, толкова по-нарядко се осъществява проследяването, и обратното, по-често проследяване на носителите на възраст, близка и над средната за начало на заболяването при дадена мутация. Честота на проследяване на асимптомните носители може да варира според възрастта на болния, началото на заболяването в семейството, пола на болния и пола на родителя, предал мутацията (Obici L. et al., 2016).

– Наличието на антиципация.

Поради разликите между отделните мутации в средната начална възраст за проследяването могат да се ползват следните времеви интервали:

За Glu89Gln

– Веднъж на 5 години от 30 до 40 г.

– Веднъж на 2 години от 40 до 45 г.

– Веднъж всяка година от 45 до 50 г.

– Два пъти годишно след 50 год.

При мутации с по-късна средна начална възраст, както е при мутацията Val30Met, началото на проследяването може да започне и от по-късна възраст.

При носителите с мутация Gly47Glu времевите интервали са значително по-ниски, което се определя от ниската средна начална възраст на начало на заболяването:

– Веднъж на 20 г.

– Веднъж на 2 години от 20 до 25 г.

– Веднъж всяка година от 25 до 30 г.

– Два пъти годишно след 30 год.

При всички случаи трябва да има едно базово пълноценно изследване на носителя десет години преди началото на заболяването, което зависи от мутацията и средната начална възраст на болните в дадено семейство. Следва постоянно мониториране за търсене на промени в следващите изследвания (Conceição I et al., 2019).

По този начин могат да се установят промени в много ранни стадии на заболяването (Obici L. et al., 2016).

Изработени са международни правила за проследяване на асимптомните носители (Conceição I et al., 2019), съгласно които проследяването на носителите трябва да става един път годишно независимо от възрастта им.

9. Възможни патологични белези, които предполагат начало на заболяването при асимптомните носители:

– Прояви на автономна дисфункция: стомашно-чревни (диария), сексуална дисфункция/еректилна, ортостатична хипотензия.

– Неясна загуба на телесно тегло.

– Симетрична невропатия на тънките влакна – „small fiber neuropathy”

– Двустранна симетрична аксонна полиневропатия с неясен произход, с дистална хипестезия често започваща от краката („Length-dependent progressive sensory loss”)

– Двустранен дискомфорт в ходилата, усет за скованост в краката.

– Намален температурен усет

– Намален усет за болка

– Парестезии по крайниците, предимно долните със или без изгарящи стрелкащи болки

– Забавено интравентрикуларно провеждане и различна степен на атрио-вентрикуларен блок.

– Нисковолтажен или нормален QRS при хипертрофия на лява камера на сърцето (нарушено съотношение волтаж/сърдечна маса)

– Неясна хипертрофия на лява камера, особено при липса на данни за артериална хипертония и исхемична болест на сърцето.

Важно е да се отбележи, че в проявите на заболяването съществува изразена вътрефамилна клинична хетерогенност дори и при преки родственици и една и съща мутация (Zeldenrust S, 2013).

Кои тестове най-добре определят началото на заболяването?

– Положителен QST за топло или студено.

– Положителни данни от нервната проводимост

– Положителен тест от симпатиковия кожен отговор

– Положителен тест от Sudoscan

– Положителен тест от лазерните евокирани потенциали – LEP

– Положителна ехокардиография

– Промени в ЕКГ по определен тип – псевдоинфарктен образ или нисковолтажна ЕКГ

– Изобразяващи методики, положителни за сърдечна амилоидоза – MRI, костна сцинтиграфия

– Положителна биопсия

Пречки пред оптимална диагноза за начало на заболяването при асимптомни носители

– Липса на познание и насока да се мисли за заболяването

– Отричане на заболяването

– Грешна диагноза

– Недостъпни техники за поставяне на възможно най-ранна диагноза при асимптомни носители.

Съпътстващи заболявания, които могат до доведат до фалшивоположително подозрение за начало на TTR-FAP в асимптомни носители

– Захарен диабет

– Алкохолна употреба

– Дефицит на витамин B12

– Възпалителни заболявания на червата

– Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

– „Small fibre" невропатия с друга етиология.

Потвърждаване на диагнозата и започване на лечение

– Наличие на симптоми на заболяването

– Промени в електрофизиологичните тестове, ЕКГ, ехокардиография, невроизобразяващи в сравнение с базовото първо изследване

– Биопсия, положителна за отлагане на амилоид

– Наличие на най-малко два симптома, свързани със заболяването, трябва да бъдат налице, за да се категоризира носителят като засегнат/пациент.

ИЗВОДИ ОТ ПРИЛАГАНЕТО НА СЕЛЕКТИВНИТЕ ПРОГРАМИ

Чрез осъществяване на селективната скринингова програма в засегнатите семейства все по-често се диагностицират болни в ранен стадий и в по-млада възраст. Програмата дава възможност за диагностициране на болните в стадий, когато са налице белези от засягане само на една функционална система, особено важно когато сърдечният мускул се засяга първи. Диагностицирането на TTR-FAP в ранните стадии е съществено за рано започване на лечение и максимален резултат от него за забавяне/спиране прогресията на заболяването (Obici L. et al., 2016). Ранното диагностициране, последвано от ранно започване на лечението, е важно условие за максимален

резултат от него. Положителната предиктивна роля от пресимптоматичното тестване зависи и от различните мутации и популации.

Най-добрият начин за проследяване на асимптомните носители е това да става в съответен специализиран за заболяването експертен център от мултидисциплинарен екип, съставен от невролози, кардиолози, гастроентеролози, офталмолози, невролози и психолози, които проследяват регулярно болните и носителите.

Български експертен център за транстиретинова амилоидоза

● Транстиретиновата амилоидна полиневропатия е силно инвалидизиращо и животозаплашващо заболяване. Ефективното поведение срещу това заболяване изисква **непрекъсната продължителна грижа за болните от мултидисциплинарен екип**.

● Системното проследяване е съществено, за да се осигури обхващането на всички разпознаваеми аспекти на заболяването (Yukio A.et al., 2013, Adams et al., 2016)

● Регистриран е **Български експертен център за транстиретинова амилоидоза** в Университетска болница „Александровска" към МЗ.

● **Интердисциплинарният екип се състои** от невролози, кардиолог, гастроентеролог, неврофталмолог, нефролог, психолог, ерготерапевт и медицински сестри за проследяване на болните и асимптомните носители.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОТ СЕЛЕКТИВНАТА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА ПРИ ТРАНСТИРИТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

● Системното проследяване е съществено и от решаващо значение и позволява системно проследяване на прогресията на заболяването при пациентите. Осъществява се от интердисциплинарен екип.

● Болните се проследяват в Експертния център на всеки 6 и 12 месеца.

● Регулярното проследяване на болните позволява да се определи най-добрата антиамилоидогенна лечебна стратегия – Tafamidis, или спешно налагащо се лечение, симптоматично лечение и третиране на настъпилите усложнения във виталните функции при всеки един пациент.

● Много болни, асимптомни носители и членове на засегнатите семейства имат психологични проблеми, изискващи психологична подкрепа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО ПРИ НАСЛЕДСТВЕНАТА ТРАНСТИРИТИНОВА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Транстиретиновата амилоидоза макар и ново заболяване в страната, за кратко време се превърна в най-честата наследствена патология за България за последните 10 години. Със своите характеристики: разпространение и ендемичност, оформени фокуси на заболяването, мултисистемност, клинична хетерогенност и специфичност, клинико-генетични корелации при отделните мутации, ход и прогресия, терапевтично повлияване/неповлияване, диагностични и диференциално-диагностични затруднения, тя е истинско предизвикателство пред всеки специалист и медицинската общност у нас.

ЧАСТ ВТОРА

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНА И ФАМИЛНА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ И ФАМИЛНИТЕ ФОРМИ НА АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА В БЪЛГАРИЯ

Като цяло фамилните и наследствените форми на АЛС не следват определено регионално/географско разпределение. В страната няма определен териториален фокус, в който да има натрупване на фамилни и генетични форми на заболяването. Представянето им е пръснато в отделни точки на страната. Всички представени (без случая с полиморфизъм) имат български етнос.

Семействата с наследствените генетични и фамилни форми са от следните населени места по произход:

Генетични форми с мутация в SOD1 гена
С. Ключ – семейство с мутацията Leu106Val
Гр. Калофер – семейство с мутацията Leu144Phe
Гр. Стара Загора – семейство с мутацията Leu38Val
Гр. Бобовдол – семейство с мутацията стоп-кодон Cys146X
По новата номенклатура означенията са:
NM_000454.4(SOD1):c.319C>G (p.Leu107Val);
NM_000454.4(SOD1):c.435G>C (p.Leu145Phe)
NM_000454.4(SOD1):c.115C>G (p.Leu39Val)

Генетични форми с експанзия C9orf72G4C2
1. Семейство с произход от с. Замфирово/Берковско/Монтанско.
2. Семейство с произход от гр. Банкя/Софийско
3. Семейство с произход от гр. Панагюрище
4. Семейството произхожда от гр. Ямбол

Генетични форми с мутация в TBK1 гена p.Leu94Ser
1. Семейство по линия на майката с произход от различни райони

Генетичните форми на АЛС представляват съществен интерес поради тяхната рядкост, все още фаталния край на заболяването, възможностите за ДНК диагноза и перспективи за разработване на РНК лечение в бъдеще.

Фамилни форми без доказан генетичен дефект по място на произход с. Лопян/гр. Етрополе, с. Златия/Вълчедръм/Монтанска област, гр. Силистра, с. Трудовец/Ботевградско, с. Сломер/гр. Павликени, с. Горна махала/Пловдивска област.

СЕМЕЙСТВА С МУТАЦИИ В SOD1 ГЕНА

Всички семейства са разгледани въз основа на техните:

ОБЩИ ДАННИ

В тази група са представени няколко семейства с най-специфичните клинични белези за всяко от тях. Номерацията им отразява поредността на тяхното диагностициране.

В българските семейства с мутация в SOD1 гена винаги участва Leu с изключение на последното, но на различни позиции. Доколко това има някакво значение, засега не е ясно.

За всяко семейство първият диагностициран болен е индексен.

Болните са диагностицирани в една от университетските клиники, в София, главно Александровска болница, също болница „Св. Наум“ и "Царица Йоанна – ИСУЛ".

ДНК верификацията е осъществена от екипа в Антверпен, Белгия, проф. Албена Йорданова. За семейството със SOD1 последните трима болни са верифицирани от екипа на лаборатория "Геника", София.

Представените данни са наличните към дадения последен период от време. Представители на семействата с мутации в SOD1 гена имат изключително отрицателно отношение при подаване на информация относно родословието. Причината е в това, че деца и други преки родственици на починали болни са добре запознати с клиничните прояви на заболяването и психологически отказват съдействие. Същата е и причината за практически невъзможен ДНК скрининг, още повече поради липсата към момента на успешно лечение на това заболяване. В тези случаи не се препоръчва скрининг. Отделно, до момента в света няма общоприет консенсус за провеждане на скрининг при болните с АЛС (Wagner K et al., 2017)

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ЗА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯ В SOD 1 ГЕНА

Всяко едно от представените семейства има свой собствен клиничен фенотип, отнасящ се до:

1. Възраст на начало на клинично болните.

1.1. Средна възраст на начало на болните от еднакъв пол.

2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение.

2.2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение с еднакъв пол.

3. Район на начало.

4. Първи симптом от района на начало.

5. Преживяемост, вкл. по пол и средната преживяемост между отделните поколения.

6. Пол на засегнатите болни и съотношение мъже/жени.

СЕМЕЙСТВО 1

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Произхожда от с. Ключ/Петричко. Това семейство е най-голямо и с най-много данни за заболяването. Родословието е представено като Приложение 22, стр. 320.

Една част от представителите му продължават да живеят в с. Ключ или околните села на община Петрич. Част от представителите живеят в Благоевград. Предвид наличието на диагностицирани и все още недиагностицирани, по-скоро необхванати носители на мутацията в TTR гена за Glu89Gln, много от които живеят в района на Благоевград, не може да се изключи възможността за съчетаване на мутацията Glu89Gln за TTR гена и мутацията Leu106Val в SOD1 гена в един и същи индивид.

Каква би била клиничната картина, на този етап не може да се отговори. И в двата случая средната начална възраст при липсата на антиципация е около петдесетте години, но при съчетание на двата дефекта клиничната картина може да бъде крайно различна и предвид същата при болни само с едната мутация, то по-очаквано е неврологичната симптоматика и прогнозата да са тежки до крайно тежки. Трудно можем да очакваме взаимно елиминиране на двата дефекта и липса или лека неврологична симптоматкика.

Мутация: SOD1ex4 Leu106Val/L106V (c.319.C>G)

Положителен ДНК анализ за посочената мутация имат членовете G 2.6, G 3.1, G 3.3 и G 4.1. Индексният пациент е G 2.6. Останалите, въз основа на клиничния фенотип и положителната фамилност, са разглеждани ретроспективно.

Таблица 86. Поколения и заболели представители – начало и преживяемост

Членове	**Инициали**	**Пол**	**Дата на раждане**	**Година и месец начало**	**Възраст на начало**	**Преживяемост в месеци**
G 1.2	ЛХТ	М	1926	1961	35,2	9
G 1.1	ЕХТ	М	19.10.1916	м.7.1982	66,6	11
Средно за поколението					**50,9**	**10**
G 2.2	ХЕТ	М	24.03.1945	м.11-12.1982	37,6	13
G 2.1	СЕТ-И	Ж	20.03.1942	м.10.1989	48,8	17
G 2.3	БЕТ	М	18.01.1947	м.3.1992	45,2	26
G 2.6	ИЕТ	М	07.07.1954	м.1.2004	49,5	10
G 2.4	ЛЕТ-Х	Ж	26.09.1946	м.3.2006	56,5	12
G 2.5	ВЕТ-Н	Ж	12.12.1951	м.5.2011	59,5	16
Средно за поколението					**49,5**	**15,7**
G 3.1	ВГЯ	М	02.10.1961	м. 1.2014	52,2	24
G 3.2	ИГЯ	М	06.10.1962	м. 7.2014	51,9	11
G 3.3	ЛСХ	М	03.08.1971	м. 8.2016	45,1	9
G 3.4	НБН	М	12.12.1971	м. 3.1993	21,3	7
Средно за поколението					**42,6**	**12,5**
G 4.1	ГИЯ-Д	F	25.02.1986	м. 6.2016	30,2	14
Средно за поколението					**30,2**	**14**

Таблица 87. Поколения и заболели представители – клинични белези

Членове	Инициали	Пол	Район на начало и първи симптом	Първи симптом	Втори засегнат район	Симптом	Трети засегнат район	Симптом
G1.2	ЛХТ	М	Долни крайници	Слабост, прогресираща в пареза	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G1.1	ЕХТ	М	Долни крайници	Слабост, хипотрофии, прогресиращи в пареза	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G2.2	ХЕТ	М	Долни крайници	Слабост, прогресираща в пареза	Горни крайници, трункус	Слабост в ръцете и потрепвания	Мозъчен ствол	Дизартрия и дисфагия
G2.1	СЕТ-И	F	Долни крайници	Слабост минаваща в пареза, добавяне на потрепвания, хипотрофии	Трункус	Потрепвания	Горни крайници	Слабост, хипотрофии
G2.3	БЕТ	М	Долни крайници	Слабост, следваща перонеална пареза	Цервикално	Потрепвания	Няма данни	Няма данни
G2.6	ИЕТ	М	Дифузно – трункус, горни и долни крайници	Потрепвания по мускулите по тяло и крайници	Горни и долни крайници едновременно	Слабост в лява ръка и ляв крак, следваща пареза на лява ръка	Мозъчен ствол, след това трункус	Дизартрия, език с потрепвания, хипотрофии, диспнея
G2.4	ЛЕТ-Х	F	Горни крайници	Слабост в ляво рамо, прогресираща в пареза	Долни крайници	Слабост, хипотрофии в ляв крак	Мозъчен ствол, трункус	Дизартрия, дисфагия, диспнея
G2.5	ВЕТ-Н	F	Долни крайници	Слабост, прогресираща в пареза	Горни крайници	Няма данни	Трункус	Дихателни нарушения
G3.1	ВГЯ	М	Долни крайници	Фасцикулации и последваща слабост и мускулна хипотрофия	Горни крайници	Фасцикулации, мускулна слбост	Ствол	Дизартрия
G3.2	ИГЯ	М	Долни крайници	Фасцикулациии, мускулна слабост, хипотрофия	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G3.3	ЛСХ	М	Горни крайници	Фасцикулации	Мозъчен ствол	Дизартрия, дисфагия	Долни крайници	Потрепвания по мускулите
G3.4	НБН	М	Десните долни и горни крайници почти едновременно	Фасцикулации с проксимална слабос прогресираща в пареза, атрофии	Левите горни и долни крайници почти едновременно	Слабост, прогресираща в пареза	Мозъчен ствол	Дизартрия
G4.1	ГИЯ-Д	F	Горни крайници	Потрепвания, слабост, прогресираща в пареза	Долни крайници	Увреда на ПДН и ЦДН	Мозъчен ствол	Дизартрия

При част от заболелите се наблюдава асиметрия в началото на заболяването представена на табл. 88.

Таблица 88

Членове	Инициали	Пол	Асиметрия ляво/дясно	Време от асиметрията до симетрията на симптомите	Асиметрия проксимално/дистално	Време от асиметрията до симетрията на симптомите
G 1.2	ЛХТ	М	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G 1.1	ЕХТ	М	Няма данни	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G 2.2	ХЕТ	М	Да, вляво	Няма данни	Проксимално	До седем месеца
G 2.1	СЕТ-И	F	Да, вляво	Една година	Проксимално	До седем месеца
G 2.3	БЕТ	М	Да, вляво	Няма данни	Дистално	Няма данни
G 2.6	ИЕТ	М	Да, вляво	Четири месеца	Дистално	Четири месеца
G 2.4	ЛЕТ-Х	F	Да, вляво	Два месеца	Проксимално	До 12 месеца
G 2.5	ВЕТ-Н	F	Да, вдясно	Няма дани	Няма данни	Няма данни
G 3.1	ВГЯ	М	Да, вляво	Пет месеца	Проксимално	4 месеца
G 3.2	ИГЯ	М	Да, вдясно	Няма данни	Няма данни	Няма данни
G 3.3	ЛСХ	М	Да, вляво	> седем месеца	Проксимално	> 6 месеца*
G 3.4	НБН	М	Да, вдясно	До 3-тия месец	Проксимално	До 5-ия месец
G 4.1	ГИЯ-Д	F	Да, вдясно	6 месеца	Дистално	До 6 месеца

*Асиметрията ляво/дясно може да се задържи за по-дълъг период (пример при G3.3), като през това време има засягане на втори етаж на нервната система

При една част от засегнатите представители на това семейство преди поява или успоредно с появата на характерните за заболяването двигателни нарушения се наблюдават недвигателни прояви. Недвигателните оплаквания са от крайника, засегнат впоследствие от двигателен дефицит. Представени са на табл. 89.

Таблица 89

Членове	Инициали	Пол	Недвигателен симптом преди и при началото	Време от недвигателния до поява на двигателния с-м
G 1.2	ЛХТ	М	Няма данни	Няма данни
G 1.1	ЕХТ	М	Няма данни	Няма данни
G 2.2	ХЕТ	М	Няма данни	Няма данни
G 2.1	СЕТ-И	Ж	Лумбална болка, парестезии в краката	Два месеца за парестезиите
G 2.3	БЕТ	М	Болка в лява подбедрица	Две седмици
G 2.6	ИЕТ	М	Болка в лявото рамо	Един месец
G 2.4	ЛЕТ-Х	Ж	Болки в лявото рамо, изтръпване на лявата ръка	До 15-30 дни
G 2.5	ВЕТ-Н	Ж	Няма данни	Няма данни
G 3.1	ВГЯ	М	Парене, тръпнене	Едновременно с двигателните
G 3.2	ИГЯ	М	Няма данни	Няма данни
G 3.3	ЛСХ	М	Няма данни	Няма данни
G 3.4	НБН	М	Болка в десния крак	Няма данни
G 4.1	ГИЯ-Д	Ж	Болки по гърба, тила, ставите, горене, потене, сърбежи по ръцете с рани и белези, гъдел в краката	Едновременно с двигателните

За болните с начало от долните крайници, за които няма данни кой е следващият засегнат етаж, може да се предполага, че това са горните крайници. Прогресията на заболяването, съгласно тезата за мастиленото петно на Ravits J et al., 2007, е такава, че дегенеративният процес започва фокално/ростралнo и се разпространява дифузно/каудално, като постепенно засяга съседни мозъчни области и не може да прескочи етаж, т.е. започнал от долни крайници, следващият засегнат етаж са горните крайници и няма как те да бъдат прескочени и да се яви симптоматика от мозъчния ствол.

При представителите G2.3 и G3.1 (чичо и племенник) времето преди поява на мускулната слабост и предходните мускулни потрепвания е било продължително. При G2.3 потрепванията са били непостоянни, от време на време, появяващи се и изчезващи в областта на левия крак, с начало на 36-годишна възраст. От март 1992 г. потрепванията са постоянни (45,2 години), ЕМГ изследването година по-късно (март 1993 г. при болничен престой в клиниката на УМБАЛ „Александровска“) е с данни за преднорогова увреда от левия крак. Приета е бенигнено протичаща АЛС. При G3.1 е имало изолирани потрепвания с редуваща се поява за месец, изчезващи за два месеца и повторение на този цикъл. Съобщават се от 1992 г. до януари 2014 г. Мускулната слабост се добавя от януари 2014 г., малко след 52-годишна възраст. Най-ранното по време ЕМГ изследване от 24.02.1994 г. разкрива фасцикулации в мускулите на ръцете и краката, но без данни за денервация. Преднорогова увреда е доловена в изследване от 11.03.2014 и на 9.04.2014. При последното преднорогова увреда е била по-силно изразена за проксималните мускули на краката, което съответства на клинично по-изразеното проксимално засягане на мускулатурата на крайниците.

В литературата са наблюдавани случаи само на фасцикулации и мускулни крампи, години преди поява и на други симптоми на заболяването (Eisen A. et al., 1994).

Началото на заболяването при двамата болни е отчетено според правилото – да има и други белези на увреда на централен или периферен двигателен неврон (Mills K, 2010).

На табл. 90 е представено съотношението на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН на отделните етажи към момента на диагнозата. За всеки болен е представена наличната комбинация. Стремежът е и за двата неврона да се ползва един и същ брой симптоми

Отчитането на ЦДН е по наличие на симптомите: сухожилна и надкостна хиперрефлексия (А), парези/парализи (Б), мускулна спастика (В), положителни патологични рефлекси (Г), клонуси (Д).

Отчитането на ПДН е по наличие на симптомите: хипо/арефлексия (а), парези/парализи (б), мускулна хипо/атония (в), хипо/атрофии (г), фасцикулерни и фибрилерни потрепвания (д).

Таблица 90. Съотношение на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН

Членове	Инициали	Пол	Горни крайници		Долни крайници		Мозъчен ствол		El Escorial-R
			ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	
G 1.2	ЛХТ	M	Няма данни		Няма данни		Няма данни		Няма данни
G 1.1	ЕХТ	M	Няма данни		Няма данни		Няма данни		Няма данни
G 2.2	ХЕТ	M	АГ	бгд	АД	гд	Б		Вероятна
G 2.1	СЕТ-И	F		абв		абв		а	Суспектна
G 2.3	БЕТ	M	А	д	А	бвд			Възможна
G 2.6	ИЕТ	M	А	бгд	АВ				Възможна → Вероятна
G 2.4	ЛЕТ-Х	F		абвг		абвг	АГ	агд	Възможна
G 2.5	ВЕТ-Н	F	Няма данни		Няма данни		Няма данни		Няма данни
G 3.1	ВГЯ	M	А	вгд		абвгд			Възможна → Вероятна
G 3.2	ИГЯ	M				бг			Суспектна
G 3.3	ЛСХ	M	АГ	бгд		авгд	Б	а	Вероятна → Дефинитивна
G 3.4	НБН	M		абвгд		абвгд		гд	Суспектна
G 4.1	ГИЯ-Д	F	АБГ	гд	АБВД	ад	А	г ?	Вероятна

Като цяло клиничният ход и неврологичният статус към момента на диагнозата при семейството с тази мутация се характеризират с доминиране на увредата на периферния двигателен неврон, клиничните прояви на централния двигателен неврон са малко по-слабо изявени, но с различни комбинации на съчетание на лезията на централен и периферен двигателен неврон на различните етажи, включително ляво/дясно, подчертана асиметрия ляво/дясно и проксимално/дистално, с доминиращо проксимално засягане при началото на заболяването, агресивен ход, определящ кратка преживяемост. El Escorial-R критериите, са ползвани ретроспективно. Поради описаните клинични особености на заболяването към момента на диагнозата и пролежаванията им в някои от посочените болнични заведения, някои от случаите са създали известни диференциалнодиагностични трудности. Основно това са случаите с много ранно начало, нетипичен ход, доминираща увреда на ПДН, подчертана ляво/дясна асиметрия със или без проксимална/дистална такава на неврологичната симптоматика (табл. 88), както и с промени в белтъчния профил от лумбалния ликвор. Например при G3.4 АЛС е обсъждан на трето място след диагнозите: субакутен преден полиомиелит – булбоспинална форма с неизвестен причинител, спинална мускулна атрофия, неврална мускулна атрофия. Възможно основанието за първата диагноза е прекарано на 3-4-месечна възраст възпалително заболяване с висока температура (в историята на заболяването е отразен менингоенцефалит), с последващо забавяне на психомоторното развитие и в момента на диагнозата този болен е с набелязан интелектуален дефицит. Друга причина е липсата на систематизация за семейството под формата на добре описано родословие и необръщане внимание на фамилността, която в случая е силно изразена. Агресивността обяснява относително ранното поставяне на диагнозата въз основа на клиничен

преглед и ЕМГ изследването, проведени при отделните болни в рамките на 4-6 до 12 месеца.

Като резултат на диференциалнодиагностичното търсене, при немалка част от болните от това семейство към момента на диагностициране при болничните престои е проведено ликворно изследване. Данните са представени в таблица 91.

Таблица 91. Референтни граници на ликворни индекси

Белтък	**„Cut off"**	**Индекс**	**„Cut off"**
Общ белтък	≥ 500	Alb/TP 74,6-77,78	> 82,0 (0,82)
Албумин	> 350	IgG/TP 3,33-11,10	> 15,0 (0,15)
IgG	> 60	IgG/Alb 4,46-14,28	> 18,0 (0,18)
IgA	> 6	IgA/TP 0,67-1,11	> 1,5 (0,015)
IgM	> 0,5	IgA/Alb 0,89-1,42	> 1,8 (0,018)
		IgM/TP 0,0	> 0,0 (0,0)
		IgM/Alb 0,0	> 0,0 (0,0)

Таблица 92. Ликворни белтъци в mg/l. (Референтните граници са представени в частта ликворно изследване при транстиретиновата амилоидна полиневропатия в табл. 57)

Членове	**Изследване по ред**	**Общ белтък**	**Албумин**	**IgG**	**IgA**	**IgM**
G 1.1	1	980,0 ↑	–	–	–	–
	2	460,0↑	–	–	–	–
G 2.2	1	400,0	240,0	50,3↑	0,7	0,0
	2	410,0	–	–	–	–
G 2.3	1	470,0	238,0	63,3↑	5,1↑	0,0
G 3.4	1	640,0↑	285,6	127,6↑	23,4↑	0,0
	2	570,0↑	266,6	94,0↑	12,5↑	0,0
	3	850,0↑	–	115,6↑	23,0↑	0,0
G 2.6	1	780,0↑	554,0↑	119,5↑	15,0↑	2,8↑
G 2.4	1	430,0	–	–	–	–
G 3.3	1	540,0↑	–	–	–	–
G 4.1	1	790,0↑	445,7↑	58,2↑	5,3↑	0,0

Таблица. 93. Индекси в лумбален ликвор

Членове	**Албумин/ общ белтък**	**IgG/общ белтък**	**IgG/ албумин**	**IgA/общ белтък**	**IgA/ албумин**	**IgM/общ белтък**	**IgM/ албумин**
G 2.2	0,6	0,13	0,21	0,002	0,003	0,0	0,0
	–	–	–	–	–	–	–
G 2.3	0,51	0,14	0,26↑	0,011	0,02↑	0,0	0,0
G 3.4	0,45	0,2↑	0,45↑	0,04↑	0,08↑	0,0	0,0
	0,47	0,17↑	0,35↑	0,02↑	0,05↑	0,0	0,0
	–	0,14	–	0,03↑	–	0,0	0,0
G 2.6	0,71	0,15↑	0,22↑	0,02↑	0,03↑	0,004↑	0,005↑
G 4.1	0,56	0,07	0,13	0,007	0,012	0,0	0,0

Таблица 94. Индивидуални белтъци в лумбален ликвор (mg/l)

Членове	Инициали	ликвор	1	2	3	4	5	6	7
G 2.2	ХЕТ	1	2,0	0,247	1,47	–	–	–	–
G 2.3	БЕТ		17,0	1,65	37,6	4,8	4,7	2,3	2,0
G 2.6	ИЕТ		23,2	1,58	33,0	6,7	8,1	3,0	3,19

Означения: 1 – Преалбумин (транстиретин), 2 – Церулоплазмин, 3 – Трансферин, 4 – А1-Антитрипсин, 5 – А1-кисел гликопротеин, 6 – А2-макроглобулин, 7 – А2-хаптоглобин

Таблица 95. Ликворни индивидуални белтъци – референтни граници в mg/l

Преалбумин (транстиретин)	10-25
Церулоплазмин	2,0-3,5
Трансферин	10-35
Алфа-1 антитрипсин	0,9-2,5
Алфа-1 гликопротеин	3,0-8,0
Алфа-2 макроглобулин	1,5-5,0
Хаптоглобин	0,5-2,5

Таблица 96. Ликворна електрофореза

Членове	Инициали	Изследване по ред	Електрофореза
G 2.2	ХЕТ	1	γ-глобулини на горна граница
G 2.3	БЕТ	1	леко увеличени γ-глобулини
G 2.6	ИЕТ	1	α1 и α2 глобулини леко увеличени, γ-глобулини увеличени
G 3.4	НБН	1	γ-глобулини увеличени
		2	γ-глобулини увеличени
		3	α1 глобулини и γ-глобулини увеличени
G 4.1	ГИД-Я	1	поликлонална гамапатия

Увеличен общ белтък се наблюдава при 20-30% от спорадичните форми на АЛС и няма специфичен характер (Younger D et al., 1990). Промени се намират и в останалите белтъчни фракции. Според по-стари източници при спорадичните случаи (Westarp M et al., 1995) увеличението на общия белтък е без връзка с преживяемостта на болните. Видно от данните, преживяемостта на болните от това семейство е сходна. Хипотезата за автоимунния характер на заболяването е една от най-старите, подкрепяна от данните на някои автори за интратекален синтез (Apostolsky S et al., 1991; Losy J, Wender M, 1996).

В конкретния случай е налице доказан генетичен дефект и за увеличението на някои от индексите причината трябва да се търси в увредената кръвно-мозъчна бариера. Клинично при повечето засегнати членове на това семейство на преден план е увредата на проксималните мускулни групи, установявана и при семейства от други страни със SOD1 мутация (Satoshi Y et al., 2015). Най-често увеличението над референтните граници се отнася за индексите между отделните IgG и албумина, предимно на IgG и IgA. Същите не са еднотипно повишени при отделните болни – при някои са над приетата референтна граница, при други са в норма, което не подкрепя кате-

горично хипотезата за интратекалния синтез. Това е валидно и за болните с други мутации в SOD1 гена с изследвани ликворни индекси.

За определяне на съответния коефициент, индекс и интартекален синтез са използвани общоприети формули в световната литература (Zettl U et al., 2003).

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ЗА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯТА Leu106Val В SOD 1 ГЕНА

1. Възраст на клинично болните при началото.

Средната възраст на заболелите представители от дадено поколение е по-ниска от тази на предходното. За отделните представители също има тенденция за по-ниска начална възраст, но между представителите от едно и също поколение (братя и сестри от второ поколение, които са с най-голяма бройка) има известни вариации в началната възраст. Началото в по-млада възраст не е свързано с по-дълга преживяемост и ход на заболяването. Като цяло преживяемостта за повечето представители е средно една година с известни разлики, в зависимост от това кой симптом ще бъде приет за начален и на каква възраст. Представителят на третото засегнато поколение е само един и средна стойност не може да се даде. Посочените разлики трябва да се отдадат на вътрефамилна хетерогенност като резултат от различна пенетрантност на генетичния дефект при отделните заболели.

Средната начална възраст на заболяването за всички засегнати (13 до момента) е 46,1 години. Средната начална възраст на начало за болните от едно и също поколение е по-ниска поради антиципация. За първото е 50,9 (за двама засегнати), за второто е 49,5 години (6 болни), на практика същата, тъй като разликата е несъществена. За третото е 42,6 (4 болни). За четвъртото, където засега болният е един, е 30,2 години. За семейството с Leu106Val има четири изразени случая на антиципация с различна начална възраст на заболяването между засегнати родител и дете. Такива са случаите на син (G3.3) и майка (G2.4) с антиципация 11,4 години, дъщеря (G4.1) и баща (G3.2) с антиципация от 21,7 години. Баща (G1.1) и син (G2.2) се засягат в една и съща година – 1982, като бащата развива симптоми първи, 5-6 месеца след това и синът. Антиципацията при този случай е 29 години. Най-изразена антиципация има в четвъртия случай между син (G3.4) и майка (G2.5) – първи се разболява синът, майката след 38,2 години. Видно от таблицата с клиничните характеристики, последователността на засягане при Leu106Val е разбъркана и не следва възрастовата последователност, т.е. от няколко сибси може по-младият да развие заболяването преди по-възрастен представител. Такъв е случаят между двамата братя (G1.1 и G1.2). По-малкият брат се разболява първи и на млада възраст, за разлика от по-големия. Антиципацията в този случай е 31,4 години. При братята G2.2 и G2.3 първо се разболява по-големият по възраст брат (G2.2), но на по-млада възраст, след това по-младият (G2.3), но на по-късна възраст. Тук би трябвало да се говори повече за антиантиципация, а не толкова за антиципация, като разликата е 7,6 години.

1.1. Средна възраст на начало на болните от еднакъв пол и средна начална възраст за болните с различен пол от различни и от едно и също поколение.

Средната начална възраст за болните от двата пола от всички поколения е 46,1 години, съответно 44,96 години за мъжете (9 болни) и 48,75 за жените (4 болни). В първото поколение болните са двама мъже, в четвъртото е една жена, поради което

достоверността не може да се приеме за достатъчно точна. Във второто поколение разпределението мъже/жени е равно, по трима болни от всеки пол и средната им начална възраст е 44,1 години за мъжете и 54,93 за жените. За мъжете от третото поколение средната начална възраст е 42,6 години.

Според данните като цяло при сравнение на възрастта на начало при двата пола за всички поколения и за всяко отделно поколение, където има достатъчно представители, например второто поколение, може да се предположи, че представителите на мъжкия пол като цяло са по-лесно раними от заболяването.

Таблица 97

Поколение и членове	Инициали	Пол	Дата на раждане	Година и месец начало	Възраст на начало	Преживяемост в месеци
Първо поколение – само мъже						
G 1.2	ЛХТ	М	1926	1961	35,2	9
G 1.1	ЕХТ	М	19.10.1916	м. 7.1982	66,6	11
Средно за пола в поколението и цялото поколение					**50,9**	**10**
Второ поколение – мъже						
G 2.2	ХЕТ	М	24.03.1945	м. 11-12.1982	37,6	13
G 2.3	БЕТ	М	18.01.1947	м. 3.1992	45,2	26
G 2.6	ИЕТ	М	07.07.1954	м. 1.2004	49,5	10
Средно					**44,1**	**16,3**
Второ поколение – жени						
G 2.1	СЕТ-И	Ж	20.03.1942	м. 10.1989	48,8	17
G 2.4	ЛЕТ-Х	Ж	26.09.1946	м. 3.2006	56,5	12
G 2.5	ВЕТ-Н	Ж	12.12.1951	м. 5.2011	59,5	16
Средно					54,9	15,0
Средно за поколението и двата пола					**49,5**	**15,7**
Трето поколение – мъже						
G 3.1	ВГЯ	Ж	02.10.1961	м. 1.2014	52,2	24
G 3.2	ИГЯ	Ж	06.10.1962	м. 7.2014	51,9	11
G 3.3	ЛСХ	Ж	03.08.1971	м. 8.2016	45,1	9
G 3.4	НБН	Ж	12.12.1971	м. 3.1993	21,3	7
Средно за пола в поколението и цялото поколение					**42,6**	**12,5**
Четвърто поколение – жени						
G 4.1	ГИЯ-Д	Ж	25.02.1986	м. 6.2016	30,2	14
Средно за пола и поколението					**30,2**	**14**

2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение.

За Leu106Val средната възраст за началото е най-висока за първото поколение болни, по-ниска за следващото поколение, съответно третото, и най-ниска – при четвъртото поколение, съответно: 50,9; 49,5; 42,6; 30,3 години. Същото трябва да се отдаде на антиципация. Наличието на антиципация предполага, че в случаи на генетични форми с автозомно-доминатен тип на унаследяване на АЛС в млад човек след определено време (години) трябва да се очаква изява на заболяването при единия от родителите. При наличие на успешно лечение и данни от скрининг на родителите,

това би имало значение за проследяването, ранната диагноза и началото на лечение, както и за установяване на пенетрантността при съответната мутация.

3. Район на начало.

За повечето болни началото е от долните крайници, при отделни болни е от горните или едновременно от горните и долните крайници.

4. Първи симптом от района на начало.

При начало от крайниците, първите симптоми са мускулна слабост, преминаваща в пареза/парализа. Двама болни от различни поколения (G2.3 и G3.1), съответно чичо и племенник с Leu106Val са имали потрепвания години преди появата на мускулната слабост. Този въпрос е интересен доколкото същият да бъде приет като първи симптом, или не. Наличието само на фасцикулации, без други симптоми, характерни за увреда на централен и периферен двигателен неврон, не се приемат като начало на заболяването (Mills K, 2010). В случаите с доказан генетичен дефект може да се направи изключение от това правило, ако оплакванията имат обективна подкрепа с регистрация на спонтанна активност от ЕМГ изследването. ЕМГ при двамата болни са споменати по-горе.

5. Преживяемост, вкл. по пол, и средна преживяемост между отделните поколения.

За болните с Leu106Val преживяемостта се движи в различни граници, най-високата е 24 и 26 месеца само за двама заболели (табл. 86). За повечето болните преживяемостта е около 12 месеца. Средната преживяемост е най-ниска при първото поколение – само двама заболели. Средната за следващите поколения се движи в приблизително еднакви стойности. Данните не дават възможност категорично да се приеме намаляване на средната преживяемост във всяко следващо поколение като израз на антиципация и по-тежко протичане за всяко следващо поколение. По-скоро е налице зависимостта по-ниска средна начална възраст при следващите поколения, но със сходна средна преживяемост на отделните поколения.

6. За представителите с Leu106Val се наблюдава промяна на пола между засегнатия родител от предходното и дете от следващото поколение, в случай че болният има две разнополови деца: болен баща и дъщеря, болна майка и син. Този феномен често, но не като абсолютно правило, се наблюдава и при болните с наследствена транстиретинова амилоидоза с полиневропатия. Липсва точно обяснение от генетична и/ли биохимична точка. И в двата случая унаследяването е автозомно-доминантно.

СЕМЕЙСТВО 2

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Мутация: SOD1ex5 Leu144Phe/L144F (c.432.TTG>TTC)

Произхожда от Калофер. Състои се само от един представител, но с данни за фамилност в предходните две поколения, с което заболяването е проявено в три последователни поколения. Данните за бащата и дядото на болния по бащина линия, получени от фамилната анамнеза и клиничния фенотип и положителната фамилност, са разглеждани ретроспективно.

Положителен ДНК анализ за посочената мутация има представителят от третото поколение G 3.1, които е индексния пациент. За момента няма данни за други заболели.

Таблица 98. Поколения и заболели представители – начало и преживяемост

Членове	Инициали	Пол	Дата на раждане	Година и месец начало	Възраст на начало	Преживяемост в месеци = години
G 1.1	АХА	М	1856/57	Няма данни	сходна	Сходна: 4-5г
G 2.4	ХАХ	М	1913	Няма данни	~ 52	
G 3.9	ТХА	М	2.11.1946	м. 2.2003	56,2	41м = 3,5г

При G3.9 началото (януари 2003 г.) е от долни крайници, едновременно с болезненост в кръста. Асиметрията ляво/дясно и проксимално/дистално се изразява с по-тежко засегнат десен крак дистално. Малко след поява на слабостта в краката се добавили и непостоянни уринарни смущения по ретенционен тип – трудно уриниране, слаба струя и прекъсване на уринирането. Не е имал урологични заболявания, с които да се обяснят симптомите. При престой в болнично заведение (юли 2004 г.) е проведено изследване на остатъчна урина (методът на изследване не е изрично отбелязан, но е вероятно да е ехографски), с резултат 29 ml, при норма до 25 ml. Сцинтиграфско изследване на урината (юли 2005 г.) е дало резултат остатъчна урина 35 ml при норма до 25 ml. Анамнестично появата на потрепвания в мускулатурата на краката се свързва с поява и на уринарни нарушения. Не е споделил сексуални нарушения.

Времето от началото на оплакванията до първото ЕМГ изследване и поставянето на точната диагноза е година и половина.

На табл. 99 е отразено съотношението на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН на отделните етажи към момента на диагнозата. Правилото е същото, както за първото семейство.

Отчитането на ЦДН е по наличие на симптомите: сухожилна и надкостна хиперрефлексия (А), парези/парализи (Б), мускулна спастика (В), положителни патологични рефлекси (Г), клонуси (Д).

Отчитането на ПДН е по наличие на симптомите: хипо/арефлексия (а), парези/парализи (б), мускулна хипо/атония (в), хипо/атрофии (г), фасцикулерни и фибрилерни потрепвания (д).

Таблица 99. Съотношение на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН

Членове	Инициали	Пол	Горни крайници		Долни крайници		Мозъчен ствол		El Escorial-R
G 3.9	ТХА	М	ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	Възможна → Вероятна
			АГ	няма	АГ	абвг	Б.о.	Б.о.	

От статуса са отбелязани сетивни нарушения, които при първия престой – юли 2004 г. (вторият е през януари 2005 г.), са имитирали полиневропатен синдром. При първия престой са отбелязани смутен вибрационен и ставно-мускулен усет в краката, хиперестезия в краката и проводна хиперестезия от Th8 дистално. При третия престой (юли 2005 г.) са отбелязани полиневропатен синдром и проводно сетивно нарушение: проводна хипестезия за болка, допир и температура с ниво Th12 – L1, по-изразено за дясната страна, с изразена субективна болка в същите райони не-

податлива на медикаментозно лечение с различни обезболяващи препарати, вкл. антиконвулсанти и синтетични наркотични средства (Tramal). Запазена дълбока сетивност. И при трите престоя са отбелязани уринарни нарушения като частична ретенция. Две години след началото е налице труден волеви контрол върху дефекацията с инконтиненция.

Таблица 100. Ликворни белтъци в mg/l

Членове	Общ белтък	Албумин	IgG	IgA	IgM
G 3.9	460,0↑	329,27	70,75↑	12,21↑	0,0
G 3.9	500,0↑	219,5	59,7↑	4,9	0,0

Референтните граници са описани на табл. 91

Особеност без сигнификатно значение е наличието на 0,06 атипични клетки в диференциалното броене и увеличените γ-глобулини.

Таблица 101. Индекси на ликворните белтъци

Членове	Албумин/ общ белтък	IgG/общ белтък	IgG/ албумин	IgA/общ белтък	IgA/ албумин	IgM/общ белтък	IgM/ албумин
G 3.9	0,72	0,15	0,22↑	0,03	0,04	–	–
G 3.9	0,44	0,12	0,27↑	0,01	0,02	–	–

Референтните граници са описани на табл. 93

Обективните данни за бащата и дядото при този болен са оскъдни и се основават изключително на фамилната анамнеза. Ако се доверим на това, то клиничният фенотип при това семейство има свои особености. Към настоящия момент данните са само за засегнати мъже. Началото е от долните крайници и ако не е в приблизително еднаква, то е в сходна възраст, преживяемостта също. Налице са тазоворезервоарни нарушения в уринирането и дефекацията, които трябва да се свържат със заболяването, и най-вече труден волеви контрол върху тези функции. Почти през цялото време малко след началото са налице сетивни нарушения, предимно субективни, но отразени в медицинската документация като обективни. В по-стари литературни източници се приемаше начало от долните крайници при фамилните форми, което освен при това семейство, при другите със SOD1 не се установява. Налице са промени в ликворния белтъчен профил и индекси, както при първото семейство.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ЗА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯТА Leu144Phe В SOD 1 ГЕНА

1. Възраст на начало на клинично болните.

Приблизително същата за болните от отделните поколения. В първото и второто е приблизително еднаква, за болния от третото е малко по-висока.

1.1. Средна възраст на начало на болните от еднакъв пол.

Разсъжденията по този под въпрос се покриват с вече изложените.

2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение.

Разглеждането на този въпрос изисква наличие на повече заболели от отделните поколения. За момента в това семейство има по един заболял от всяко едно от трите засегнати поколения.

2.1. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение с еднакъв пол.

Тримата заболели от три последователни поколения са мъже. За момента няма данни за заболели от женски пол.

3. Район на начало.

За отделните заболели началото е само от долните крайници. Клиничната картина е еднотипна, доколкото фамилната анамнеза не разкрива други особености в хода на заболяването.

4. Първи симптом от района на начало.

Изключително мускулна слабост, преминаваща в пареза. Засегнати са и двата неврона.

5. Преживяемост, вкл. по пол, и средна преживяемост между отделните поколения.

Преживяемостта е много сходна. За болния от третото поколение началната възраст е най-висока, но близка до тази на бащата и дядото, преживяемостта е малко по-ниска, но сходна с тази при бащата и дядото.

СЕМЕЙСТВО 3

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Мутация: SOD1ex 2 Leu38Val, p.Leu38Val (p.Leu39Val)

Произхожда от Стара Загора. Състои се от брат и сестра, без данни за фамилност в предходните поколения. Сестрата G 1.2 е индексният пациент. Двамата заболели имат първа братовчедка по бащина линия, починала на 38-39-годишна възраст, около 5-6 години преди заболяването да започне при АМН. Данните за тази жена до момента са оскъдни, анамнезата насочва за множествена склероза или АЛС. Втората е по-вероятна предвид съществуващата фамилност и бързата прогресия на заболяването, довела до фатален изход.

Таблица 102. Поколения и заболели представители – начало и преживяемост

Членове	Инициали	Пол	Дата на раждане	Година и месец начало	Възраст на начало	Преживяемост в месеци
G 1.1	АМН	M	13.06.1954	м. 01.1993	38,5	16
G 1.2	РМН-К	F	05.11.1959	м. 08.2001	41,8	15*/60-72*
Средно за поколението					40,15	15,5

От 15.10.2002 г., една година след началото, РМН-К е поставена на инвазивна (с трахеостома) апаратна вентилация. В литературата този момент се приема за равносилен на настъпил биологичен летален изход (Lacomblez L et al., 1996), (Swash M, 2000). В този случай преживяемостта е дадена и при двете възможности – към момента на въведената апаратна вентилация и момента на биологичния екзитус. Ако не се има предвид изкуствено удължената преживяемост, то същата е еднаква и за двамата сибси.

Различното начало по райони при двамата трябва да се отдава на вътрефамилна хетерогенност.

Таблица 103. Поколения и заболели представители – клинични белези

Членове	Инициали	Пол	Район на начало и първи симптом	Първи симптом	Втори засегнат район	Симптом	Трети засегнат район	Симптом
G 1.1	АМН	М	Долни крайници	Мускулна слабост, следват потрепвания в бедрата	Горни крайници	Мускулна слабост	Мозъчен ствол	Булбарен и псевдо булбарен с-м
G 1.2	РМН-К	F	Мозъчен ствол	Дизартрия, дисфагия	Горни крайници	Мускулна слабост	Долни крайници	Мускулна слабост

Асиметрията в началото на заболяването е представена на табл. 104.

Таблица 104

Членове	Инициали	Пол	Асиметрия ляво/дясно	Време от асиметрията до симетрията на симптомите	Асиметрия проксимално/дистално	Време от асиметрията до симетрията на симптомите
G 1.1	АМН	М	Няма	–	Проксимално > дистално	~ 9 месеца
G 1.2	РМН-К	F	Ляво > дясно	2 месеца	Проксимално ≥ дистално	2 месеца

Съотношението между недвигателните прояви и двигателните нарушения е отразено на табл. 105.

Таблица 105

Членове	Инициали	Пол	Недвигателен симптом преди и при началото	Време от недвигателния до появата на двигателния с-м
G 1.1	АМН	М	Болка в бедрени мускули, успоредно със слабостта	Няма
G 1.2	РМН-К	F	Няма	Няма

На табл. 106 е представено съотношението на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН на отделните етажи към момента на диагнозата. За всеки болен е дадена наличната комбинация. Стремежът е и за двата неврона да се ползва един и същ брой симптоми.

Отчитането на ЦДН е по наличие на симптомите: сухожилна и надкостна хиперрефлексия (А), парези/парализи (Б), мускулна спастика (В), положителни патологични рефлекси (Г), клонуси (Д).

Отчитането на ПДН е по наличие на симптомите: хипо/арефлексия (а), парези/парализи (б), мускулна хипо/атония (в), хипо/атрофии (г), фасцикулерни и фибрилерни потрепвания (д).

Таблица 106

Членове	Инициали	Пол	Горни крайници		Долни крайници		Мозъчен ствол		El Escorial-R
			ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	
G 1.1	АМН	М			А	бвд			Суспектна
G 1.2	РМН-К	Ж	АБГ	г	АБ		АБГ	агд	Вероятна → Дефинитивна

За АМН диагнозата е суспектна на шестия месец от първите симптоми, дефинитивна е месец преди екзитуса. ЕМГ находка през първите шест месеца от началото не е типична и приетата диагноза е моторна невропатия с токсична генеза, няколко месеца по-късно полиневрит с възпалителна генеза, поради намалени скорости по периферните нерви от долните крайници, въпреки наличната хиперрефлексия в долните крайници. ЕМГ данни за преднорогова увреда са регистрирани при брата една година от началото. Въпреки това е обсъждана болест на периферния двигателен неврон извън контекста на АЛС поради липсата на изявени белези от страна на ЦДН. Също поради липса на фамилност не е приета и диагнозата спинална мускулна атрофия, както и възпалителна демиелинизираща полиневропатия, неподкрепяща се от ликворното и ЕМГ изследване. Дефинитивна диагноза АЛС е приета месец преди леталния изход, настъпил в болнично заведение.

При сестрата ЕМГ с данни за преднорогова увреда е направена половин година от началото, когато е приета и клиничната диагноза.

Таблица 107. Ликворни белтъци в mg/l

Членове	Общ белтък	Албумин	IgG	IgA	IgM
G 1.1	670.0↑	–	–	–	–
G 1.1	600.0↑	341,5	107,2↑	10,0↑	0,0
G 1.2	480.0↑	227,0	64,53↑	4,7	0,0

Таблица 108. Индекси на ликворните белтъци

Членове	Албумин/ общ белтък	IgG/общ белтък	IgG/ албумин	IgA/общ белтък	IgA/ албумин	IgM/общ белтък	IgM/ албумин
G 1.1	–	–	–	–	–	–	–
G 1.	0,57	0,18↑	0,31↑	0,02	0,03	0,0	0,0
G 1.2	0,47	0,13	0,28↑	0,01	0,02	0,0	0,0

Таблица 109. Ликворна електрофореза

Членове	Инициали	Изследване по ред	Електрофореза
G 1.1	АМН	1	В норма
		2	увеличени α1 и γ-глобулини
G 1.2	РМН-К	1	γ-глобулини увеличени по поликлонален тип

Като цяло промените в профила на ликворните белтъци при това и при първото семейство и изобщо при болни с АЛС само могат да доведат до грешна диагноза поне в началото, ако им се даде прекалено голямо значение, включително и променените ликворни индекси и не се имат предвид клиничният фенотип и ЕМГ изследването за предноророгова увреда.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРПЕЛАЦИИ ЗА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯТА Leu38Val В SOD 1 ГЕНА

1. Възраст на начало на клинично болните.

Приблизително еднаква при двете сибси.

1.1. Средна възраст на начало на болните от еднакъв пол.

Братът има малко по-ниска начална възраст, което така, както и при първото семейство, може да се дължи на по-лесната ранимост на мъжкия пол. Тук бройката за момента е малка и тази теза е повече предполагаема, отколкото доказуема.

2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение.

Приблизително еднаква, но малко по-ниска за брата.

2.1. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение с еднакъв пол.

Данните в това отношение за това семейство не са достатъчни поради малката бройка болни.

3. Долни крайници с подчертано доминиране на увредата на периферен двигателен неврон при брата, начало от мозъчен ствол при сестрата с булбарен и псевдобулбарен синдром, отбелязвано като по-често при жените със спорадична форма (McCombe P, Henderson R, 2010).

4. Първи симптом от района на начало.

Мускулна слабост, преминаваща в периферна пареза при брата и говорни нарушения при сестрата.

5. Преживяемост, вкл. по пол и средната преживяемост между отделните поколение.

Приблизително еднаква за болните от същото поколения въпреки различните полове.

СЕМЕЙСТВО 4

Състои се от един спорадичен до момента болен със стоп-кодон мутация – SOD1ex5 Cys146STOP/C146X (c. 438 TGT >).

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Произхожда от Бобовдол. По бащина линия произхода е от с. Фролош/Кюстендилско, по майчина линия от с. Долно Тишаново/Кюстендилско. И двете населени

места са ендемични, от тях произхождат болни с мутацията Glu89Gln в TTR гена, което поставя въпросът за комбинация между двата генетични дефекта – за SOD1 и Glu89Gln в TTR гена. Същото касае и семейството със SOD1ex4 Leu106Val. Някои от представителите му продължават да живеят в селата на община Петрич, но една част са в Благоевград. При съчетание на двете мутации от два различни гена, определящи две коренно различни заболявания, клиничната картина е непредвидима.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ

Началната възраст на единствен болен, мъж (АДР) е на 35,4 години, с прояви от горни крайници – лява ръка, дистална слабост в китката с изтръпване на същата. Същите оплаквания се явили и в дясната ръка след един месец. Няма сигурни данни каква е последователността на следващите засегнати етажи, но към момента на диагнозата разпределението е: белези на засягане на ЦДН в долните крайници, белези от ПДН и ЦДН в ръцете, като доминира увредата на ПДН, докато тези на ЦДН са много слабо проявени, на ниво ствол белезите на увреда на ЦДН и ПДН са еднакво изразени, по El Escorial критериите – вероятна към дефинитивна форма на заболяването и подчертана асиметрия – лявата ръка е по-тежко засегната. Диагнозата и ЕМГ, потвърждаваща предноророгова увреда, са на шестия месец от началото. Преживяемостта е 1,2 години. Промените в белтъчния профил за същия период са отразени на табл. 110.

Таблица 110. Ликворни белтъци в mg/l

Общ белтък	Албумин	IgG	IgA	IgM
660↑	341,5	115,2↑	9,54↑	1,71↑

Ликворна електрофореза: γ-глобулини силно увеличени.

Таблица 111. Индекси в лумбален ликвор

Членове	Албумин/ общ белтък	IgG/общ белтък	IgG/албумин	IgA/общ белтък	IgA/албумин	IgM/общ белтък	IgM/албумин
АДР	0,52	0,18↑	0,34↑	0,02	0,03	0,003↑	0,01↑

Наличието на антиципация при генетичните форми на АЛС с мутация в SOD1 гена определя възможността след този болен да очакваме развитие на заболяването в един от неговите родители – този, предал мутацията. За момента с това семейство няма връзка, липсват данни за местонахождението на близките на болния и проследяването на неговите родители и поколение, клинично и с ДНК скрининг не е възможно.

ОБСЪЖДАНЕ

Всички представени семейства имат мутация в SOD1 гена. Въпреки че мутациите са в един и същи ген, между отделните семейства съществуват клинико-фенотипни различия, засягащи различни клинични характеристики: начална възраст, преживяемост, начало, съотношение между клиничните изяви на двата неврона към момента на диагнозата. При всяко едно от засегнатите представени семейства съотношението между изброените е специфично за тях и като цяло не се проявява при другите. Всяко семей-

ство според мутацията има свой собствен АЛС клиничен фенотип и характерни клинико-генетични корелации. Антиципацията при мутации в SOD1 е характерна (Iwai K et al.2002). Промените в ликворния белтъчен профил не са неочаквани и при наследствените SOD1 форми, увеличението на някои от ликворните индекси трябва да се приеме като израз на нарушена кръвно-мозъчна увреда, а не като израз на интратекален синтез.

СЕМЕЙСТВА С C9orf72G4C2 – ХЕКСАНУКЛЕОТИДНА ЕКСПАНЗИЯ

Всички семейства са разгледани въз основа на техните:

ОБЩИ ДАННИ

В тази група са четири семейства – три фамилни и един спорадичен случай. Описани са най-важните им клинични данни. Номерацията им отразява поредността на тяхното диагностициране. В родословията и текста е с удебелен шрифт. Номерацията на семействата е по реда на диагностицирането им. Всички имат български етнос.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ЗА ВСЯКО СЕМЕЙСТВО

Всяко едно от представените семейства има свой собствен клиничен фенотип, отнасящ се до:

1. Възраст на начало на клинично болните.

1.1. Средна възраст на начало на болните от еднакъв пол

2. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение.

2.1. Средна възраст на начало на болните от едно и също поколение с еднакъв пол.

3. Район на начало.

4. Първи симптом от района на начало.

5. Преживяемост, вкл. по пол и средната преживяемост между отделните поколения.

6. Пол на засегнатите болни и съотношение мъже/жени

СЕМЕЙСТВО 1

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Произхожда от с. Замфирово/Берковско/Монтанско. Състои се от майка, дъщеря и син, който заболява последен с болки в мускулатурата на крайниците от април 2018 г. По този повод провежда едномесечно лечение с кортикостероиди. Както и при други наследствени и спорадични форми, не е изключение първите симптоми да бъдат недвигателни. В началото болките не са отдавани на възможна субклинична двигателна слабост. За началото на заболяването е приета появата на двигателния дефицит от януари 2019 г. (52,2 години) със слабост в глезените. Шест месеца по късно (юли 2019 г.) е с квадрипирамиден синдром: умерено изразена сухожилна и надкостна хиперрефлексия в четирите крайника, леко изразена спастика и клонуси на китките и до умерени клонус и спастика на ходилата, без патологични рефлекси. Умерена хипотрофия на околораменните мускули, леко изразена на малките мускули на дланите. Мускулната сила е умерено намалена проксимално (раменен пояс)

и дистално (мускули на дланите). Изразена кожна коремна хипорефлексия. Много леко оживен мандибуларен рефлекс и положителни орални автоматизми. В края на юли 2019 г. се добавят генерализирани потрепвания по мускулатурата на четирите крайника и тялото. При този болен клиничният фенотип в началото на заболяването се характеризира с увреда на централен и периферен двигателен неврон, като доминира лезията на централния. В рамките на половин година от началото лезията на периферния двигателен неврон търпи бърза еволюция с добавяне клинично на хипотрофии проксимално и дистално в ръцете, а впоследствие и мускулни потрепвания по тялото и предимно по крайниците. Поради негативизъм към 1 юли 2019 г. няма болнична верификация на заболяването и ЕМГ потвърждение. Поради употребата на кортикостероиди от началото на оплакванията е възможно ЕМГ картината да се замъглява от миогенни промени. Предстои ДНК верифициране и при възможност определяне дължината на експанзията.

Майката на болната е най-малката от три сестри. Нейното поколение е отбелязано като първо. Дъщеря G 2.1 е индексният пациент. Поколението на синът и сестрата е отбелязано като второ. До момента няма данни за други заболели роднини на майката. Генетичният дефект е установен при изследване на майката. Първа заболява дъщерята и три години и осем месеца след нейния екзитус заболяването се развива и у майката. Разликата във възрастта на начало между майката и дъщерята е 27,4 години. Във възрастта на начало между синът и майката разликата е 7,4 години, разлика във възрастта на начало между сестрата и брата – 20 години. В този случай става дума за антиципация, описана при тази хексануклеотидна експанзия (Mossevelde S et al., 2017). Авторите не намират сигнификантно значение на пола на предаващия и наличието на антиципацията. Последната при отделните семейства с експанзията е различна и се движи от 7,5 до малко над 10 години. В българската литература е описан случай на едновременно заболели майка и дъщеря (Георгиев, И., 1963), сходен с представения. Не е уточнено при коя от двете заболяването се манифестира първо, но и при двете началото е от горните крайници, при едната от дясната, при другата – от лявата ръка. При представеното семейство има разлика в района на начало, което трябва да се отдаде на клинична хетерогенност, независимо от доказаната мутация.

Таблица 112. Поколения и заболели представители – начало и преживяемост

Членове	Инициали	Пол	Дата на раждане	Година и месец начало	Възраст на начало	Преживяемост в години/месеци
G 1.3	ТХМ	Ж	25.10.1945	м. 08.2005	59,6	2,3 (28)
G 2.1	ПДС	Ж	23.08.1964	м. 10.1996	32,2	5,2 (62)
G 2.2	ХДМ	М	2.07.1966	м. 1.2019	52,2	> 1 г.*

*Към 1 юли 2019 г. починят не е починал

Възрастта на начало е обратно свързана с преживяемостта – приблизително двойно по-кратка при майката. При оценка на тази зависимост трябва да се

има предвид клиничният фенотип – при дъщерята той е с доминираща увреда на централен двигателен неврон, свързван по литературни данни с по-ранно начало и по-дълга преживяемост. При това семейство, както и по литературни данни (Sara Van M et al., 2017), по-кратката преживяемост се определя от клиничния фенотип (в случая стволово начало от майката) и възрастта на начало (по-висока при майката).

Таблица 113. Поколения и заболели представители – клинични белези

Членове	Инициали	Пол	Район на начало и първи симптом	Първи симптом	Втори засегнат район	Симптом	Трети засегнат район	Симптом
G 1.3	ТХМ	Ж	ствол	Дизартрия, дисфагия	Горни крайници	Мускулна слабост, хипотрофии	Долни крайници	Мускулна слабост
G 2.1	ПДС	Ж	крака	Мускулна слабост, хипотрофия	ръце	Мускулна слабост	Ствол и трункус едновременно	Пареза на увула, + дланно-ментален р., фасцикулации по туловище
G 2.2	ХДМ	М	Крака > ръце	Мускулна слабост, хипотрофия	Долни крайници	Мускулна слабост, потрепвания	Горни крайници	Мускулна слабост, проксимални и дистални хипотрофии, потрепвания

При дъщерята една година и два месеца след първите симптоми (м. декември 1997 г.) доминира увредата на централния двигателен неврон. В тогавашния неврологичен статус са отбелязани: 1. Двигателна дейност: ограничена дорзална и в по-лека степен плантарна флексия на дясно стъпало, при пробите за латентни парези – пронира дясна ръка, отпуска десен крак. 2. Рефлекси: оживени двустранно трицепсов и коленен, повече вдясно, отслабен ахилов вдясно. Коремни – бързо изчерпващи се вляво. 3. Положителни рефлекси двустранно Хофман и Трьомнер и Бабински вдясно. От страна на периферния двигателен неврон са отбелязани: хипотония и хипотрофия на мускулатурата на дясната подбедрица. 4. Допълнително са отбелязани: императивни позиви за уриниране с периодична инконтиненция, лека интенция вдясно при носопоказалечна проба, хипестезия по S1 дерматом вдясно с ЕМГ данни за тежка коренчева лезия на L5 и S1 вдясно. Няма данни да е търсена спонтанна активност. Поставена е диагноза демиелинизиращ енцефаломиелополирадикулоневрит. Проведеният (януари 1998 г.) МРТ на главен мозък не е установил данни за множествена склероза. Първата ЕМГ с данни за спонтанна активност от мускулите на дясна ръка и крак е проведена на първата година от началото на оплакванията. Точната клинична диагноза е поставена през месец юли 1998 г. – 22 месеца след

началото, ЕМГ е потвърдена с данни за спонтанна активност от долни крайници и предимно десния. В този период в неврологичния статус също е доминирала увредата на централния двигателен неврон. За диагностично уточняване към момента на диагнозата е проведено уродинамичното изследване с трансуретрален катетър – без данни за остатъчна урина и повишена активност на мехура. Противовъзпалителното лечение не е довело до отзвучаване на тазоворезервоарните нарушения. Тазоворезервоарни нарушения се описват при спорадични форми на АЛС (De Carvalho M et al., 2011), включително при форми с клинично доминиране на увредата на ЦДН (Jeffrey M et al., 2015). Към момента на диагнозата са налице още: ЗЕП – при монокулярна стимулация, двустранно забавена и недобре организирана аферентация, без асиметрия. СЕП: забавена и недобре организирана слухова аферентация, двустранно на високо стволово ниво при моноаурална стимулация на ляво ухо (кръстосани пътища). СКО – данни за двустранно засягане на симпатиковите постганглионарни влакна на долни крайници – не се отвежда SSR от n.fibularis.

При майката не може да се определи начинът на предаване: бащата е починал на 82 години, майката на 54 от злокачествено заболяване. Диагнозата е поставена на шестия месец от началото, потвърдена с ЕМГ – преднорогова увреда от горни и долни крайници. С по-голяма вероятност предаването да е от майката.

Невропсихологичното изследване половин година след началото на заболяването установява: Ориентация напълно съхранена; Паметови процеси – при заучаване се регистрира умерено снижение – занижена платовидна крива; Непосредствено възпроизвеждане – 50%; отсрочено възпроизвеждане – 40%; разпознаване 85%. Ограничена вербална флуентност; Затруднено извличане на информация. MMSE = 26-27; Езикови процеси – затруднено назоваване; Актуален статус – общо съхранено когнитивно функциониране спрямо преморбидното равнище, с умерено снижение в извличането на паметовите следи.

Данните от невропсихологичното изследване при майката за ограничена вербална флуентност могат да са резултат на говорните промени, но не и останалите регистрирани нарушения.

Описаните нарушения в езиковата област при тази болна дават основание да се приеме наличието на FTD-ALS комплекс (Simon-Sanchez J et al., 2012; Valenzuela M et al., 2018; Strong M et al., 2009).

При двете болни се наблюдава известна асиметрия в началото на заболяването, представена на табл. 114.

Табл. 116 представя съотношение на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН на отделните етажи към момента на диагнозата. Представени са съотношенията към момента на диагнозата. Стремежът е и за двата неврона да се ползват един и същи брой симптоми.

Таблица 114

Членове	Инициали	Пол	Асиметрия ляво/дясно	Време от асиметрията до симетрията на симптомите	Асиметрия проксимално/дистално	Време от асиметрията до симетрията на симптомите
G 1.3	ТХМ	Ж	Да, ляво	6 до 9 месеца	Да, дистално	6 до 9 месеца
G 2.1	ПДС	Ж	Да, дясно	До 25 месеца за слабостта, 27 и > месеца за хипотрофията	Да, дистално	4,5 години
G 2.2	ХДМ	М	Липсва	–	Липсва	–

Таблица 115. Отношения между двигателни и недвигателни прояви при начало на заболяването

Членове	Инициали	Пол	Недвигателен симптом преди и при началото	Време от недвигателния до поява на двигателния с-м
G 1.3	ТХМ	Ж	Няма	Няма
G 2.1	ПДС	Ж	Няма*	Няма*
G 2.2	ХДМ	М	Да, болки в мускулатурата на крайниците	9 месеца

*При дъщерята няма недвигателни прояви преди двигателните или едновременно с тях. Същите – болка по външната повърхност на дясна подбедрица с изтръпване в областта на S1 дерматом, се появяват седем месеца след началото и трябва да се свързват с наличната неврологична симптоматика от увреда на ЦДН и променената механика с натоварване на поясен отдел на гръбнака.

Таблица 116. Съотношение на клиничните прояви от увреда на ЦДН и ПДН

Членове	Инициали	Пол	Горни крайници		Долни крайници		Мозъчен ствол		El Escorial-R
			ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	ЦДН	ПДН	
G 1.3	ТХМ	Ж	АГ	г	А		АБ		Възможна → Вероятна
G 2.1	ПДС	Ж	АГ		АД	бвг	Г	б	Вероятна → Дефинитивна
G 2.2	ХДМ	М	АБВД	гд	АБВД	гд	АГ		Вероятна → Дефинитивна

Отчитането на ЦДН е по наличие на симптомите: сухожилна и надкостна хиперрефлексия (А), парези/парализи (Б), мускулна спастика (В), положителни патологични рефлекси (Г), клонуси (Д).

Отчитането на ПДН е по наличие на симптомите: хипо/арефлексия (а), парези/парализи (б), мускулна хипо/атония (в), хипо/атрофии (г), фасцикулерни и фибрилерни потрепвания (д).

Таблица 117. Ликворни белтъци в mg/l

Членове	Инициали	Общ белтък	Албумин	IgG	IgA	IgM
G 1.3	ТХМ	350,0	163,5	34,6	4,8	0,0
G 2.1	ПДС	400,0	188,0	35,0	4,8	0,0

Таблица 118. Индекси в лумбален ликвор

Членове	Албумин/ общ белтък	IgG/общ белтък	IgG/албумин	IgA/общ белтък	IgA/албумин	IgM/общ белтък	IgM/албумин
G 1.3	0,47	0,1	0,2↑	0,01	0,03	–	–
G 2.1	0,47	0,09	0,19↑	0,01	0,03	–	–

Таблица 119. Индивидуални белтъци в mg/l

Членове	Инициали	1	2	3	4	5	6	7
G 1.3	ТХМ	13,1	–	–	–	7,15	2,57	–
G 2.1	ПДС	–	–	–	–	–	–	–

Означения: 1 – Преалбумин (транстиретин), 2 – Церулоплазмин, 3 – Трасферин, 4 – А1-антрипсин, 5 – А1-кисел гликопротеин, 6 – А2-макроглобулин, 7 – А2-хаптоглобин.

Таблица 120. Ликворната електрофореза

Членове	Инициали	Електрофореза
G 1.3	ТХМ	нормална
G 2.1	ПДС	нормална

Референтните граници за ликворните индекси и индивидуалните белтъци са същите, както при болните със SOD1 мутацията.

Като цяло промените в лумбалния ликвор при болните с хексануклеотидната повтора не са такива, както при семействата със SOD1 мутациите. Това се отнася за общия ликворен белтък, чието повишение не е толкова изразено или е в референтните граници, както и за ликворните индекси и индивидуалните белтъци в случаите, когато са изследвани.

СЕМЕЙСТВО 2

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Произхожда от гр. Банкя по майчина линия. Състои се от мъж (РСТ) и негова леля (ТПЦ) по майчина линия. Няма анамнестични данни при майката да са налице прояви на FTD или АЛС. Основание този случай да се приеме за фамилен е наличието на клинична картина за АЛС у лелята (инициали ТПЦ), съгласно катамнезата от нейните роднини и близки.

Първите симптоми при лелята се наблюдават на 52-53-годишна възраст (януари 1968 година) от долните крайници, с прояви на мускулна слабост, промяна на самостоятелната походка и многократни падания. Три месеца по-късно се добавя мускулна слабост в ръцете. Четири месеца преди ексизитуса се развиват говорни нарушения. Хипотрофията в края на заболяването и била изразена, но не са установени прояви, насочващи към FTD. Продължителността на заболяването е една година.

При индексния пациент (РСТ) заболяването започва на 54,1-годишна възраст (септември 2004) – 36 години след смъртта на лелята. Продължителността на заболяването (преживяемост) е 2,8 години (възраст при екзитуса – 56,9 години/56 години и 11 месеца).

Началото е от ствола, с говорни нарушения и накъсване на думите при говорене, а след няколко месеца и съчетани с езикови нарушения – накъсване на думите на срички при говор. Проведеният МРТ на главен мозък на петия месец от началото (края на януари 2005 г.) е нормален. Във връзка с прогресиращи афатични нарушения (не разбирал добре говора на околните), е проведен втори – девет месеца от началото (юни 2005 г.) с резултат: „На фона на дискретно проявена за възрастта исхемична генерализирана атрофия на мозъчния паренхим, засягащ предимно голямомозъчните полукълба се установява неголяма субкортикална огнищна лезия, засягаща бялата мозъчна субстанция и отчасти кортекса, разположена в предния париетален оперкулум, в областта на гирус Брока вляво. Компонентите на предната и задната циркулация са в норма. Заключение: Находката отговаря на лакунарен инфаркт в областта на „моторната речева зона" – зоната на Брока вляво" (Приложение 23, стр. 320).

При обективното изследване една година след началото: ориентиран за собствена личност, непълно ориентиран за време и място. В домашни условия състоянието му флуктуира. Изключително затруднен вербален контакт поради нарушения в говора. На някои от въпросите отговаря писмено. Снижени когнитивни функции (памет, внимание, мислене). Очертава се страхово-параноиден синдром на фона на тревожно-страхов афект. Суспектен за слухови халюцинации. Диагноза (след по-дълго психиатрично наблюдение при развита психиатрична симптоматика): органично налудно (шизофреноподобно) разстройство.

Година и четири месеца след началото са описани психиатрични нарушения, изразяващи се в мнителност, подозрителност, на моменти интензивно страхово напрегнат – заключвал вратата и я завързвал с телове, постоянно стоял на балкона, тъй като смятал, че му е сложена заредена бомба в колата (във връзка с кражба на колата му през 2002 г.) и не желаел да се качва в нея, привиждали му се най-често двама – съпруг на сестра му (във връзка с това, че сестра му взела някакви документи за имот, години преди началото зет му вадил нож срещу него), който, стоейки зад една печка, държи нож срещу него; привиждал му се и племенникът му, за когото смятал, че му

слагал отрова в храната. Не смеел да остане сам в дома си, имал страх, че някой иска да го убие и затова е бил в постоянно очакване, като непрекъснато ходел из апартамента си, стоял до прозореца, на балкона или на вратата на шпионката, като гледал през нея и очаквал враг. Когато пищяли алармите на колите, смятал, че са дошли за него. Поради тези си халюцинации слагал различни предмети за отбрана (вилици, ножове, железен предмет) близко до леглото, където спи, или ги носел из дома си, или държал брадва до външната врата. За период от три месеца (юни-август-септември 2006 г.) е лекуван със Seroquel 1/4 табл. вечер от 200 mg.

На 2,2 година след началото проявите са диагностицирани от психиатър като: Страхово-тревожен синдром с параноидни елементи.

Неврологичните нарушения прогресират, като постепенно се добават смущения в гълтането, слабост с мускулни потрепвания по крайниците, спад на тегло поради намаление на мускулната маса. В клиничната феноменология е интересно наличието на incontinention urine et alvi с императивен характер, предимно нощем, и честота един път на два-три дни, особено изразени две години и четири месеца след началото (декември 2006 г.).

Прогресирали са и невропсихологичната, и психиатричната симптоматика: две години след началото – грешки в писмената реч, развили се в явни афатични (Приложение 24, стр. 321). Две и половина години след началото: забравяне и дезориентация за посока.

Ретроспективният клиничен и невропсихологичен анализ (доц.М. Райчева, Клиника по неврология) насочват към начало на промените с говорни нарушения по дизартричен тип. Скоро се добавя сензорен езиков дефицит (неразбиране на говоримата реч), който бързо се генерализира и обхваща и експресивната реч. Самостоятелната експресивна реч е накъсана и редуцирана, тип неплавна прогресираща афазия. На втората година от началото на симптомите MMSE е 18-20, налице е тежка аграфия, както при самостоятелно писане, така и при преписване. Пациентът преписва текстове от книга (Приложение 24, стр. 321), което представлява "словесна салата" в писмена форма – объркана и неразбираема, с разпад на кодирането от слухово-фонемен към графемен код. Магнитнорезонансното изобразяване на главния мозък показва по-изразена левостранна атрофия, обхващаща и задна, и предна езикова зона, челният ляв дял също е по-засегнат (Приложение 23, стр. 320).

Резюмираната хронология на симптоматиката при този болен показва дизартрични прояви, последвани от езикови нарушения от атипичен бързопрогресиращ смесен тип (не само с нарушена семантика или само неплавна експресивна реч). Последни се появяват поведенческите отклонения от психотичен тип – делюзии и халюцинации.

Времето от началото до първото ЕМГ изследване с данни за преднорогова увреда от четирите крайника и езика е десет месеца. В неврологичния статус са били налице лезия на ЦДН и ПДН на нивото на ствола и ръцете. Времето от началото до поставянето на дефинитивна диагноза е година и пет месеца (1,4). За същия период МРТ на главен мозък е регистрирал единствено лекостепенна вътрешна и външна хидроцефалия, включваща всички отдели на вентрикулната система.

Малко след втората година от началото (2,2) болният е с клинично дефинитивна АЛС – белези на увреда на ЦДН и ПДН от четирите крайника и мозъчния ствол. Леталният изход настъпва в болнично заведение на фона на перкутанна гастростома и апаратна вентилация, поставени месец преди това.

Описаните нарушения в езиковата и поведенческата област при този болен дават основание да се приеме наличието на FTD (Strong M et al., 2009). Възрастта на начало е почти еднаква и при двамата болни – леля и племенинк. При главния представител говорните нарушения се изявяват едновременно или почти едновременно с езиковите. В анамнезата има известни данни за поява първо на въпросното накъсване на думите при говор, около шест месеца преди говорните нарушения. Появата на езиковите преди типично двигателните нарушения може да бъде наблюдавана при случаите на FTD-ALS complex и макар и рядко, не трябва да се разглежда като изключение, отхвърлящо диагнозата.

СЕМЕЙСТВО 3

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Родът е от гр. Панагюрище. Произходът по мъжка линия е от гр. Охрид, най-ранният представител е роден през 1786 г. Основание този случай да се приеме за фамилен е наличието у неговия баща и брат на заболяване със сходна клинична картина, започнала и при двамата с говорни нарушения. Бащата (роден 1902 г.) – G 1, е починал на 67-68-годишна възраст след предходно залежаване. Болният има по-голям брат (роден през 1929 г.) – G 2.1, починал 1975/76 г. на 47-годишна възраст и продължителност на страданието 4-5 години. Индексния пациент G 2.4 има две по-големи сестри G 2.2 и G 2.3, за които до момента няма данни за налична симптоматика.

Таблица 121. Клинични данни

Членове	Инициали	Пол	Дата на раждане	Година и месец начало	Възраст на начало	Преживяемост в години
G 1	Няма данни	M	1902	Няма данни		
G 2.1	ДДШ	M	1929	Няма данни	42-43 г.	4-5
G 2.4	РДШ	M	23.10.1942	м. 5.2007	64,2	1

Главният представител е мъж – РДШ. Заболяването започва 30 години след смъртта на неговия брат. Началото на заболяването е на 64,2 години от мозъчния ствол с говорни нарушения. Времето от първите симптоми до първото ЕМГ с данни за предноророгова увреда и поставяне на клинична диагноза възможна АЛС е два месеца, с прояви на булбарен и псевдобулбарен синдром. Отчетени са и когнитивни нарушения: Леко изразен когнитивен дефицит по органичен тип с фиксационна хипомнезия, хипопросексия (болестно намалено внимание), затруднена концентрация, брадипсихия.

Два месеца след началото е регистрирана с проведено МРТ на главен мозък – голямомозъчна корова и малкомозъчна атрофия.

Описаните нарушения в езиковата област при този болен дават основание да се приеме наличието на FTD-ALS complex (Strong M et al., 2009).

За цялото семейство може да се обсъжда клинична вътрефамилна хетерогенност.

СЕМЕЙСТВО 4

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Състои се от жена (РЕЙ). Произхожда от гр. Ямбол. По бащина линия произходът е от Беломорска Тракия, по майчина линия от гр. Ямбол. Не са установени данни за фамилност. Началото е на 49,7-49,9 години. В прогресията на симптомите също е налице известна асиметрия. Първоначално са налице мускулни крампи в подбедрицата на лявия крак, впоследствие се засяга лявата ръка под формата на флексорни спазми на пръстите, наподобяващи флексорните писарски гърчове, съпроводени с изтръпване на първи до трети пръст, включително. Такъв хеми тип е рядко срещан, включително при спорадичните форми. Пет месеца по-късно същите оплаквания обхванали и десните крайници. Ляво/дясна и проксимална/дистална асиметрия в клиничната изява на увредата на централния и периферния двигателен неврон се задържа за повече от шест месеца. Доколко в действителност е продължила, няма данни поради липса на контролен преглед след първите шест месеца от поставяне на диагнозата. Първото ЕМГ изследване с данни за преднорогова увреда от долните крайници и поставянето на диагнозата – клинично вероятна АЛС, са половин година след първите прояви: увреда на ЦДН в крайниците, повече долните (хиперрефлексия до поликинетични, спастичен тонус в краката с леки клонуси, патологични рефлекси, кожна коремна хипорефлексия), увреда на ПДН в крака и ръце: хипотония на десен крак, хипотрофия на мускулите на китките с хипотония, потрепвания по мускулатурата на четирите крайника. 3. Двигателна дейност: тежка перонеална пареза и по-лека тибиална, пареза за мускулите на китките и по-лека за околораменните мускули. Отчетена е и вегетативна симптоматика – студени ходила. МРТ на главен мозък на петия месец от началото е бил с данни за лекостепенна дилатация на субарахноидните пространства по конвекситета фронтопариетално. Ликворното изследване е било с общ белтък 0,38 g/l, албумин, IgG, IgA, IgM – в референтни граници. Електрофореза: леко увеличени α2-глобулини. Преживяемостта е една година и четири месеца – 1,3 години.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ ЗА СЕМЕЙСТВАТА С C9orf72G4C2 ЕКСПАНЗИЯ

Всяко едно от представените семейства има свой собствен клиничен фенотип, отнасящ се до следните показатели: възраст на начало на засегнатите членове, вариращa възраст на начало на болните от същото или следващо поколение, район на начало със съответната клинична картина, преживяемост, разлика или не в половете на засегнатите болни в едно и също или в различни поколения, клиничен фенотип в едно и също или в различните поколения. Съчетанията от тези показатели са уникални за всяко семейство и затова семействата са представени отделно.

За разлика от семейството със SOD1, семействата и болните тук са доста по-малко, вариациите в показателите са доста по-големи и анализът е по-труден. И при семействата с C9orf72G4C2 експанзията и мутация в гена за SOD1 е налице дългогодишна антиципация.

Таблица 122. Сравнение на представените показатели при отделните членове от отделните семейства с C9orf72G4C2

Семейство	Представител (инициали)	Пол	Фамилност	Район на начало	Начална възраст	Преживяемост	Клиничен фенотип
1	G 1.3/ТХМ	Ж	−	ствол	59,6	2,3 (28)	ALS/ALS-FTD
	G 2.1/ПДС	Ж	+	крака	32,2	5,2 (62)	ALS (Primary)
	G 2.2/ХДМ	М	+	крака > ръце	52,2	> 1 г.*	ALS
2	ТПЦ	Ж	−	крака	52-53	1,0	ALS
	РСТ	М	+	ствол	54,1	2,8	ALS-FTD
3	G 1/няма данни	М	−	ствол	Няма данни		
	G 2.1/ДДШ	М	+	ствол	42-43	4-5	Няма данни
	G 2.4/РДШ	М	+	ствол	64,2	1	ALS-FTD
4	РЕЙ	Ж	−	Спинално**	49,7	1,3	ALS

*Пациента не е починал към 01.07.2019 г.

**При този болен началото е едностранно от левите крайници

В проучваната от наши автори кохорта с фронтотемпорална деменция и ДНК верифицирана C9orf72 експанзията, средната начална възраст на заболяването при четиримата болни с експанзията е 52,5 ± 5,6 с обхват 49-61 години. Преживяемостта е 7,2 години ± 3,6 с обхват 4-12 години (Мехрабиан-Спасова, Ш., 2016 г.). При представените болни със същата експанзия, същите показатели с изключение донякъде на средната начална възраст, числовите стойности на останалите показатели доста се разминават. Възможно обяснение може да бъде клиничният фенотип, който при представените болни е доминиращ моторен, клонящ предимно към АЛС, докато проявите на фронтотемпорална деменция в различните ѝ проявления са слабо представени.

При първото семейство има ясно изразена антиципация по отношение началната възраст между майката, дъщерята и синът. Прежимяемостта е в обратното съотношение – по-висока при дъщерята. Наличието на антиципация предполага, че в случаи на генетични форми на АЛС в млад човек, след време/години трябва да се очаква изява на заболяването при единия от родителите. При наличие на успешно лечение и данни от скрининг на родителите, това би имало значение за успешна терапия. Различната преживяемост може да се обясни и с различния район на начало – мозъчен ствол при майката. Болните с начало от ствола, включително спорадичните, имат по правило по-кратка преживяемост. В клиничния фенотип също е налице разлика – при дъщерята заболяването започва като първична АЛС, при синът почти едновременно с малка времева разлика се засягат централен и периферен двигателен неврон.

При второто семейство началната възраст е приблизително еднаква, както и преживяемостта, но с по-голяма числова разлика между двамата заболели. Болните в отделните поколения са от различен пол. Майката на болния е без клинични прояви. Различен е и клиничният фенотип: при племенника началото е от мозъчния ствол и

с прояви на FTD, при лелята е била налице само увреда на периферния двигателен неврон. Тук може да се обсъжда разлика в броя на експанзията, което дава различен клиничен фенотип (Mossevelde S et al., 2017).

При третото семейство разликите между отделните представители са най-изразени. Двамата братя развиват заболяването един след друг, с начало от мозъчния ствол. Началната възраст и преживяемостта варират в най-висока степен в сравнение с болните от другите семейства. При по-големия брат няма данни дали симптоматиката е както при по-малкия с прояви и на FTD, което не може да се изключи предвид начало от ствола.

При четвъртото семейство се касае за спорадичен случай до момента.

За повечето болни началото най-често е от мозъчния ствол с дизартрия, но за някои е от долни крайници с прояви на мускулна слабост, преминаваща в пареза/плегия. FTD варира от лек до умерен когнитивен дефицит и поведенчески нарушения с халюцинации. Като цяло средната начална възраст на болните с начало от ствола от всички семейства е по-висока от тази на болните със спинално начало, като съотношението е 55,1 към 44,8. Преживяемостта е много сходна: 2,7 години при начало от ствола и 2,5 при спинално начало. Подобна зависимост, но не с района на начало, е налице и при семейството със SOD1 от с. Ключ: по-ниска средна начална възраст в следващите поколения, но със сходна преживяемост.

По-подробен клинично-генетичен анализ може да се изгради при наличие на данни за броя на експанзиите при клинично доказаните случаи. За момента това не е възможно – болните с тази експанзия са починали и при малкото изследвани няма данни от изследващата лаборатория за броя на повторенията.

В ликворните промени наблюдаваните промени в индексите са същите, както при болните със SOD1 мутацията: най-често несистемно са променени индексите на имуноглобулините с албумина, но без оформена зависимост – не всички са едновременно повишени при отделните болни, повишението не засяга всички индекси едновременно. В случаите на повече от едно пълноценно изследване може да има разлика в стойностите на индексите от норма до повишение.

СЕМЕЙСТВО С МУТАЦИЯ В TBK1 ГЕНА p.Leu94Ser

КЛИНИЧНИ ДАННИ

Семейството се състои от брат и сестра. Произходът по майчина линия е смесен: баби от с. Хераково и Великотърновско, дядовци от Банкя и Дупнишко. Сестрата е по-голяма с две години. Началото при брата е от долните крайници – десен крак на възраст 44 години. Клиничните прояви към момента на диагнозата са: увреда на периферен двигателен неврон в четирите крайника (арефлекия, хипотрофии, периферни парези, потрепвания), кожна коремна арефлексия, леко оживени дълбоки коремни рефлекси. Контролният клиничен преглед (януари 2016 г.) при получаване на ДНК резултата разкриваше данни за увреда само на периферен двигателен неврон в горни и долни крайници, предимно дистално – ALS-Progressive muscle atrophy форма. MMSE е бил 28 точки. Майката по данни на болния е имала сходни симптоми с начало в сходна възраст, на около 47 години, с постепенно развиваща се пареза на десния крак, обездвижване и фатален изход на около 55-годишна възраст. Болният още е жив и към януари 2016 г.

е с над осем години ход на заболяването. Неговата сестра е с дългогодишни психични нарушения, диагностицирани от млада възраст, с лека степен умствена изостаналост, под наблюдение на психиатър. Тя носи мутацията, но към януари 2016г няма клинични белези за увреда на двигателните неврони. Самообслужва се. И двамата нямат деца. Първа братовчедка по майчина линия – дъщеря на негов вуйчо, също има психични нарушения, диагностицирани като биполярно разстройство. Засега тя няма проведен ДНК тест. Семейството подлежи на проследяване. Характерно е, че клиничният фенотип е различен при брата и сестрата, изтъквано в литературата (Van der Zee J et al., 2017); (Borghero G et al., 2016); (Tsai P et al., 2016); (Gomez-Tortosa E et al., 2017), както и честите най-общо психични прояви (Mossevelde S et al., 2015).

КЛИНИЧНО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ

При това семейство също са налице някои особености. Клиничните прояви при болния са само с увреда на периферен двигателен неврон, прогресията е бавна и надхвърля двойно класическата средна преживяемост при спорадичните АЛС болни от 4-5 години. Налице е смяна на фенотипа при болния и сестра му. Доколкото по литературни данни мутациите в ТБК1 гена обуславят разнообразен клиничен фенотип, то при сестрата не може да се изключи заболяването, макар до последния преглед да няма двигателни изяви. Същото се отнася и за неговата първа братовчедка, ако бъдещ ДНК анализ докаже наличието на мутацията. До този момент братовчедката на болния не е изследвана в тази насока.

Характерна при болните с тази мутация е смяната на фенотипа, наблюдавана при брата и сестрата. Това се счита за особеност на мутациите в ТБК1 гена, при които често се наблюдава вариант на чиста болест на двигателен неврон (клинични прояви само на увреда на периферния двигателен неврон, означавана още и като ALS-Progressive muscle atrophy форма), чиста фронтотемпорална деменция (Mossevelde S et al., 2018) или комбинация на АЛС с фронтотемпорална деменция.

Предвид литературните данни за начало на АЛС с прояви на FTD и след това добавяне на моторни симптоми, то вероятно част от тези болни минават през психиатър, без да се диагностицира ALS-FTD комплекс, независимо от няколкото мутации, които причиняват този клиничен феномен (Mossevelde S et al., 2018), съчетан и с различна хистопатологоия. Засега този въпрос в страната не е разработван.

Като израз на вътрефамилна клинична хетерогенност и антиципация при представените семейства, независимо от генетичния дефект могат да се наблюдават следните комбинации:

1. Родител и дете (без значение на половете) развиват в едно и също време заболяването и са живи едновременно за определен период от време. Тук подвидовете могат да са два:

1.1. Първи развива заболяването родителят, едновременно или скоро след него и детето. Родител и дете са живи едновременно за определен период от време.

Или

1.2. Първо развива заболяването детето, едновременно или скоро след него и родителят. Родител и дете са живи едновременно за определен период от време.

2. Заболелите родител и дете нямат период на засичане. Тук подвидовете също могат да са два (без значение на половете).

2.1. Заболяването развива първо родителят, след неговата смърт заболяването се развива у детето, като неговата възраст на начало е по-ниска от тази на родителят предал заболяването. Родител и дете не се засичат едновременно живи.

2.2. Заболяването развива първо детето, след неговата смърт родителят. Началната възраст на детето е по-ниска от тази на родителя. Дете и родител не се засичат едновременно живи.

Какво е клиничното значение на това наблюдение за момента не може да се прецени, поради малкия брой на наблюдаваните клинични случаи. Ако в описанието се вземат предвид и половетете на предаващите и унаследилите мутацията, броят случаи за анализ ще бъде още по-малък.

СЕМЕЙСТВО С МУТАЦИЯ В UBQLN2 ГЕНА

КЛИНИЧНИ ДАННИ

От всички болни с изследване на ДНК за възможни мутации е налице една с полиморфизъм, непатогенен генетичен дефект, съгласно програмно тестване, провеждано от специалисти по генетика. Сигурността на използваните програми, определящи доколко дадена мутация е патогенна, или не, е до 80%.

Болната е жена (ССИ) от ромски етнос, произхождаща от София по бащина и майчина линия. Установен е полиморфизъм – Pro440Leu/d10842 в UBQLN2 гена. Данните от фамилната анамнеза показват, че в рода има и представители на други етноси: прадядото на болната по майчина линия е евреин, бабата на болната по майчина линия е българка (не знае района на произход). Допълнително проведените изследвания на РНК при двамата родители не дадоха данни за патогенния характер на тази мутация.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ КОРЕЛАЦИИ

Възрастта на началото е ниска – 30 години и 7 месеца (30,6 години) и е от горните крайници – първо лявата ръка, с хипотрофия на мускулите на китките и слабост в екстензията на пръстите. Началото е съпътствано с недвигателни прояви – изтръпване и подутост на дланта от гривнената става и пръстите, включително. Вторият засегнат етаж са долните крайници с прояви на проксимална мускулна слабост – затруднено клякане и изправяне. Диагнозата е поставена 4 години и 2 месеца след началото и е определена като възможна към вероятна АЛС по El Escorial критериите – налице е била увреда на централен двигателен неврон в ръцете (леко изразена хиперрефексия двустранно), увреда на периферен двигателен неврон в четирите крайника, основно хипорефлексия, хипотрофии на дисталните мускули и потрепвания по мускулатурата, както и лека до умерена мускулна слабост за всички стави на ръце и крака. В клиничния статус основно е преобладавала увредата на периферния двигателен неврон. ЕМГ изследването е било с данни за преднорогова увреда основно от мускулите на ръцете и по-слабо изразена от тези краката. Иглената ЕМГ от езика не е установила спонтанна активност. Преживяемостта е 5,3 години (5 години и 4 месеца).

ФАМИЛНИ СЛУЧАИ БЕЗ ДНК ТЕСТ

ОБЩИ ДАННИ

Тук се отнасят няколко семейства. При някои от тях данните за фамилност не са достатъчно сигурни и те не са представени. За описаните по-долу обикновено липсва медицинска документация и фамилността е преценена по анамнестичните

данни от самия болен или е отразена в медицинската документация при неговата хоспитализация. Всички са ретроспективни случаи с дългогодишна давност и починали болни и от тях липсват проби за ДНК анализ и такъв не е провеждан. Данните са изложени като налични в регистър за проследяване на налични техни преки и не толкова преки родственици. Поради липса на ДНК резултат клинико-генетични корелации не са възможни. Обсъждан е анализ на клиничните данни

Семейство 1. Произхожда от с. Лопян/Етрополско. Състои се от двама братя с двегодишна разлика и техен баща. Подредени са по големина.

1. СНС. Няма точни данни за възрастта на началото. Ходът на заболяването е две години. Болният е починал на около 51-52-годишна възраст. Имал определени странности в поведението (често се заключвал), но като цяло умствената дейност не е страдала. Няма данни за симптоми в рамките на FTD. По анамнеза от брат му е боледувал и починал от АЛС.

2. НИТ – индексен пациент. Началото е декември 2013 г. на 58,2 години със слабост в дясната ръка и по-бавен говор, не можел да се сети за името на предметите, като искал нещо казвал: „това, това", и после спрял да говори и само мучал. Постепенно се добавили поведенчески отклонения: буйно поведение, загуба на интереси, импулсивност и трудна концетрация, стереотипно поведение, постоянно му се тропало, хлопало, бил изнервен, имал паметови нарушения – забравял някои неща, станал по-разсеян, по-объркан, обстоятелствен. Постепенно започнал да се заключва и накрая, преди да почине, сменял всеки ден ключалките, постоянно говорел за пари и това, че домуоправителят щял да открадне парите, привиждали му се циганчета, влизащи през някакъв автобус през неговата задна врата, постоянно наблюдавал през шпионката на апартамента, държал малка секира под леглото. Впоследствие се добавя клиничната картина на псевдобулбарен и булбарен синдром, потрепвания по мускулатурата на крайниците, слабост и хипотрофии по мускулатурата на ръцете. Последните месеци преди смъртта бил агресивен.

Хронологията на прегледите и изследванията е следната:

ЕМГ от 22.01.2014 г. от мускулатурата на ръце и крака – данни за преднорогова увреда. При невропсихологичен преглед на 31.01.14 г., са установени: съхранени повторна, автоматична и спонтанна реч с лека дизартрия, разбиране – относително съхранено, трудности в разбирането на междуличностни взаимоотношения, сравнителни конструкции, разбиране на пословици и поговорки. Трудности в номинативната функция на речта (от 28 не може да назове 11, особено по-рядко срещани предмети), подсказването помага, речеви поток без контрол. Данните са за амнестична афазия. Затормозеност главно в речевото поведение – ляв фронто-париетален синдром. В края на януари КТ е със заключение атрофични промени на мозъка, на базата на леко дилатирани субарахноидни пространства.

В края на март 2014 г. с психиатрична диагноза: полиморфно психотично разстройство с неизяснена етиология.

В началото на юли (7) 2014 невропсихологичното изследване е с данни за: промени в поведението по фронтален тип, от декември 2013 г. – с дизартрия, относително съхранени когнитивни функции, MMSE 28/Isaac's тест 26, персеверативен тип отговори и комуникация, леко когнитивно нарушение, предимно поведенчески промени.

В началото на май (8) 2014 г. МРТ е със заключение: микроангиопатично обусловена левкоенцефалопатия на фона на относително изразена церебро-церебеларна атрофия.

В края на юли (27) 2014 г. е регистриран: дементен синдром със смесена генеза – фронтотемпорална АЛС. Дифузен и локален психоорганичен синдром – сензитивно-параноиден. От психиатричния статус са описани: леко напрегнат, речта е нарушена, контактът и мисловният процес са застойни, трудно може да бъде прекъснат, без системни налудни развития, несигурни данни за халюцинаторни симптоми.

В началото на октомври (6) 2014 г. в издаденото експертно решение за лечение с Polmatin 2 x 10 mg са отразени: от анамнезата данни за заболяването отпреди две-три години с прогресиращи паметови нарушения, нарушения в езиковата експресия (дизартричен говор), вниманието и поведението. От последните 2 години се установява прогресия на паметовите нарушения и изразени нарушения в поведението (импулсивен и раздразнителен), довели до нарушение в самостоятелното справяне с ежедневните дейности. Несамостоятелен в ежедневието. През последната година се добавят слабост в крайниците, предимно десните. Обективно е установено: дизартрия, квадрипирамиден синдром – оживени сухожилни и надкостни рефлекси, повече в десните крайници, слабост в десните крайници и повече дистално, фасцикулации по мускулатурата на крайниците, дистални хипотрофии на ръцете. MMSE (Fostein M, 1975): 16/30; Оценка от Isaac's Set Test: 18/40. Това клинично описание съответства на вероятна ALS – FTD.

Диагностициран с клинично дефинитивна АЛС, с дифузна преднорогова увреда при болничен престой в болница „Св. Наум" в края на май 2015 г. Проведеният КТ на главен мозък е със заключение „мозъчна атрофия" на базата на налична дилатирана вентрикулна система и субарахноидни пространства. В психиатричния статус са отбелязани: стереотипия, ехопраксия, персеверации, психомоторно възбуден. От психиатричния преглед: „Анамнеза за деменция от няколко години, като постепенно стига до невъзможност за самостоятелно обгрижване в ежедневието. Епизодично ставал напрегнат, физически агресивен, не спял нощем. Започнал да приема Кседонин 75 mg/дн. Започнал да спи нощем, през деня е спокоен, със стереотипно поведение. Днес, при промяна на обичайното му ежедневие, станал напрегнат, трудно се ориентирал къде и защо отива, агресивен към съпругата си. Тежък дементен синдром, на фона на който е регистриран краткотраен епизод на тревожност. В момента е спокоен, няма данни за психотична симптоматика. Необходими са постоянно обгрижване и контрол в ежедневието. С предложение да се повиши дозата на Кседонин до 100 mg/дн. – 1-1-2". Преживяемостта е 1,6 години (една година и осем месеца).

Бащата на двамата братя имал леко „завален" говор, странял от другите хора. Починал на 70 и няколко години след прекаран инфаркт. Две години преди смъртта бил неподвижен на легло.

ПО-ВАЖНИ НАХОДКИ. При това семейство са засегнати само мъже. Има размяна на клиничния фенотип. При единия брат – по-големия, фенотипът е на АЛС, с прояви от двигателните неврони. При втория е FTD-ALS. Началото е с поведенчески нарушения. Двигателните се добавят малко след това, почти едновременно с поведенческите. Дегенеративните промени в мозъчното вещество са описани от рентгенолозите като исхемични. Началото на заболяването с недвигателни психични прояви преди поява на двигателните не се смята за изключение (Zucchi E et al., 2019;

Turner M et al., 2016). Липсва ефект от лечението на психиатричната симптоматика! Предаването е вероятно по бащина линия. При бащата началото е в доста по-висока възраст, имал е известни отклонения в поведението. Точната диагноза не е ясна, предвид много далечния период в миналото и липсата на документация и по-подробни данни. При братята е налице антиципация – независимо от размяна на фенотипите при всеки един от тях, възрастта на начало е доста под тази на бащата.

Семейство 2. Произхожда от района (селата) на гр. Габрово. Състои се от основния болен (ПЦВ) и негова втора братовчедка по бащина линия. Няма данни за здравословното състояние при бащата.

1. ПЦВ. Началото е на 52 години и 11 месеца (52,9) възраст (февруари 2005 г.) с прогресираща двигателна слабост до перонеална плегия на десен крак. Левият крак се обхваща след около шест месеца, успоредно с утежняване на симптоматиката в десния. Следващият симптом са потрепвания, по-изразени в ръцете отколкото в краката. На шестия месец (края на м. 8.2005) ЕМГ регистрира преднорогова увреда в четирите крайника и в езика и болният е с клинично дефинитивна АЛС с прояви на ЦДН и ПДН от четирите крайника и ствола. В симптоматиката са били налице макар и несигурни императивни позиви за уриниране. На МРТ на главен мозък, проведен в края (23) на август 2005 г., са установени разширени субарахноидални пространства и мозъчни цистерни – супра- и инфратенториално като израз на вътрешна и външна хидроцефалия. ИМИ (исхемични мозъчни инфаркти) или оформени лакунарни инфаркти.

Втора братовчедка по бащина линия – ДПД е лекувана за АЛС. Началото е от горните крайници, след това са засегнати долните. Починала на около 60-годишна възраст. И за двамата няма данни за продължителността на заболяването. Дядото на ПЦВ по бащина линия е бил парализиран преди екзитуса.

ПО-ВАЖНИ НАХОДКИ: При ПЦВ е налице дясно/лява асиметрия на симптомите в началото. Дегенеративните промени в мозъчното вещество на главния мозък на МРТ са описани като исхемични фокуси, както и при индексния болен от първото семейство. Такива описания от ренгенолозите са чести при българските болни с АЛС, независимо от формата – спорадична или фамилна.

Семейство 3. По местоживеене е от гр. Козлодуй, но районът на произход е с. Златия, община Вълчедръм, област Монтана. Състои се от баща и син. Синът – КЛ, е индексен пациент, с начало от ствола с говорни нарушения. Началото е на около 50 години, продължителността около пет години. Бащата (СЛ) е с поставена диагноза АЛС на 58-годишна възраст. Началото е с говорни нарушения. Продължителността на заболяването е две-две и половина години. Предаването е по линия на бащата. Анамнестичните данни сочат за заболяване при бабата на КЛ по бащина линия и неин роднина – брат или баща, при когото началото е с говорни нарушения.

ПО-ВАЖНИ НАХОДКИ: Началото при всички е от ствола с говорни нарушения. Боледуват изключително мъжете. Началото при сина е по-рано като израз на антиципация.

Семейство 4. Произхожда от района на гр. Силистра. Състои се от майка и син – индексен пациент. Майката е боледувала от АЛС, починала на 60-годишна възраст около година и половина – две след началото, дистално от горни крайници. При сина – МВД, началото е на 49 години (август 2008) с мускулна слабост в пръстите на

ръцете. Година и половина след началото е с клинично вероятна към дефинитивна АЛС – белези на засягане на ЦДН и ПДН на нивото на четирите крайника и начални плевдобулбарни прояви. Преживяемостта е 20-21 месеца (1,6-1,7 години).

ПО-ВАЖНИ НАХОДКИ: Полът на двамата засегнати е различен. Началото е дистално от ръцете еднакво и за двамата. Преживяемостта е приблизително еднаква и кратка – до две години. Началото при сина е в по-ранна възраст като израз на антиципация.

Семейство 5. Произхожда от с. Трудовец, област Ботевград. Състои се от двама първи братовчеди.

1. ХГД. Началото е от около 39-40-годишна възраст, дистално от горни крайници, предимно дясната ръка с крампоподобни схващания и хипотрофии на мускулите на китките. Ходът на заболяването е над дванадесет години. Няма точни данни за преживяемостта. Негов първи братовчед по майчина линия е следващият болен.

2. СПС – индексен пациент. Началото е от ноември 1999 г. на 48 години и 4 месеца (48,3) с едновременна болка в дясното рамо, с изтръпване на палеца на дясната ръка, слабост и хипотрофии на мускулите на дясната китка и околораменната мускулатура вдясно. На шестия месец от началото (април 2000) е с клинично вероятна АЛС – белези на засягане на ЦДН и ПДН в ръце и крака, с ЕМГ данни за преднорогова увреда от мускули на ръце и крака. Няма данни за преживяемостта. Няма данни за други заболели по бащина или майчина линия.

ПО-ВАЖНИ НАХОДКИ: Началото и при двамата е в сравнително млада възраст, доста по-висока при втория, дистално от горните крайници – десните и при двамата. При втория няма данни за преживяемостта и дали тя ще е такава, както при първия болен. И при двамата липсват данни за заболяване при родителите им, по които са първи братовчеди.

Семейство 6. Произхожда от с. Сломер, община Павликени. Това е едно от последните установени семейства с фамилна форма на АЛС. Състои се от брат, сестра и сина на сестрата, който е индексният пациент. Първи развива заболяването вуйчото на болния, починал преди 20 години, на приблизителна възраст 51-52 години с диагноза АЛС, поставена в гр. Плевен. Няма други данни за хода на заболяването. Неговата сестра и майката на болния развиват заболяването на 66,5 години с първи прояви от страна на говора. Разликата между брата и сестрата е в датата на раждането – братът е по-голям с около две години. Антиципацията е средно 15 години. Последната поставена диагноза при сестрата е миастения гравис. Ходът на заболяването е 2,5 години. Болният ЕГЙ е с начало на 36,5 години. Лекуван в Клиниката през февруари 2019 г. с дефинитивна АЛС. Началото е с говорни промени, впоследствие са засегнати дясна ръка и ляв крак. Към датата на диагнозата на преден план е увредата на централния двигателен неврон. Мускулната слабост е в дисталните отдели. Антиципацията в годините на начало на заболяването спрямо майката е 30 години. До 1.6.2019 г. ходът на заболяването е 7 месеца. Много високата антиципация даде основание да се изследва за мутация в SOD1 гена. Пълното му секвениране не установи мутация. Предварителното изследване е, че се касае за патология в c9orf72 експанзията. Последната подлежи на допълнително изследване и уточняване включително при възможност определяне на нейната дължина.

Семейство 7. Едно от последните семейства с фамилна форма на АЛС е това с произход по женска линия от с. Горна махала/Пловдивска област. Индексен пациент е жена с начало на заболяването на 55,5 години. Началото е от мозъчния ствол с говорни нарушения. Ходът на заболяването от началото до септември 2019 г. е 5,5 години. В неврологичния статус увредата на централния двигателен неврон е на ниво крайници и мозъчен ствол, на периферния само в крайниците – вероятна към дефинитивна степен на сигурност. Майката на болната е имала сходни симптоми с начало на около 75 годишна възраст и начало от горните крайници с мускулни хипотрофии. Ходът на заболяването според фамилната анамнеза е между 10-15 години, средно 13 години. Последната година преди екзитуса са наблюдавани психични нарушения, за които няма подробни данни какъв вид са и се описват от болната като депресия или деменция. Бабата на болната по майчина линия е имала сходна картина както при майката – начало от горните крайници с мускулни хипотрофии. Началото е на осемдесет годишна възраст, хода на заболяването е пет години. Другите родственици на болната нямат оплаквания за момента. В това семейство има следните особености: засегнати са само жени, ходът на заболяването е дълъг при майката, вероятно такъв ще бъде и при болната, при бабата са били налице едни или други психични отклонения. Клиничните особености на това семейство предполагат патология засягаща c9orf72 експанзията, но предварителния анализ не дава данни за нейното участие. Следваща стъпка е изследване за SOD1 поради висока честота в етиологията на генетичните форми на заболяването, както и за мутация в гена за ТБК1 гена, предвид дълъг ход на заболяването наблюдаван при наше семейство диагностицирано с мутация в ТБК1 гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ И ФАМИЛНИ ФОРМИ НА АЛС

Наследствените и фамилните форми на АЛС са сравнително редки състояния. Клинико-фенотипните различия между отделните семейства с един и същ генетичен дефект могат да бъдат в определена степен специфични за даденото семейство. Клиничния фенотип между отделните семейства по отношение: засягането на ЦДН и ПДН, район на начало, засягане дистално/проксимално, преживяемост, може да се припокрива т.е. наблюдава се в известна степен едно преливане на фенотипните изяви между семействата с едни и същи или различни генетични дефекти или без доказани такива. Фамилните и наследствените форми произлизат от спорадичните, т.к. индексният пациент винаги се представя като спорадичен. Поради антиципацията, началото на заболяването при следващият е значително отдалечено във врмето. Наличен регистър на заболяването би позволил увеличаване на фамилните и наследствените форми на АЛС.

РЕЗУЛТАТИ ЗА TTR-FAP

1. Получени са първоначални основни данни за разпространението на FAP в страната – произход по населено място, мутации, клинико-генетични корелации, честота на разпространение към момента.

2. Установени са 5 различни мутации с различни отделни и специфични за всяка мутация клинико-генетични корелации.

3. Четири от мутациите: Glu89Gln, Ser77Phe, Val30Met, Gly47Glu, имат подчертана ендемичност по отношение произхода на болните, етническата принадлежност и ефекта на предшественика.

4. Всички мутации имат определена положителна фамилност, предполага се и пенетрантност: най-ниска при Val30Met (до 50%), най-висока при Gly47Glu (100%), Glu89Gln (> 90-95%) и Ser77Phe (> 90-95%).

5. Голям е броят на асимптомните носители.

4. Налице е изразена клинична хетерогенност. Тя се наблюдава както в рамките на едно и също семейство, така и между различни семейства, включително и между едноядрени близнаци.

5. Получени са първоначални данни за антиципация при заболяването.

6. Получени са първоначални данни за положителен ефект от провеждано лечение със стабилизатор на патогенната молекула. Налице са данни за почти двойно удължаване на преживяемостта на болните, лекувани с Tafamidis.

РЕЗУЛТАТИ ЗА АЛС

1. Получени са данни за разпространението на ALS в страната – произход по населено място, мутации, клинико-генетични корелации, честота на разпространение към момента.

2. Установени са 4 семейства с мутация в SOD1 (Leu106Val, Leu144Phe, Leu38Val, SOD1ex5 Cys146stop/C146X), 4 с експанзията C9orf72, 1 с мутация в гена за TBK1 (Leu94Ser).

3. Установени са изразена клинична хетерогенност и антиципация – всяко семейство, особено тези със SOD1 и C9orf72 експанзията, има собствен клиничен профил.

ИЗВОДИ ЗА TTR-FAP

1. TTR-FAP е най-често диагностицираното наследствено заболяване в последните няколко години.

2. Заболяването все още не се познава и диагностичните грешки са все още чести, водещи до забавяне на диагнозата.

3. Заболяванено не е рядко, напротив, то е често установявана патология предимно в ендемичните райони, в по-малка степен може да бъде диагностицирано при болни, населяващи други части на страната.

4. България има специфичен профил на срещаните мутации.

5. Границите на фокусите за някои от мутациите не следват съвременните политически граници, те имат свои собствени граници.

6. Мутацията Glu89Gln е рядко срещана по света, но специфична и честа за балканския район и особено за България, в частност Р. Северна Македония и в малко по-широк план за Югоизточното Средиземноморие.

7. Ефектът на предшественика за Glu89Gln за нашите болни не се изключва и за всички болни в Югоизточното Средиземноморие с мутацията Glu89Gln.

8. Много вероятният ефект на предшественика за Ser77Phe, Gly47Glu не се изключва и за Ser52Phe Val30Met.

9. Клинично-генетичните корелации при нашите болни са специфични според наличната мутация и различни една от друга.

10. ДНК скринингът сред потомството и преките роднини на болните е съществено за установяване на носителите под риск.

11. Все още заболяването не е обхванато напълно за цялата страна, което предполага нарастване на случаите на новодиагностицирани болни и носители в следващите поне 10 години.

12. Високият брой асимптомни носители и фамилност – пенетрантност предполага в следващите години нарастване на броя на симптоматичните случаи.

13. Поддържането на регистър на болните е важно за проследяване на болните за установяването на следващи болни, родственици на вече диагностицираните болни и известни семейства, скрининг, превенция и ранно започване на лечение.

14. Данните са основа за бъдещи разработки.

ИЗВОДИ ЗА АЛС

1. Генетичните форми на АЛС в страната като цяло са по-малко от тези в света. Фактът се обяснява със сравнително по-малките възможности за прилагане на генетично секвенирани при най-честите мутации. От това следва вероятността за наличие на немалко недиагностицирани случаи.

2. Липсата на ДНК секвениране в страната за най-честите генни нарушения при ALS болните е съществен пропуск.

3. ДНК скринингът сред потомството на болните и/или най-преките им родственици съществено се затруднява от фаталния изход на заболяването и липсата на ефективно лечение.

4. Поддържане на регистър на болните с генетични форми на АЛС ще позволи проследяване на болните, установяване на следващи болни, родственици на вече диагностицираните, скрининг, превенция и лечение.

5. Експанзията C9orf72 се оказва критична поради особеността си да променя клиничния фенотип според броя на повторенията.

6. Leu144Phe е описана в страни на бивша Югославия, Хърватия, Турция, Италия (alsod.iop.kcl.ac.uc), факт, който поставя въпроса за възможен founder ефект.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

А. НАУКО-ТЕОРЕТИЧНИ ПРИНОСИ

1) Проучени се генотип/фенотип корелациите при три наследствени форми на амиотрофична латерална склероза

2) Проучени се генотип/фенотип корелациите при фамилната транстиретинова амилоидна полиневропатия, причинена от пет различни мутации, като за всяка мутация е определена клиничната вариабилност по отношение на възрастта на началото и клиничното протичане.

3) Проведено е мащабно епидемиологично проучване на фамилната транстиретинова амилоидна полиневропатия в България с картиране на отделните мутации, причиняващи заболяването.

4) Установена е че фамилната транстиретинова амилоидна полиневропатия е най-честата наследствена периферна невропатия у нас.

5) Идентифициран е ендемичен район за фамилната транстиретинова амилоидна полиневропатия в Юго-Западна България, Кюстендилска и Благоевградска области с много висока честота и разпространение на заболяването, причинено от мутацията Glu89Gln.

6) Установен е ефект на прародителя за TTR-FAP мутацията Glu89Gln и приблизителна възраст на възникване на мутацията.

Б. НАУКО-ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ

1) Разработена и проведена е селективна генетична скринингова програма за определяне на носителство на мутации, причиняващи фамилна транстиретинова амилоидна полиневропатия в засегнатите семейства.

2) Участие в разработване на европейски консенсус за проследяване на асимптомните носители при TTR-FAP.

3) Разработен е методичен набор и е проведена програма за ранна диагностика на заболяването и проследяване на асимптомните носители при TTR-FAP.

4) Създаден и подържан е български регистър на болните с фамилна транстиретинова амилоидна полиневропатия, който е част от световния регистър THAOS

5) Създадено е ръководство за създаването на Експертен център за транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия

6) Създадено е ръководство за стандарти на грижи за пациентите с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия

7) Въведено е лечение за пациентите с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия и анализиран шест годишния опит от лечението с тафамидис (Tafamidis) на над 100 болни лекувани болни.

8) Участие в написването на националния консесус за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА

1. Сарафов С. Фамилна амиотрофична латерална склероза. Българска неврология. 2002; 2 (3): 92-94.

2. Сарафов С, Райчева М. Случай на прогресираща дисграфия при амиотрофична латерална склероза. Българска неврология. 2003; 3(1): 55-58.

3. Sarafov S, Doitchinova M, Karagiozova Z, Slancheva B, Dengler R, Petri S, Kollewe K. Two consecuti pregnancies in early and late stage of amyotrophic lateral Sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2009, 10, (5-6), 483-6.

4. Dillen L, ... Sarafov S, Tournev I, ... et al. Explorative genetic study of UBQLN2 and PFN1 in an extended Flanders-Belgian cohort of frontotemporal lobar degeneration patients. Neurobiol Aging 2013, 34(6):1-5.2.

5. Van der Zee J, ... Sarafov S, Tournev I, Jordanova A, Tournev I..... et al. European Early-Onset Dementia Consortium. A pan-European study of the C9orf72 repeat associated with FTLD: geographic prevalence, genomic instability, and intermediate repeats. Hum Mutat. 2013 Feb;34(2):363-73.

6. Van der Zee J, ... Sarafov S, Tournev I, Jordanova A ..... et al. Rare mutations in SQSTM1 modify susceptibility to frontotemporal lobar degeneration. Acta Neuropathol. 2014 Sep;128(3):397-410.

7. Van der Zee J, ... Sarafov S, Tournev I, Jordanova A ..... et al. TBK1 mutation spectrum in an extended European cohort with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. Hum Mutat, 2017, 38(3):297-309.

8. Sarafov S, Gergelcheva V, Gospodinova M, Mateva L, Kirov A, Todorova A, Todorova A, Tarnev I. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR FAP) - консенсус за диагностика, проследяване и лечение в България 2013 Medik Art, 2013,7(5), 53-59, 26 ref.

9. Търнев И, Сарафов С, Гергелчева В, Господинова М. Лечение на транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР-ФАП) с VYNDAQEL 2013 Health. bg, 2013,11(3), 33-35, 7 ref.

10. Господинова М, Сарафов С, Гергелчева В, Кунева З, Търнев И, Денчев С. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Бълг. кардиол., 2014,20(1),33-39.

11. Господинова М, Сарафов С, Гергелчева В, Кунева З, Търнев И, Денчев С. Оценка на лонгитудиналната левокамерна систолна функция със speckle tracking ехокардиография при пациенти с фамилна транстиретин-свързана амилоидна кардиомиопатия. Мединфо. 2015(1).

12. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци, 2015, 6 (1): 15-20.

13. Сарафов С. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР - ФАП). Бълг. хепатол., 2016, 2, 3-6.

14. Киров, А, Тодоров Т, Сарафов С, Чамова Т, Господинова М, Търнев И, Тодорома А. Генетични характеристики на транстиретиновата амилоидоза в България. Бълг. хепатол., 2016, 2, 7-9

15. Наков Р, Сарафов С, Наков В, Господинова М, Танкова Л, Герова В, Боризанова А, Тодоров Т, Киров А, Тодорова А, Търнев И, Владимиров Б. Транстиритенова фамилна амилоидна полиневропатия с гастроентерологично начало: представяне на два случая. Бълг. хепатол., 2016, 2, 15-19.

16. Търнев Й, Сарафов С, Господинова М, Спасова З, Иванова Р, Митев С, Матева Л. Гастроинтестиални симптоми при болен с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (ТТР-ФАП), носител на Glu89Gln мутация на ТТР гена. Бълг. хепатол., 2016, 2, 20-23.

17. Търнев, И, Сарафов С, Господинова М, Каменов З, Матева Л, Чамова Т, Каменов О, Киров А, Тодоров Т, Тодорова А. Селективна скринингова програма за ранна диагностика и ранно започване на лечение на болни с ТТР ФАП. Програма за проследяване на асимптомните носителип. Бълг. хепатол., 2016, 2, 24-26.

18. Podnar S, Sarafov S, Tournev I, Omejec G, Zidar J. Peripheral nerve ultrasonography in patients with transthyretin amyloidosis. Clin Neurophysiol. 2017;128(4):505-511.

19. Conceição Isabel, Thibaud Damy, Manuel Romero, Lucia Galan, Shahram Attarian, Marco Luigetti, Menachem Sadeh, Stayko Sarafov, Ivailo Tournev & Mitsuharu Ueda. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. Amyloid, 2019;26(1):3-9.

20. Iglika Yordanova; Zornitza Pavlova; Tihomir Todorov; Assen Alexiev; Stayko Sarafov; Lyudmila Mateva, Teodora Chamova, Mariana Gospodinova, Ivailo Tournev, Albena Todorova. Title: Monoallelic expression of the TTR gene as a contributor to the age at onset and penetrance of TTR-related amyloidosis. Gene, 2019;705:16-21.

21. Andrey Kirov, Stayko Sarafov, Zornitza Pavlova, Tihomir Todorov, Teodora Chamova, Mariana Gospodinova, Ivailo Tournev, Vanyo Mitev & Albena Todorova. Founder effect of the Glu89Gln TTR mutation in the Bulgarian population. Amyloid, 2019;26(4):181-185.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА

АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА

1. Сарафов С, Van der Zee J, Йорданова А, Van Broeckhoven C., Търнев И. Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 14-15.09.2012. Пловдив. Амиотрофична латерална склероза в България – актуални клинични и генетични данни. (Постер).

2. Sarafov S, Van der Zee J, Dilen L, Bichev S, Kirov A, Todorov T, Todorova A, Jordanova A, Van Broeckhoven Ch, Tournev I. Balkan 12 Congress Human Genetic & 8 Nation conf rare diseases. 8-11.9.17 Plovdiv. Genetic forms of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Bulgaria. (Oral Presentation).

3 S. Sarafov, M. Doitchinova, Z. Karagiozova, B. Slancheva, R. Dengler, S. Petri, K. Kollewe. 6th European ALS Young Investigator Meeting Lisbon Portugal May 2008. Two consecuti pregnancies in early and late stage of amyotrophic lateral Sclerosis (Poster).

4. Sarafov S, Petrova J. Turin, Italy, 22-24 May 2009. Correlation between survival in sporadic ALS patients and sympathetic SKIN response parameters: A mathematical estimation. (Poster).

5. Stayko Sarafov. The 8th European ALS Young Investigator Meeting 28-30 July 2010 London, England/UK. Occupationally provoked physical activity in sporadic ALS patients – risk factor or co-incidence event – a clinical analysis. (Poster)

6. Sarafov S, Dimitrov R. 9th Meeting of the European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral Sclerosis, May 13-15. 2011, Hannover, Germany Urinary bladder dysfunction in sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (a case report). (Poster).

7. Sarafov S, Raycheva M, Mehrabian S, Tournev I, Traykov L. 10th Meeting of the European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral Sclerosis, DUBLIN May 25-27 2011. Trinity College Biomedical Science Building, Pearse Street, Dublin 2. Language and cognitive impairments in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. (Poster).

8. Sarafov S, Van der Zee J, Dilen L, Bichev S, Jordanova A, Van Broeckhoven Ch, Tournev I. 11th Annual ENCALS Meeting, Sheffield, 31st May – 2nd June 2013. Inherited forms of Amyotrophic Lateral Sclerosis – current data. (Poster).

ТРАНСТИРЕТИНОВА НАСЛЕДСТВЕНА АМИОЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

ЕКСПЕРТНИ СЪВЕТИ

9. TTR-FAP работна експертна среща, Огняново, 15-17.01.2016 г.

10. Sarafov S. Balkan TTR-FAP expert meeting. Skopje, 24.11.2016. Pfizer. TTR-FAP experience from Bulgaria, an endemic country. (Oral Presentation).

11. Sarafov S. Bulgarian experience, diagnostics algorithm, common clinical presentation and most common types of mutations in Bulgaria Advisory Board. 10-14, February, 2017, Moscow. Transthyretin amyloidosis (TTR-FAP and TTR-CAM). (Oral Presentation)

12. Sarafov S. Veynovskie reading in 2017. Symposium of the company "Pfizer". 10-14 February, 2017. Moscow (Oral Presentation).

13. Sarafov S. Bulgarian breakthrough in TTR-FAP. How Bulgaria became endemic TTR-FAP region? Epidemiology, diagnostics algorithm, common clinical presentation and most common types of mutations in Bulgaria (Oral Presentation).

14. Alnylam Partnership. hATTR Amyloidosis (FAP) Advisory Board Meeting. 03 June 2017, Petropolis, Brazil.

15. Sarafov S. Current clinical practice – pre-symptomatic genetic testing. Overview of the treatment situation in Bulgaria European Expert Working Group: Diagnosing ATTR disease onset in identified carriers of a TTR gene mutation. Vincci Soho Hotel, Madrid, Spain, 7th June 2017 (Oral Presentation).

16. Sarafov S. Optimizing the management of TTR-FAP: the ideal approach to diagnosis. CEE Advisory Board. Hilton Vienna Plaza Hotel. Vienna. November 22nd, 2017. (Oral Presentation).

17. Centre of Excellence toolkit case-study booklet 16 Jan 19 Sofia.

INVESTIGATOR MEETINGS

18. APOLLO (ALN-TTR02-004) Network. Alnylam meeting Investigator. Phase 3. Meeting Mexico City 5-7 April 2014.

19. APOLLO (ALN-TTR02-004) & Global Open Label Extension Study (ALN-TTR02-006). Miami, Florida, 13-15.3.2015.

20. Isis Pharmaceuticals TTRrx Investigator Meeting Saturday, 28 March 2015, Barselona, Spain. Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy

21. ATTR amyloidosis: Science. Experience. Innovation. eWerk, Berlin, Germany. Alnylam meeting, 8-9 November 2018.

22. APOLLO (ALN-TTRS02-006) Network. Alnylam meeting Investigator. Phase 3. Prague 1-4 April 2019.

ATTR AMYLOIDOSIS SYMPOSIUM

23. S. Sarafov, M. Gospodinova, A. Kirov, V. Guergueltcheva, T. Todorov, A. Todorova, I. Tournev. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Bulgaria. International Symposium on Familial Amyloid Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brasil, November, 10-13, November, 2013. (Oral Presentation and Poster).

24. ARiA III Symposium, IMPROVING DIAGNOSIS, IMPROVING OUTCOMES Pavoa de Varzim, 7- 8 February 2014.

25. ARiA IV SYMPOSIUM 2015, Prague, Czech Republic, 6-7 March.

26. Podnar S, Sarafov S, Tournev I, Omejec G, Zidar J. Pathophysiology of peripheral nerve damage in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). ARiA V SYMPOSIUM 2016, Madrid, Spain, 4-5 March. (Poster).

27. Sarafov S, Gospodinova M, Chamova T, Todorova A, Kirov A, Todorov T, Tzvetanova E, Tournev I. Cerebrospinal fluid changes in TTR FAP patients ARiA V SYMPOSIUM 2016, Madrid, Spain, 4-5 March. (Poster)

28. Sarafov S, Gospodinova M, Nakov R, Kirov A, Todorov T, Cherninkova S, Chamova T, Kamenov Z, Paskalev E, Kamenov O, Gerova V, Todorova A, Tournev I. Nerve conduction studies (NCS) for TTR-FAP patients. ARiA VI SYMPOSIUM 2017, Vienna, Austria, 24-25 February (Poster)

29. Sarafov S, Cherninkova S, Gospodinova M, Nakov R, Gerova V, Chamova T, Kirov A, Todorov T, Todorova A, Tournev I. Ocular presentations in Bulgarian TTR-FAP patients. ARiA VI SYMPOSIUM 2017, Vienna, Austria, 24-25 February (Poster).

30. Nakov R, Sarafov S, Gerova V, Gospodinova M, Kinova E, Chamova T, Cherninkova S, Todorova A, Kirov A,Todorov T, Vladimirov B, Tournev I. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy with Gastrointestinal Onset. ARiA VII SYMPOSIUM, 2018, 2-3 February, Frankfurt. (Oral Presentation).

31. Sarafov S. Clinical experience with Tafamidis: Real-life cases Experience with non-Val30Met patients. ATTR Amyloidosis SYMPOSIUM VIII/Academy 2018, 20-21st September, Ramada Plaza Bucharest Convention Centre, Bucharest, Romania. (Oral Presentation).

32. Sarafov S. ATTR amyloidosis in the real world – Learnings from registries and clinical practice. How important is real-world data: An introduction to THAOS ATTR Amyloidosis SYMPOSIUM VIII/Academy 2018, 20-21st September, Ramada Plaza Bucharest Convention Centre, Bucharest, Romania. (Oral Presentation)

33. Sarafov S. Relation between the survival of patients with ATTR polyneuropathy and gender, mutations and tafamidis therapy. ARiA VIII SYMPOSIUM 2019, 22-23 February, Amsterdam, The Netherlands. Oral presentation.

34. Conceição I, Damy T, Romero M, Attarian S, Galán L, Luigetti M, Sadeh M, Sarafov S, Tournev I, Ueda M. Defining the minimum criteria for diagnosis of active disease in the follow-up of an identified carrier of a TTR gene mutation. XVI International Symposium on Amyloidosis. Kumamoto, Japan. 2018. (Poster).

35. Sarafov S, Gospodinova M, Kirov A, Chamova T, Todorov T, Todorova A, Tournev I. Intrafamilial heterogeneity in Glu109Gln homozygotic twins and delayed disease progression – „Lazy" Transthyretin Familial Amyloidotic Polyneuropathy. ARiA VIII SYMPOSIUM 2019, 22-23 February, Amsterdam, The Netherlands. (Poster).

PFIZER TTR-FAP ACADEMY

36. Сарафов С. ФАП в България – клинични и епидемиологични данни Благоевград, 29.09.2013 г. Фамилна амилоидна полиневропатия – от диагнозата до лечението. (Орална презентация).

37. Сарафов С, Гергелчева В, Търнев И. Pfizer meeting, Хотел Шератон, София, 29.10.2013. TTR – фамилна амилоидна полиневропатия в България – клинични, епидемиологични и генетични данни. Благоевград, 28.09.2014 г. (Орална презентация).

38. Sarafov S, Gospodinova M, Guergueltcheva V, Kirov A, Todorov T, Todorova A, Tournev I. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy – Regional TTR-FAP experience from a neighboring country: Bulgaria. Balkan expert meeting with international participation: "Glu89Gln – "Balkan-Mediterranean" TTR-FAP mutation – diagnostic, clinical and treatment considerations". 27-28.03.2015, Grand Hotel Sofia (Oral Presentations).

39. Sarafov S, Chamova T. Patient-double heterozygous for Glu89Gln/Val30Met in TTR gene. Balkan expert meeting with international participation: "Glu89Gln – "Balkan-Mediterranean" TTR-FAP mutation – diagnostic, clinical and treatment considerations". 27-28 March 2015, Grand Hotel Sofia (Oral Presentations).

40. Сарафов С. ТТР-ФАП – клиника, диагностика, лечение. Pfizer ТТР-ФАП Академия 2015 – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща Смолян, 08.07.2015. (Орална презентация).

41. Сарафов С. ТТР-ФАП в България – епидемиология, генотип/фенотип корелации, селективна скринингова програма за изследване на носителство и проследяване на носителите на Българското дружество по невромускулни заболявания. Pfizer ТТР-ФАП Академия 2015 – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща Смолян, 08.07.2015. (Орална презентация).

42. Сарафов С. TTR – FAP (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) в България, Благоевград 25-27.09.2015 г. Pfizer ТТР-ФАП Академия 2015 – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща „Благоевград-ендемичен регион за ТТР-ФАП“, 25.09.2015. (Орална презентация)

43. Сарафов С. TTR – FAP (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия, Русе 9.10.2015 г. (Орална презентация).

44. Сарафов С. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия. Pfizer ТТР-ФАП Академия. Гранд хотел София, 17.11.2015. (Орална презентация)

45. Сарафов С. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия. Pfizer ТТР-ФАП Академия. Луковит, 20.11.2015. (Орална презентация)

46. Сарафов С, Господинова М, Киров А, Чамова Т, Тодоров Т, Тодорова А, Търнев И. Епидемиология на TTR Фамилна Амилоидна Полиневропатия в България. Лаборатория “Теника”, София Хепатологични дни, София, 27.11.2015. (Орална презентация)

47. Sarafov S. Clinical Manifestations of TTR-FAP: What should we be looking for? TTR-FAP Academy, 21-22 September 2016, Ljubljana, Slovenia (Oral Presentations)

48. Sarafov S. Neurological signs & symptoms TTR-FAP Academy, 21-22 September 2016, Ljubljana, Slovenia (Oral Presentations).

49. Sarafov S. Clinical Experience in CEE – The typical patient journey in Bulgaria TTR-FAP Academy, 21-22 September 2016, Ljubljana, Slovenia (Oral Presentations).

50. Sarafov S. Real-Life Clinical Challenges Neurology TTR-FAP Academy, 21-22 September 2016, Ljubljana, Slovenia WORKSHOP (Oral Presentations)

51. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви и лечение на ТТР-ФАП в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия. Интердисциплинарна среща и продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. 09.10.2016, Учебна зала на Токуда Болница София. (Орална презентация)

52. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Северна България – Габрово, В.Търново, Плевен, Разград, Русе. 16-17.06.2017, хотел „Дунав“, Русе. (Орална презентация).

53. Сарафов С. ТТР-ФАП клинични случай с предимно неврологична изява. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Северна България – Габрово, В.Търново, Плевен, Разград, Русе. 16-17.06.2017, хотел „Дунав“, Русе. (Орална презентация).

54. Сарафов С. Основни клинични прояви на ТТР-ФАП в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия. Интердисциплинарна среща и продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България, 7.03.2018. (Орална презентация).

55. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП в България (Transthyretin Familial Amyloid/otic Polyneuropathy). Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстире-

тиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. V Национален конгрес за млади гастроентеролози, 29-31.03.2018 г. (Орална презентация).

56. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Южна България – Стара Загора, Хасково, Кърджали, Смолян, Свиленград, Ямбол, Сливен, Димитровград, 08-09.06.2018, Зала на хотел „Бест Бутик“, Стара Загора. (Орална презентация).

57. Сарафов С. ТТР-ФАП клинични случай с предимно неврологична изява. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Южна България – Стара Загора, Хасково, Кърджали, Смолян, Свиленград, Ямбол, Сливен, Димитровград, 08-09.06.2018, Зала на хотел „Бест Бутик“, Стара Загора. (Орална презентация).

58. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП в България.Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Северна България – Велико Търново, Троян, Габрово, Плевен, Ловеч, Русе. 29-30.06.2018. (Орална презентация).

59. Сарафов С. ТТР-ФАП клинични случай с предимно неврологична изява. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Централна Северна България – Велико Търново, Троян, Габрово, Плевен, Ловеч, Русе. 29-30.06.2018. (Орална презентация).

60. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и дифенциална диагноза на ТТР-ФАП в България (Transthyretin Familial Amyloid/otic Polyneuropathy). Pfizer Академия за лекари – специализанти по кардиология и неврология, 30.11-02.12.2018 г. в хотел „Рила“, Боровец. (Орална презентация).

61. Сарафов С. Епидемиология, основни клинични прояви, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП в България. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Западна България – Видин, Враца, Монтана, София, Благоевград. 15-16.03.2019, Зала на хотел „Интерконтинентал“, София. (Орална презентация).

62. Сарафов С. ТТР-ФАП клинични случай с предимно неврологична изява. Pfizer ТТР-ФАП Академия – продължаващо обучение за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Регионална среща за Западна България – Видин, Враца, Монтана, София, Благоевград. 15-16.03.2019, Зала на хотел „Интерконтинентал“, София. (Орална презентация).

БЪЛГАРСКИ НАЦИОНАЛНИ КОНГРЕСИ СЪС ИЛИ БЕЗ МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ

63. Сарафов С, Господинова М, Гергелчева В, Търнев И, Лаборатория “Геника”. Ревматологични проблеми при транстеритинова ФАП. IV национална конференция по остеопороза и остеоартроза. 11-13.12.2014, хотел новотел Пловдив. (Орална презентация).

64. Сарафов С, Господинова М, Гергелчева В, Търнев И, Лаборатория “Геника”. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. IV национална конференция по остеопороза и остеоартроза. 11-13.12.2014, хотел новотел Пловдив. (Орална презентация).

65. Сарафов С. Епидемиология на TTR-FAP в България, клинична картина и селективен генетичен скрининг. XV национален конгрес по кардиология с международно участие, 6-9.10.2016. Национален дворец на културата, София. (Орална презентация).

66. Сарафов С, Новачкова С. Електромиографски промени при болни с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия. Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТПС, 30,09–2.10.2016 г. Гранд хотел Пловдив (Новотел) (Орална презентация).

EUROPEAN ATTR AMYLOIDOSIS MEETING

67. Sarafov S, M Gospodinova, V Guergueltcheva, A Kirov, T Chamova, T Todorov, A. Todorova, I. Tournev. Epidemiology of Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria. Ist European FAP Congress 2-3.11.2015, Paris, France. (Oral Presentation and poster).

68. Gospodinova M, S Sarafov, T Chamova, V Guergueltcheva, A Kirov, T Todorov A, Todorova, I Tournev, S Denchev. Cardiomyopathy and peripheral polyneuropathy severity in patients with Glu89Gln mutation at the time of diagnosis. Ist European FAP Congress 2-3.11.2015, Paris, France (poster).

69. Gospodinova M, S Sarafov, T Chamova, A Kirov, T Todorov, A Todorova, ITournev. Cardiomyopathy and peripheral polyneuropathy progression in patients with hereditary transthyretin-related amyloidosis associated with Glu89Gln mutation treated with Tafamidis. 1st European ATTR Congress Paris 2-3.11.2017 (poster).

70. Sarafov S, M Gospodinova, A Kirov, T Todorov, T Chamova, A. Todorova, I. Tournev. Clinical – Genetic correlations in Bulgarian TTR – FAP cohort – ten years observations. 1st European ATTR Amyloidosis meeting for patients and doctors. Paris, 2-3.11.2019 (Poster).

71. Zidar J, Sarafov S, Tournev I, Omejec G, Podnar S. Peripheral nerve ultrasonography in patients with transthyretin amyloidosis (P34). ARIA V, Madrid, 2-5. March 2016 (Poster).

72. Tournev I, Y Parman, S Erdem-Ozdamar, M Lipowska, J Zidar, D Coriu, D. Plaseska–Karanfilska, E Bogdanov, O Zinovyeva, M Gospodinova, S Sarafov. TTR FAP in Central and Eastern Europe. First European Meeting for ATTR Amyloidosis for Doctors and Patients, Paris, France. 02-03 November 2017 (Oral Presentation and abstract in Orphanet J Rare Dis. 2017; 12(Suppl 1): 165. Published online 2017 Nov 2. doi: 10.1186/s13023-017-0710-5 PMCID: PMC5688433

PRECEPTORSHIPS – TTR-FAP EXPERT CENTER IN UNIVERSITY HOSPITAL "ALEKSANDROVSKA", MEDICAL UNIVERSITY – SOFIA, BULGARIA

73. Sarafov S. Bulgaria – Disease onset and progression Clinical manifestations of ATTR. Preceptorship Aleksandrovska July 13-14 2017. (Oral Presentation)

74. Sarafov S. Symptomatic treatment of ATTR Neurological symptoms. Preceptorship Aleksandrovska July 13-14 2017. (Oral Presentation).

75. Sarafov S. "Red flag" signs and symptoms of ATTR Avoiding the pitfalls of misdiagnosis. Preceptorship Aleksandrovska July 13-14 2017. Preceptorship Aleksandrovska July 13-14 2017. (Oral Presentation).

76. Sarafov S. Patient case. Preceptorship Aleksandrovska July 13-14 2017. (Oral Presentation).

77. Sarafov S. Neurological manifestations and evaluations. Preceptorship Aleksandrovska July 17-20 2019. Organized by Pfizer in association with Bulgarian Neuromuscular

Disorders Society (BNMDS) and Expert Center for Hereditary Neurological and Metabolic Disorders, Sofia Medical University.(Oral Presentations).

78. Sarafov S. Treatment of ATTR – Neurology. Preceptorship Aleksandrovska July 17-20 2019. Organized by Pfizer in association with Bulgarian Neuromuscular Disorders Society (BNMDS) and Expert Center for Hereditary Neurological and Metabolic Disorders, Sofia Medical University.(Oral Presentations).

79. Sarafov S. Practical Part. Electroneurography. Sympathetic skin response (SSR) Preceptorship Aleksandrovska July 17-20.2019. Organized by Pfizer in association with Bulgarian Neuromuscular Disorders Society (BNMDS) and Expert Center for Hereditary Neurological and Metabolic Disorders, Sofia Medical University. (Oral Presentations).

80. Sarafov S. SUDOSCAN. Preceptorship Aleksandrovska July 17-20 2019. Organized by Pfizer in association with Bulgarian Neuromuscular Disorders Society (BNMDS) and Expert Center for Hereditary Neurological and Metabolic Disorders, Sofia Medical University. (Oral Presentation).

КОНФЕРЕНЦИИ И КОНГРЕСИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

81. В Гергелчева, Т Чамова, В Михайлова, С Сарафов, С Бичев, А Тодорова, И Търнев. Съвременно лечение на някои редки наследствени неврологични заболявания. Balkan Meeting of People with Rare Diseases. 24 of March 2012. (Орална презентация).

82. С Сарафов, В Гергелчева, М Господинова, Е Брадистилова, А Киров, Т Тодоров, А Тодорова, В Митев, И Търнев. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (FAP-TTR) в България – епидемиологични, клинични и генетични данни. Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 14-15.09.2012. Пловдив. (Постер)

83. THAOS meeting Prague 20-21.4.2013

84. THAOS meeting Madrid 16-17.05.2015

85. THAOS International Symposium on Amyloidosis (ISA) 2016 Uppsala, Sweden.

86. THAOS Investigator meeting Rome 7-8.10.2017, Hilton Rome Airport (Poster) Rome, Italy

87. THAOS meeting Stockholm, Sweden 20-21.09.2019

88. THAOS Investigator Meeting, 20-21 September 2019, Scandic Infra City Hotel Stockholm, Sweden.

89. Todorova A, Sarafov S, Kirov A, Todorov T, Gospodinova M, Guergelcheva V, Mitev V, Tournev I. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy in Bulgaria. European Human Genetics Conference 2012. June 23-26, 2012, Nürnberg, Germany. Eur J Hum Gene. 2012,20(1);310-311.

НАЦИОНАЛНИ КОНГРЕСИ ПО НЕВРОЛОГИЯ

90. С Сарафов, В Гергелчева, Е Брадистилова, А Киров, Т Тодоров, А Тодорова, В Митев, И Търнев. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR-FAP) в България (предварителни епидемиологични, клинични и генетични данни). XII национален конгрес по неврология с международно участие, Боровец, 19-21.5.2011 г. х-л Самоков, Боровец. (Постер).

91. Сарафов С, М Господинова, В Гергелчева, А Киров, Т Тодоров, А Тодорова, И Търнев. Съвременни аспекти на трастиретиновата фамилна амилоидна полине-

вропатия (TTR-FAP) в България. XIV национален конгрес по неврология с международно участие, Златни пасъци, 12-15.6.2014 г. х-л „Интерконтинентал" (Постер).

92. Сарафов С. Клиника, диагноза и диференциална диагноза на болните с транстиретинова амилоидна полиневропатия. XV национален конгрес по неврология с международно участие 2-5.6.2016, Хотел „Интерконтинентал", Златни пясъци. Pfizer TTR-FAP Симпозиум (Постер).

93. Сарафов С. Клининика, диагноза и диференциална диагноза на ТТР-ФАП – Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия в България. XV национален конгрес по неврология с международно участие 2-5.6.2016, Хотел „Интерконтинентал", Златни пясъци. Pfizer TTR-FAP Симпозиум (Орална презентация)

94. Сарафов С. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия с късно/много късно начало – Val30Met. XVI национален конгрес по неврология с международно участие, 17-21.5.2017 г. Хотел „Интерконтинентал", Златни пясъци. Pfizer TTR-FAP Симпозиум (Орална презентация)

95. Сарафов С. ТТР-ФАП – вариации в клиничното протичане при различните мутации. XVII национален конгрес по неврология с международно участие, 17-20.5.2018 г. Хотел „Интерконтинентал", Златни пясъци. Pfizer TTR-FAP Симпозиум „ТТР-ФАП – актуални данни и място сред наследствените невропатии в България" (Орална презентация)

96. Сарафов С. Проследяване на 6-г. опит от лечението с Vyndaqel (Tafamidis) при болните с ТТР-ФАП. XVIII национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19.05.2019 г., хотел Интернационал, к.к. Златни пясъци. (Орална презентация)

ДРУГИ

97. Guergueltcheva V, S Sarafov, M Gospodinova, I Tournev. Diagnosing TTR-FAP from Non-endemic region: Bulgaria Experience. Barcelona, 2013 (Oral Presentation).

98. Sarafov S. TTR – Familial amyloid polyneuropathy in Bulgaria – current clinical, genetic and epidemiological data. Porto, Portugal May 13th-17th 2013. European Advanced Postgraduate Course on Transthyretin-Associated Amyloidosis. (Oral Presentation).

99. Сарафов С, М Господинова, В Гергелчева, И Търнев. Лаборатория "Геника". Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) гр. Шумен, 10-11.10.2014 г. Национална неврологична конференция "Шумен и приятели 2014" – новите технологиии неврология. (Орална презентация).

100. Сарафов С, М Господинова, В Гергелчева, И Търнев, Лаборатория "Геника". Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy). БАН София, 21.03.2015 г. (Орална презентация)

101. Sarafov S, M Gospodinova, V Guergueltcheva, A Kirov, T Todorov, A Todorova, I.Tournev. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy – Regional TTR-FAP experience from a neighboring country: Bulgaria. Regional TTR-FAP experience from a neighboring country: Bulgaria. Istanbul, Turkey, 31.5.-3.6.2015. (Oral Presentation).

102. Gospodinova M, S Sarafov, T Chamova, V Guergueltcheva, A Kirov, T Todorov, A Todorova, I Tournev, S Denchev. Cardiomyopathy and peripheral polyneuropathy severity

in patients with Glu89Gln mutation at the time of diagnosis. Cardiology Congress. London 2015. (Poster).

103. Sarafov S, M Gospodinova, A Kirov, T Chamova, T Todorov, A Todorova, I Tournev. Epidemiology of TTR Familial Amyloid Polyneuropathy in Bulgaria. 4th Rare disease in SEE meeting, Skopije, Macedonia (EAP, UEMS Section of Paediatrics). November 14, 2015 (Oral Presentation).

104. 6th International Charcot-Marie-Tooth and Related Neuropathy Consortium (CMTR) Meeting Mestre Venice 8-10 September 2016.

105. Centre of Excellence toolkit case-study booklet 16 Jan19. Meeting March 2018, Pfizer.

106. Parman Y, I Tournev, M Arad, D Coriu, M Lipowska, S Nikitin, S Sarafov, J Zidar. Heterogeneity of the patient pathway and patient characteristics for hereditary transthyretin amyloidosis: perspectives from Central and Eastern Europe. 15th International congress on Neuromuscular diseases. Vienna, Austria, 6-10 July 2018. (Poster).

СТУДЕНТСКИ ИЗЯВИ – КОНГРЕСИ и КОНФЕРЕНЦИИ

107. Сарафов С. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy) – клинични, епидемиологични и генетични данни. Актуални данни за страната. Банско, 26.04.2014. (Орална презентация)

108. Сарафов С. TTR – Фамилна амиолодина полиневропатия в България. Студентска научна конференция, София, Медицински университет, март 2017 г. (Орална презентация)

УЧАСТИЕ В КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

109. APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-contolled Study to Evaluate the Efficascy and Safety of Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP. ALN-TTR02-004)

110. HELIOS-A: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-contolled Study to Evaluate the Efficascy and Safety of Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP. ALN-TTR02-002)

111. APOLLO: An Open-label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Patisiran-LNP in Patients with Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR amyloidosis) with Disease Progresion Post-Orthotopic Liver Transplant (ALN-TTR02-008).

УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ

112. Молекулни характеристики на фамилна амилоидна полиневропатия в България. Водещ изследовател проф. И. Търнев, вх. № 43/2011 г., МУ – София

113. Молекулярна-генетична диагностика при пациенти с амиотрофична латерална склероза. Водещ изследовател проф. И. Търнев, вх. № 528/2016 г., МУ – София

СРЕЩИ НА ПАЦИЕНТСКАТА ОРГАНИЗАЦИЯ ИЛИ АЛИАНСА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

114. Сарафов С. Фамилна амилоидна полиневропатия. Национален алианс на хора с редки болести. Семинар редки болести. 13.10.2012, с. Чифлик.

115. Сарафов С. Семинар: Как да разпознаваме и лекуваме някой редки болести, 2.03.2013, Варна. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия.

116. Сарафов С, М Господинова, А Киров, Т Чамова, Т Тодоров, А Тодорова, И.Търнев. Лаборатория "Геника", София. Национална среща на Национален алианс на хора с редки болести. Епидемиология на TTR Фамилна Амилоидна Полиневропатия в България. Варна, март 2013 (Орална презентация).

117. Сарафов С, М Господинова, А Киров, В Гергелчева, Т Тодоров, А Тодорова, И Търнев. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия в България. Национална среща на Национален алианс на хора с редки болести. Плевен 8.03.2014 г. (Орална презентация).

118. Сарафов С, М Господинова, А Киров, Т Чамова, Т Тодоров, А Тодорова, И Търнев. Лаборатория "Геника", София. Епидемиология на TTR Фамилна Амилоидна Полиневропатия в България. Пловдив 23.11.2015 Национална среща на Национален алианс на хора с редки болести. (Орална презентация).

119. Сарафов С. Представяне на пациентски случай. Как се постига успешното лечение? Ролята на лекаря и пациента в скрининговата програма и проследяването. На 4-та Национална среща на Национален алианс на хора с редки болести. Асоциация на пациентите с ФАП в България/АПФАП/БДНМЗ. За транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. Благоевград, 15.10.2016, Университетски комплекс „Бачиново". Югозападен Университет Благоевград (Орална презентация).

120. Сарафов С. ТТР-ФАП в България – основни клинични прояви и видове мутации. Представяне на клиничен случай, лечение. Семинар по редки болести, София, 24.03.2018 г. Медицински университет – София, зала 1, първи етаж ул. Здраве № 8.

121. Сарафов С. На 6-а национална среща на НАХРБ/АПФАП/БДНМЗ за транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия в България. София, 13.10.2018. Хотел Форум-Централ, София

НАГРАДИ

122. Първа награда за постера за ФАП. XII Национален конгрес по неврология с международно участие, 19-21.05.2011 г., Самоков, Боровец. Грамота.

123. Първа награда на постер, първи автор доц. д-р М. Господинова, Първи Европейски конгрес по hTTR Amyloidosis. Париж, 2-3.11.2015 г.

124. Първа награда за постер за ФАП, Национален конгрес по неврология, Златни пясъци, 17-21.05.2017 г. Грамота.

125. Kirov A, Sarafov S, Pavlova Z, Todorov T, Chamova T, Gospodinova M, Tournev I, Mitev V. Todorova A. Founder effect and estimation of the most recent common ancestor of the Glu89Gln TTR mutation in the Bulgarian population 2nd European ATTR Congress Berlin 1-3.9.2019 (Poster).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали. http://www.emgbg.com/indexdetails.php?menu_id=89.
2. Богов Б. Биопсия на мастна тъкан за диагностика на системна амилоидоза. Ревматология. XIII, 2005;13(1):45-48.
3. Богов Б, Андреев Е, Р Джераси и Странски Л. Системна амилоидоза с локални кожни лезии. Нефрология, диализа и транслантация, 2005;11(2-4):20-22.
4. Богов Б. Диагностичен и терапевтичен подход при бъбречна амилоидоза. Дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор". Медицински университет – София, Катедра по вътрешни болести, Клиника по нефрология, 2001 г., стр.: 35, 38, 57, 60, 73-74, 83, 113, 123.
5. Генчев Г, Георгиева Л, Димитров П. Измерители на здравето и болестта. В: Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства. София, Делфи, 2002, 37-62.
6. Георгиев И. Амиотрофична латерална склероза. Издателство на българската академия на науките. София, 1963, 87-91.
7. Господинова М. Сърдечно засягане при наследствени невро-мускулни заболявания. Сърдечно засягане при транстиретинова фамилна полиневропатия. Дисертация за присъждане научна и образователна степен „Доктор", 2014, стр. 49-54, 155-181.
8. Господинова М, Сарафов С, Гергелчева В, Търнев И, Денчев С. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Българска кардиология, 2014;20(1):33-39.
9. Ишпекова Б. Електромиографски характеристики на синдрома на карпалния канал. Втора национална конференция по клинична електромиография и евокирани потенциали, 3-4.10.2014 г., 19-32.
10. Ишпекова Б, Миланов И, Христова Л. Клинична електромиография, Унизон арт, 2003, 512.
11. Ишпекова Б, Миланов И, Христова Л. Клинична електромиография, Унизон арт, 2011, 229-230, 401-411.
12. Йовчев Ил, Консулов Сп, Пазарджиклиев Д. Първична амилоидоза на ларингкса. Българско дружество по оториноларингология, 2002, 2, 41-45.
13. Мехрабиан-Спасова Ш. Клинико-генетични проучвания при фронто-темпорална деменция и сродни заболявания. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор на науките", 2016 г.
14. Национален консенсус за диагностика и лечение на имуномедиираните полиневрити и полиневропатии. Българско дружество по неврология. Двигателни нарушения, 21.02.2019,16, Supp; 2, 17-28.
15. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. Под редакцията на акад. проф. Иван Миланов, по инициатива на „Българска асоциация по главоболие и болка", 10.11.2018 г., 38.

16. Петрова И, Трайков Л, Търнев И, Трайкова И. Два случая (брат и сестра) с фамилна амилоидна полиневропатия. Българска неврологична и психиатрична практика, 2008, 2, 7-8.
17. Божинов С. Полиневрити и полиневропатии. Мед. и физк., София, 1984, с. 184-187.
18. Търнев И, Гергелчева-Близнакова В. Наследствени моторно-сетивни невропатии. София, 2005, стр.: 32, 47, 60, 112, 132, 158.
19. Узунангелов Й, Чолаков Ст, Веселинова Т, Бетова Т. Амилоидоза на сърцето – особености и клиничен ход. Обща медицина. 2006, 8, 19-23.
20. Христозов К, Коева Л, Балев Б. Случай на амилоидоза на щитовидната жлеза. Рентгенология и радиология, 2000, 2, 121-123.
21. Abramycheva NY, Lysogorskaia EV, Stepanova MS et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in ALS patients from the Central European Russia population. Neurobiology of Aging, 2015, 1-5.
22. Adams D, Theaudin M, Cauquil C et al. FAP Neuropathy and Emerging Treatments. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014,14:435,1-12.
23. Adams D, Lozeron P, Theaudin M et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. Amyloid. 2012;19(S1):61-64.
24. Adams D, Lozerona P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. Curr Opin Neurol, 2012;25(5):564-572.
25. Adams D, Suhr Ole B, Hund Ernst et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol, 2016; 29 (Suppl 1): S14-S26.
26. Ahmad L, Zhang SY, Casanova JL et al. Human TBK1: a gatekeeper of neuroinflammation. Trends Mol Med, 2016;22:51 1-27; Oakes JA, Davies MC, Collins MO. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. Mol Brain, 2017;10:5.
27. Ajroud-Driss S, Siddique T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Biochimica et Biophysica Acta, 2015;1852(4):679-684.
28. Almeida MR, Alves IL, Terazaki H et al. Comparative studies of two transthyretin variants with protective effects on familial amyloidotic polyneuropathy: TTR R104H and TTR T119M. Biochem Biophys Res Commun, 270:2000;1024-1028.
29. Almeida, MR, Aoyama-Oishi, N, Sakaki, Y et al. Haplotype analysis of common transthyretin mutations. Hum Genet, 1995;96,350-4.
30. Alves IL, Hays MT, Mascarenhas Saraiva MJ. Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Metll9] transthyretin. Eur. J. Biochem, 1997;249, 662-668.
31. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: European Journal of Neurology, 2012;19(3),360-375.
32. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in Northern Sweden. Acta Med Scand, 1976;590:1-64.
33. Ando E, Ando Y, Okamura R et al. Ocular manifestations of familial amyloidotic polyneuropathy type I: longterm follow up. Br J Ophthalmol, 1997;81:295-298.

34. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain, 1952;75 (3):408-427.
35. Apostolsky S, Nicolic J, Bugarski-Prokopljevic C et al. Serum and CSF immunological findings in ALS. Acta Neurol.Scand, 1991;83(2):96-98,
36. Appelbaum JS, Roos RP, Salazar-Grueso EF et al. Intrafamilial heterogeneity in hereditary motor neuron disease. Neurology, 1992;42:1488-92.
37. Arita K, South AP, Hans-Filho G et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. American Journal of Human Genetics, 2008;82(1):73-80.
38. Asakura K, Yanai S, Nakamura S et al. Endoscopic Findings of Small-Bowel Lesions in Familial Amyloid Polyneuropathy: A Case Report. Medicine, 2016;95(11):e2896.
39. Bajaj NPS, NG Irving, PN Leigh, CCJ Miller. Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and transgenic mice. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998; 64:711-715.
40. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS et al. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging, 2013;6:34-9.
41. Beck J, Poulter M, Hensman D, et al: Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. Am J Hum Genet, 2013;92:345-353.
42. Beirão I, Moreira L, Barandela T et al. Erythropoietin production by distal nephron in normal and familial amyloidotic adult human kidneys. Clin Nephrol, 2010;74:327-335.
43. Beirão I, Lobato L, Costa PM et al. Kidney and anemia in familial amyloidosis type I. Kidney Int, 2004;66(5):2004-9.
44. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C et al. Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. Amyloid, 2015;22(2):117-22.
45. Beirão NM, Matos E, Beirão I et al. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in Portuguese patients with familial amyloidosis ATTR V30M. Retina, 2011;31(7):1373-7.
46. Bekircan-Kurt CE, Güneş N, Yılmaz A, et al. Three Turkish families with different transthyretin mutations. Neuromuscul Disord, 2015;25(9):686-92.
47. Benson M. Amyloidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. NewYork: McGraw-Hill, 2000;5345-5378.
48. Benson MD, Dwulet FE. Prealbumin and retinol binding protein serum concentrations in the Indiana type hereditary amyloidosis. Arthritis Rheum, 1983;26:1493-1498.
49. Benson Merrill D. Inherited Amyloidoses. J Med Genet, 1991;28:73-78.
50. Benson Merrill D, Kincaid JC. The Molecular Biology and Clinical Features of Amyloid Neuropathy. Muscle Nerve, 2007;36(4):411-423.
51. Bertrand Anne, Junhao Wen, Daisy Rinaldi, Marion Houot, Sabrina Sayah, et al. Early cognitive, structural and microstructural changes in c9orf72 presymptomatic carriers before 40 years of age. JAMA neurology, American Medical Association (imprime)/2017.
52. Van den Bergha PYK, Haddenb RDM, Bouchec P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of

chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society First Revision. Eur J Neurol, 2010,17:356-363.
53. Blitterswijk van M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E et al. Association between rep sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9orf72 repeat expansions (Xpansize-cross-sectional cohort study. Lancet Neurol, 2013;12:978-88. [PMC free article: PMC3879782] [PubM 24011653].
54. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain, 2012;135(Pt 3):765-83.
55. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. Circ Cardiovasc Imaging, 2013;6:195-201.
56. Bokhari S, R Shahzad, A Castaño, M Maurer. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. J Nucl Cardiol, 2014;21(1):175-184.
57. Bonaiti B, Olsson M, Hellman U et al. TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance? European Journal of Human Genet, 2010;18(8),948-952.
58. Borghero G, Pugliatti M, Marrosu F, et al. TBK1 is associated with ALS and ALS-FTD in sardinian patients. Neurobiol Aging, 2016;43:180.e1-180.e5.
59. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial re-visited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. 2000,1,293-299.
60. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med, 2017;377:162-72.
61. Buchman VL, Cooper-Knock J, Connor-Robson N et al. Simultaneous and independent detection of C9ORF72 alleles with low and high number of G repeats using an optimised protocol of Southern blot hybridisation. Mol Neurodegener, 2013;8:12. [PM' article: PMC3626718].
62. Bunton-Stasyshyn RK, Saccon RA, Fratta P, Fisher EM. SOD1 Function and Its Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathology: New and Renascent Themes. Neuroscientist, 2015;21(5):519-29.
63. Buxbaum J, Anan I, Suhr O. Serum transthyretin levels in Swedish TTR V30M carriers. Amyloid, 2010;17(2):83-85.
64. Buxbaum, JN. The systemic amyloidoses. Curr Opin Rheumatol, 2004;1(16):67-75.
65. Cali Christopher P, Maribel Patino,Yee Kit Tai, et al. C9orf72 intermediate repeats are associated with corticobasal degeneration, increased C9orf72 expression and disruption autophagy. Acta Neuropathologica, 2019;138(5).
66. Campbell WW. Clinical Signs in Neurology. A Compendium, Wolters Kluwer. 2016, 309.
67. Cappellari M, Cavallaro T, Ferrarini M, et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. J Peripher Nerv Syst, 2011;16(2):119-29.
68. Carmen R. Blanko-Jerez, BS, Jimenez-Escrig A et al. Transtirethyn Tyr77 Familial Amyloid Polyneuropathy: A Clinicopathological Study of A Large Kindered. Muscle Nerve 1998;21(11):1478-1485.

69. Caroppo P, Camuzat A, De Septenville A, Le Ber I. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. Alzheimers Dement (Amst), 2015;1(4):481-486.
70. Castano A, Bokhari S, Brannagan TH 3rd et al. Technetium pyrophosphate myocardial uptake and peripheral neuropathy in a rare variant of familial transthyretin (TTR) amyloidosis (Ser23Asn): a case report and literature review. Amyloid, 2012; 19(1):41-6,
71. Castro J, Miranda B, Castro I et al. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Clinical Neurophysiology, 127,2016,2222-2227.
72. Castro J, Conceição I, Castro I, de Carvalho M. The diagnostic accuracy of Sudoscan in TTR-FAP. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2015;10 (Suppl 1):P42.
73. Chao CC, Huang CM, Chiang HH et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: pathology and functional correlates. Ann Neurol, 2015;78:272-83.
74. Chen L-Y, Lu L, Li Y-H et al. Transthyretin Arg83 mutation in vitreous amyloidosis. Int J Ophthalmol, 2011;4(3):329-31.
75. Ciruli ET, Lasseigne BN, Petrovski S et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. Science, 2015;27;347(6229):1436-41.
76. Coelho T, Waddington Cruz M, Fallet S, Carlson M, Ong M-L. The natural Hystory of Transthyretin Famlial Amyloid Polyneuropathy: An Analysis From the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey. The International Society of Amyloidosis – XV International Symposium on Amyloidosis (ISA), 3-7,2016.
77. Coelho T, Carvalho M, Saraiva MJ et al. A strikingly benign evolution of FAP in an individual compound heterozygote for two TTR mutations: TTR Met30 and TTR Met119. J Rheum, 1993;20:179.
78. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. Current Medical Research & Opinion, 2013;29(1):63-76.
79. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva et al.Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. Neurology, 2012;7,785-792.
80. Conceição I, C Silva, M Reis Costa, J Castro. Neurophysiological pitfalls in TTR-FAP Val30Met. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2015;10(Suppl 1):O12.
81. Conceição I, Gonzalez-Duarte A, Obici L et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripheral Nerv Syst, 2016;21:5-9.
82. Conceição I, Costa J, Castro J, De Carvalho M. Neurophysiological techniques to detect early small-fiber dysfunction in transthyretin amyloid polyneuropathy. Muscle & Nerve, 2014;181-186.
83. Conceição I, Damy T, Romero M et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. Amyloid, 2019;26(1), 3-9.
84. Conceição I, de Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid poilyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. Muscle Nerve, 2007;35(1):116-118.

85. Connors LH, Gertz MA, Skinner M, Cohen AS. Nephelometric measurement of human serum prealbumin and correlation with acute-phase proteins CRP and SAA: results in familial amyloid polyneuropathy. J Lab Clin Med, 1984;104:538-545.
86. Connors LH, A Lim, T Prokaeva, VA Roskens. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. Amyloid, 2003;10,160-84.
87. Costa J, Swash M, De Carvalho M. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch Neurol, 2012; 69(11):1410-1416.
88. Coutinho, P. Familial amyloidotic polyneuropathy. In: Coutinho, P, ed. Travels of a Gene: a Tale of the Migrations of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (Portuguese Type). Port, Portugal: ROCHA/Artes Graficas Co, 1989;1-25.
89. Coutinho, P, Macedo, E, Estacio, A et al. Periodic plasma exchanges in treatment of familial amyloid polyneuropathy: Preliminary results. In Amyloid and Amyloidosis. (eds. Isobe, T, Araki, S, Uchino, F, Kito, S. and Tsubura, E.). Plenum Press, New York, 1988;845-849.
90. Cruts M, Engelborghs S, Van der Zee J, Van Broeckhoven Ch. C9orf72-Related Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. GeneReviews, 2015;8.
91. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 1997;41:210-21.
92. Dardiotis E, Koutsou P, Zamba-Papanicolaou E et al. Complement C1Q polymorphisms modulate onset in familial amyloidotic polyneuropathy TTR Val30Met. J Neurol Sci, 2009;284:158-162.
93. Dardiotis E, Koutsou P, Papanicolaou E et al. Epidemiological, clinical and genetic study of familial amyloidotic polyneuropathy in Cyprus. Amyloid, 2009;16(1):32-37.
94. De Carvalho Maria Laura Lopes, Motta R, Battaglia MA, Brichetto G. Urinary disorders in amyotrophic lateral sclerosis subjects. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2011;12:352-355.
95. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron, 2011;72:245-256.
96. Dias-Santos A, Ferreira J, Cunha JP. Macular and optic disc edema and retinal vascular leakage in familial amyloid polyneuropathy with a transthyretin Val30Met mutation: a case report. Journal of Medical Case Reports, 2014;8:327.
97. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood, 2004;104:1881-1887.
98. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. Amyloid, 2009;16(4):232-8.
99. Douglass C, Suvarna K, Reilly MM, Hawkins PN et al. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007;78(2):193-195.
100. Drugge U, Andersson R, Chizari F, Danielsson M, Holmgren G, Sandgren O, Sousa A. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: apedigree analysis. J Med Genet, 1993;30:388-392.

101. Dubrey S. Dubrey SW, Skinner M et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. Transplantation, 1997;64,74-80.
102. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? J Neuropsychiatry Clin Neurosciences. Published Online, 27,2017.
103. Dungu J, Sattianayagam PT, Whelan CJ et al. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. Am Heart J, 2012;164(1):72-9.
104. Dungu J. et al. Determining the electrocardiographic features specific to transthyretin cardiac amyloid. JACC, 2010;55(10), A23.E220.
105. Durmuş-Tekçe H, Matur Z, Mert Atmaca M et al. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey. Neuromuscul Disord, 2016;26(7):441-6.
106. Dwulet FE, Benson MD. Polymorphism of human plasma thyroxine binding prealbumin. Biochem Biophys Res Commun. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.], 1983;114:657-662.
107. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LMet al. Neuropathy Impairment Score (NIS). Ann Neurol 8:590-596, 1980; Revised, Neurol 41:799-907, 1991 and Neurol 45:1115-1121,1995.
108. Eapen JK, Edwards WD, Zucker M et al. Homozygous Trahsthyretin Mutation in an African American Male. Journal of Molecular Diagnostic, 2007;l(9):127-31.
109. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Annals of Neurology, 2017;82(1):44-56.
110. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol, 2008;103(3):776-87.
111. Eduardo De Paula F, De Mello Bezinelli L et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. Neurological Sciences, 2017;38(2):311-318.
112. Eisen A. Clinical Electrophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. In: Neurodegenerative disease, 1stEdition, (Ed. D.B. Calve), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994;489-505.
113. Eriksson P, Backman C, Bjerle P et al. Non-invasive assessment of the presence and severity of cardiac amyloidosis. A study in familial amyloidosis with polyneuropathy by cross sectional echocardiography and technetium-99m pyrophosphate scintigraphy. Br Heart J, 1984;52(3):321-6.
114. Escolano-Lozano F, Ana Paula Barreiros, Frank Birklein, Christian Geber. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). Parameters for early diagnosis. Brain Behav, 2018;8:e00889.
115. Falk, RH et al. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis A Review of Diagnosis and Therapy. JACC, 2016;68,12:1323-41.
116. Falk, RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation, 2005;112:2047-2060.
117. Falk, Rodney H. Comenzo, Raymond L. Skinner, Martha (25 September 1997). „The Systemic Amyloidoses". New England Journal of Medicine, 1997;337(13):898-909.
118. Fang F, Freya Kamel, Paul Lichtenstein, Rino Bellocco, Par Sparen, Dale P. Sandler and Weimin Ye, MD. Familial Aggregation of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann Neurol, 2009;66:94-99.

119. Fifita JA, Zhanga KY, Galper J et al. Genetic and Pathological Assessment of hnRNPAI, hnRNPA2/B1, and hnRNPA3 in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurodegener Dis, 2017;17:304-312.
120. Finsterer J, Stöllberger C. Apply Awaji-shima Consensus Conference Criteria Before Diagnosing Amyotrophic Lateral Sclerosis. The Open Neurology Journal, 2013;7,4-6.
121. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975;12(3):189-98.
122. Foss TR, Wiseman RL, Kelly JW. The pathway by which the tetrameric protein transthyretin dissociates. Biochemistry, 2005;44(47):15525-33.
123. Fowler TJ, Danta G, Gilliatt RW. Recovery of nerve conduction after a pneumatic tourniquet: observations on the hind-limb of the baboon. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972;35:638-47.
124. Gerson C, Maximino JR, De Haidar Jorge FM et al. Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2016;1-7.
125. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J American Colleague of Cardiology, 2015;66(21):2451-2466.
126. Gertz MA, Lacy MQ. Angela Dispenzieri Suzanne R. Hayman. Amyloidosis. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2005;18(4):709-727.
127. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. Am J Cardiol, 1985;55,1645.
128. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. Am J Manag Care, 2017;23(suppl 7):S107-S112.
129. Gijselinck I, Van Langenhove T, van der Zee J et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. Lancet Neurol, 2012;11:54-65.
130. Gijselinck I, Van Mossevelde S, van der Zee J et al. The C9orf72 repeat size correlates with onset age of disease, DNA methylation and transcriptional downregulation of the promoter. Mol Psychiatry, 2016;21(8):1112-24.
131. Gillmore JD. Stangou AJ. Lachmann HJ et al. Organ transplantation in hereditary apolipoprotein AI amyloidosis. American Journal of Transplant, 2006;6(10):2342-7.
132. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation, 2016;133(24):2404-12.
133. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. European Hearth Journal, 2018;39(30):2799-2806.
134. Glaudemans AW, Slart RH, Zeebregts CJ, et al. Nuclear imaging in cardiac amyloidosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009;36:702-714.
135. Goedee HS, Brekelmans GJ, Van Asseldonk Jt et al. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy-a review of the literature. Eur J Neurol, 2013;20(10):1342-51.
136. Gomez-Tortosa E, Van der Zee J, Ruggiero M, et al. Familial primary lateral sclerosis or dementia associated with Arg573Gly TBK1 mutation J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017;88(11):996-997.

137. Granata G, Luigetti M, Coraci D et al. Ultrasound evaluation in transthyretin-related amyloid neuropathy. Muscle & Nerve, 2014;50(3):372-6.
138. Grazi GL, Cescon M, Salvi F et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. Liver Transpl, 2003;9(9):986-92.
139. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol, 2016;68:1014-1020.
140. Gupta S. Chhibber M. Sinha S. Surolia A. Design of mechanism-based inhibitors of transthyretin amyloidosis: studies with biphenyl ethers and new structural templates. J Med Chem, 2007;50(23):5589-99.
141. Haagsma E, Hawkins PN, Benson MD et al. Familial amyloidotic polyneuropathy with severe renal involvement in association with transthyretin Gly47Glu in Dutch, British and American families. Amyloid, 2004;11(1):44-9.
142. Haarmann H. Das Rätsel der Donauzivilisation“ („Загадките на дунавската цивилизация“) 2011, ISBN 978-3-406-62210-6.
143. Hammarström P, Wiseman RL, Powers ET, Kelly JW. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. Science, 31;299(5607): 713-6,2003.
144. Han S, Chong V, Murray T et al. Preliminary experience of 99mTc-Aprotinin scintigraphy in amyloidosis. Eur J Haemat, 2007;79(6):494-500.
145. Han-Xiang D, Siddique T. Transgenic mouse models and human neurodegenerdtive disorders. Arch. Neurol, 2000;57(12):1695-1702.
146. Hanyu N, Ikeda S, Nakadai A et al. Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. Ann Neurol, 1989;25:340-50.
147. Hara R, Kawaji T, Ando E et al. Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients. Archives of Ophthalmology, 2010;128(2):206-10.
148. Holmgren G, Hellman U, Lundgren HE et al. Impact of homozygosity for an amyloidogenic transthyretin mutation on phenotype and long term outcome. J Med Genet, 2005;42:953-956.
149. Holmgren G, Wikstrom L, Lundgren HE, Suhr OB. Discordant penetrance of the trait for familial amyloidotic polyneuropathy in two pairs of monozygotic twins. J Intern Med, 2004;256: 453-456.
150. Holmgren G, Lars Steen, Jan Ekstedt, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). Clin Genet, 1991;40(3),242-246.
151. Hornigold R, Patel AV, Ward VM, O’Connor AF. Familial systemic amyloidosis associated with bilateral sensorineural hearing loss and bilateral facial palsies. J Laryngol Otol, 2006;120(9):778-80.
152. Hörnsten R, Wiklund U, Olofsson BO et al. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. Transplantation, 2004;1(78):112-116.

153. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. 2007;FEBS J 274:1637-1650.
154. Hoyer C, Angermann CE, Knop S et al. [Cardiac amyloidosis]. Med. Klin, 2008;103(3):153-60.
155. Huang G, Ueda M, Tasaki M et al. Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. Amyloid, 2017;24(1):24-29.
156. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. Neurology, 2001;56:431-435.
157. Ihse E, Ybo A, Suhr O, Lindqvist P, Backman C, Westermark P. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. J Pathol, 2008;216(2):253-61.
158. Ikeda K, Kinoshita M, Takamiya K et al. Bulbar palsy in senile onset familial amyloid polyneuropathy (30Val-Met): transthyretin-amyloid deposits in the hypoglossal nerve root European Journal of Neurology, 1998;5:211-214.
159. Ikeda Shu-ichi, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. Neurology, 2002;58(7), 1001-1007.
160. Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, Koyama J. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. Amyloid, 2011;18(4):211-5.
161. Ikeda Shu-ichi. Transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a considerably different clinical picture and natural course in endemic and non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012;83(2):121.
162. Ikeda T, Masuda T, Ueda M et al. Unwanted road to anaemia in transthyretin familial amyloid polyneuropathy may continue irrespective of tafamidis treatment. Ann Clin Biochem, 2018;55(5):571-575.
163. Ishpekova BA, Christova LG, Alexandrov AS, Thomas PK. The electrophysiological profile of hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005;76:875-878.
164. Iwai K, Yamamoto M, Yoshihara T, Sobue G. Anticipation in familial with SOD1-G93S mutation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2002;72(6), 819-20
165. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. N Engl J Med, 1997;36(7),466-73.
166. Jacobson DR, Buxbaum JN. Genetic aspects of amyloidosis. Adv Hum Genet, 1991; 20,69-123,309-11.
167. Jamet MP, Gnemmi V, Hachulla E et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. American Journal of Surgical Pathology, 2015;39(8):1035-44.
168. Jay V. The legacy of Jean-Martin Charcot. Arch Pathol Lab Med, 2000;124:10-11.

169. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG et al. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase. Neurology, 1997;48:55-7.
170. Kana T, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y et al. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy. Amyloid, 2010;17(1):32-35.
171. Kana T, Sekijima Y, Machida K et al. Amyloidogenic Transthyretin Val30Met hamazygote showing unusually early-onset Familial Amiloid Polyneuropathy. Muscle Nerve, 2008;37(6):796-803.
172. Kang Ji H, Kim HJ, Lee ER. Electrophysiological Evaluation of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth Type 1: Dispersion and Correlation Analysis. J Phys Ther Sci, 2013;25(10):1265-1268.
173. Karlsson P, Nyengaard JR, Polydefkis M, Jensen TS. Structural and functional assessment of skin nerve fibres in small-fibre pathology. Eur J Pain, 2015;19(8):1059-70.
174. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. J Neurologi Sci, 2008;270:133-140.
175. Kaur SJ, McKeown SR, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Gene, 2016;15;577(2):109-18.
176. Kawaji T, Ando Y, Ando E et al. Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. Amyloid, 2010;17(3-4):105-8.
177. Kawaji T, Ando Y, Hara R, Tanihara H. Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis: a pilot study of retinal laser photocoagulation. Ophthalmology, 2010; 117(3):552-5,
178. Kelly JW, Colon W, Lai Z et al. Transthyretin quaternary and tertiary structural changes facilitate misassembly into amyloid. Adv Protein Chem, 1997;50:161-81.
179. Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. et al. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. Muscle Nerve, 2009;40(3),363-370.
180. Kima HS, S-M Kimb, S-W Kangc et al. An aggressive form of familial amyloid polyneuropathy caused by a Glu54Gly mutation in the transthyretin gene. Eur J Neurol, 2005;12:657-659.
181. Kimura A, Ando E, Fukushima M et al. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Arch Ophthalmol, 2003;121:351-356.
182. Kimura J. Electrodiagnosis in Disease of nerve and muscles. Principles and Practice, Oxford University Press, 3rd ed. 2001.
183. Kinsley L, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. GeneReviews®. Initial Posting: March 23, 2001; Last Revision: 12, 2015.
184. Kirov A, S Sarafov, Z Pavlova, T Todorov, T Chamova, M Gospodinova, I Tournev, V Mitev, A Todorova (2019): Founder effect of the Glu89Gln TTR mutation in the Bulgarian population. Amyloid, 2019;26(4):181-185.
185. Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis, HLA et al. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. Am J Cardiol, 2018;121:107-11.

186. Kodaira M, Morita H, Shimojima Y, Ikeda S. Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area. Amyloid, 2011;18(1):10-8.
187. Koike H, Misu K, Ikeda S et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early vs. late-onset form. Arch Neurol, 2002; 59:1771-1776.
188. Koike H, Misu K, Sugiura M, et al. Pathology of early vs. late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy. Neurology, 2004;63:129-138.
189. Koike H, Sobue G. Diagnosis of familial amyloid polyneuropathy: wide-ranged clinicopathological features. Expert Opin Med Diagn, 2010;4:323-331.
190. Koike H, Ando Y, Ueda M et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. J Neurol Sci, 2009;15;287(1-2):178-84.
191. Koike H, Ikeda S, Takahashi M et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Neurology 2016;87(21):2220-2229.
192. Koike H, Sobue G. Late-onset familial amyloid polyneuropathy in Japan. Amyloid, 2012;19(S1):55-57.
193. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neuro; Neurosurgery Psychiatry, 2012;83(2):152-158.
194. Koike H, Hashimoto R, Tomita M et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. Amyloid, 2011;18(2):53-62.
195. Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y. The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. Amyloid, 2009;16(3):142-148.
196. Koike H, Kawagashira Y, Iijima M et al. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. J Neurol, 2008;255:1526-1533.
197. Koike H, Ando Y, Ueda M et al. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. J Neurologi Sci, 2009;287:178-184.
198. Kollmer J, Hund E, Hornung B et al. In vivo detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. Brain, 2015;138:549-62.
199. Kollmer J, Sahm F, Hegenbart U et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. Neurology, 2017;89(5):475-484.
200. Korhonen VE, Remes AM, Helisalmi S, Rauramaa T, Sutela A, Vanninen R, Suhonen NM, Haapasalo A, Hiltunen M, Jääskeläinen JE, Soininen H, Koivisto AM, Leinonen V. Prevalence of C9ORF72 Expansion in a Large Series of Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Disord, 2019;47(1-2):91-103.
201. Koriath Carolin AM, Bocchetta M, Brotherhood E et al. The clinical, neuroanatomical, and neuropathologic phenotype of TBKl-associated frontotemporal dementia: A longitudinal case report. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2017;6:75-81.
202. Kpodonu, J. et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant, 2005;24:1763-5.
203. Kristen AV, Scherer K, Buss S et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging, 2014;7(5):502-10.

204. Kristen AV, Ehlermann P, Helmke B et al. Transthyretin valine-94-alanine, a novel variant associated with late-onset systemic amyloidosis with cardiac involvement. Amyloid, 2007;14(4):283-7.
205. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. European Journal of Heart Failure, 2007;9(6-7):617-24.
206. Kristen AV, Thomas J. Dengler, Stefan O. Schonland et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death. Heart Rhythm Society, 2008;5:235-240.
207. Krombach GA, Hahn C, Tomars M et al. Cardiac amyloidosis: MR imaging findings and T1 quantification, comparison with control subjects. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2007;25(6):1283-7.
208. Kugimiya T, Jono H, Saito S et al. Loss of functional albumin triggers acceleration of transthyretin amyloid fibril formation in familial amyloidotic polyneuropathy. Lab Invest, 2011;91(8):1219-28.
209. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. Clin Med Res, 2011;9(1):46-49.
210. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet, 1996;347(9013):1425-1431.
211. Lamb Ruth, Jonathan D. Rohrer, Raquel Real, Steven J. Lubbe, Adrian J. Waite, Derek J. Blake, R. Jon Walters, Tammaryn Lashley, Tamas Revesz, Janice L. Holton, and Huw R. Morris. A novel TBK1 mutation in a family with diverse frontotemporal dementia spectrum disorders. Cold Srping Harbor Molecular Case Studies, p.1-10, doi:10.1101/mcs.a003913
212. Lanoue J, Wei N, Gorevic P, Phelps RG. Cutaneous Manifestations of Familial Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. Review. Am J Dermatopathol, 2016;38(10):719-25,
213. Le Ber I. Frontotemporal lobar dementia and amyotrophic lateral sclerosis associated with c9orf72 expansion. Rev Neurolog, 2015;171(6-7):475-481.
214. Le Ber I, De Septenville A, Millecamps S et al. TBK1 mutation frequencies in French frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis cohorts. Neurology of aging, 2015;36:3116e.5-3116e.8.
215. Lee DD, Lin MW, Chen IC et al. Genome-wide scan identifies a susceptibility locus for familial primary cutaneous amyloidosis on chromosome 5p13.1-q11.2. Br J Dermatol, 2006;155(6):1201-8.
216. Lefaucheur JP, Ng Wing Tin S, Kesrchen P et al. Neurophysiological markers of small fibre neuropathy in TTR-FAP mutation carriers. J Neurol, 2013;260(6):1497-503.
217. Lefaucheur JP, Wahab A, Plante-Bordeneuve V et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. Neurophysiol Clin, 2015;45(6):445-55.
218. Leibou L, Frand J, Sadeh M et al. Clinical and genetic findings in eight Israeli patients with transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy. Isr Med Assoc J, 2012;14(11):662-5.
219. Levy J, Hawkins PN, Rowczenio D et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with the novel transthyretin variant Arg34Gly. Amyloid, 2012;19(4):201-3.
220. Li L, Duan XJ, Sun Y et al. Classification of cardiac amyloidosis: an immunohistochemical analysis. Journal of Pathology, 2018;47(2):105-109.

221. Liepnieks JJ. Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. Amyloid, 2007;14(4):277-82.
222. Lim A, Prokaeva T, Connors LH et al. Costello Identification of a novel transthyretin Thr59Lys/Argl04His. A case of compound heterozygosity in a Chinese patient diagnosed with familial transthyretin amyloidosis. Amyloid J Protein folding disord, 2002;9:134-140.
223. Lim AY, Lee JH, Jung KS et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. Kor J Inter Med, 2015;30(4):496-505.
224. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R et al. Outcomes of implantable defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24(7):793-8.
225. Liu T, Zhang B, Jin X et al. Ophthalmic manifestations in a Chinese family with familial amyloid polyneuropathy due to a TTR Gly83Arg mutation. Eye, 2014; 28(1):26-33.
226. Lobato L, Beirão I, Silva M et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. Nephrol Dial Transplant, 2003;18(3):532-8.
227. Lobato L, Rocha A. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. Clin Am Soc Nephrol, 2012;7(8):1337-1346.
228. Losy J, Wender M. IgG subclasses and their intrathecal synthesis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Europ J Neurol, 1996;3:241-244.
229. Ludolph A, Drory V, Hardiman O et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2015; Early Online: 1-2, online © 2015 Informa Healthcare.
230. Luëttmann RJ, Teismann I, Husstedt IW et al. Hereditary Amyloidosis of the Finnish Type in a German Family: Clinical and Electrophysiological Presentation. Muscle Nerve, 2010;41:679-684.
231. Luigetti M, Conte A, Del Grande A et al. TTR-related amyloid neuropathy: clinical, electrophysiological and pathological findings in 15 unrelated patients Neurol Sci, 2013;34:1057-1063.
232. Luigetti M, Bisogni G, Romano A et al. Sudoscan in the evaluation and follow-up of patients and carriers with TTR mutations: experience from an Italian Centre, Amyloid, 2019;25(4):242-246.
233. Lutz-Bucher B, de Aguilar J-LG, Rene F et al. Oxidative stress and a murine superoxide dismutase-1 mutation promoting amyotrophic lateral sclerosis alter neurosecretion in the hypothalamo-neurohypophyseal axis. Neuroendocrinology, 1999;69(5):377-384.
234. Lv W, Chen J, Chen W et al. Multimodal retinal imaging in a Chinese kindred with familial amyloid polyneuropathy secondary to transthyretin Ile107Met mutation. Eye, 2014;28(4):452-8.
235. Maceira AM, J Joshi, SK Prasad et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis, Circulation, 2005;111:186-193.
236. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. Lancet Neurol, 2012;11:323-30.

237. Mariani L-L, Lozeron P, Theaudin M et al. Genotype-Phenotype Correlation and Course of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathies in France. Ann Neurol, 2015;78(6):901-916.
238. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol, 2017;70(4):466-477.
239. Maurer MS, Hanna M, Grogan M et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). J Am Colle Cardiol, 2016;68(2):161-72.
240. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. J Neuromuscul Dis, 2015;22;2(s2):S39-S48.
241. McColgan P, Viegas S, Gandhi S et al. Oculoleptomeningeal Amyloidosis associated with transthyretin Leu12Pro in an African patient. J Neurology. 2015; 262(1):228-34.
242. McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. Gend Med, 2010;7(6):557-70.
243. McKenzie GA, Broski SM, Howe BM et al. MRI of pathology-proven peripheral nerve amyloidosis. Skeletal Radiol, 2017;46:65-73.
244. Mehrabian Sh, Thonberg H, Raycheva M et al. Phenotypic variability and neuropsychological findings associated with C9orf72 repeat expansions in a Bulgarian dementia cohort. PLOS ONE 2018; 13(12): e0208383. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208383.
245. Mills KR. Characteristics of fasciculationss in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculations syndrome. Brain, 2010;133:3458-69.
246. Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A et al. Comparison Between 99mTc-Diphosphonate Imaging and MRI With Late Gadolinium Enhancement in Evaluating Cardiac Involvement in Patients With Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. Am J Roentgenol, 2013;200:3,W256-W265.
247. Misu K, Hattori N, Ando Y et al. Anticipation in early- but not late-onset familial amyloid polyenuropathy (TTR Met 30) in Japan. Neurology, 2000;55:451-452.
248. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. Brain, 1999;122:1951-62.
249. Misumi Y, Ando Y, Goncalves NP, Saraiva MJ. Fibroblasts endocytose and degrade transthyretin aggregates in transthyretin-related amyloidosis. Laboratory Investigation, 2013;93(8):911-20.
250. Mohty D, Damy T, Cosnay P et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. Arch Cardiovasc Dis, 2013;106(10):528-40.
251. Montagna P, Marchello L, Plasmati R et al. Electromyographic findings in transthyretin (TTR)-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1996;101:423-430.
252. Morgan S, Orrell RW . Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Article in British Medical Bulletin, 2016;119:87-97.
253. Morimoto N, Nagai M, Ohta Y et al. Increased autophagy in transgenic mice with a G93Ala mutant SOD1 gene. Brain Res, 2007;1167:112-7.
254. Mossevelde SV, Van der Zee J et al. Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. Current Opinion in Genetics & Development, 2017;44:117-124.

255. Mossevelde SV, Van der Zee J, Engelborghs S, van Broeckhoven C. Clinical features of TBKI carriers compared with C9orf72, GRN and non-mutation carriers in a Belgian cohort. Brain, 2015;15:1-16.
256. Mossevelde SV, Engelborghs S, Van der Zee J, Van Broeckhoven C. Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. Article in Nature Reviews Neurology, 2018;14(6):363-378.
257. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 1986;36:511-7.
258. Munar-Ques M, Lopez Domfnguez JM, Viader-Farre C et al. Two Spanish sibs with familial amyloidotic polyneuropathy homozygous for the V30M-TTR gene. Amyloid, 2001;8:121-123.
259. Munar-Ques M, Saraiva MJ, Viader-Farre C et al. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). Amyloid, 2005;12:54-61.
260. Munar-Ques M, Martinez-Nadal J, Torres-Rovira JJ et al. Finding of vascular amyloid TTR in inferior nasal concha in a patient with FAP TTRVal30Met. Amyloid, 2008; 15(4):272-4.
261. Munar-Ques M, Sole M, Martinez-Nadal J et al. Nasal mucosa: a new site for tissue biopsy to diagnose hereditary TTR amyloidosis. Medicina Clinica, 2014; 07, 143(9):401-3.
262. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Am J Cardiol, 2005;95:535-537.
263. Naderi ASA, Farsian FN, Igarashi P. Gastrointestinal Amyloidosis Associated With Transthyretin Phe64Ser Mutation. Am J Med Sci, 2007;334(3):219-221.
264. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. Neurology, 2005;65(7):1051-6.
265. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R et al. Combined heart and liver transplantation in four adults with familial amyloidosis: experience of a single center. Transplant Proc, 2004;36(3):645-7.
266. Nguyen HP, Van Mossevelde S, Dillen L et al. NEK1 genetic variability in a Belgian cohort of ALS and ALS-FTD patients. Neurobiol Aging, 2018;61:255.e1-255.e.7.
267. Niemietz C, Röcken C, Schilling M et al. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy – Disease Profile of a Multisystem Disorder. Dtsch Med Wochenschr, 2018;143(6):427-430.
268. Oakes JA, Davies MC, Collins MO. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. Molecular Brain, 2017;10(1):5.
269. Obici L, Kuks JB, Buades J et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. Curr Opin Neurol, 2016;29(Suppl 1):S27-S35.
270. Ohmori H, Ando Y, Makita Y et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. J Med Genet, 2004;41:e51.
271. Okamoto S, Zhao Y, Lindqvist P et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. Amyloid, 2011;18(4):200-5.

272. Oliveira-e-Silva T. Campos Pinheiro L. Rocha Mendes J et al. Peripheral polyneuropathy and female sexual dysfunction-familial amyloidotic polyneuropathy as an example besides diabetes mellitus. Journal of Sexual Medicine, 2013;10(2):430-8.
273. Olsson M, Hellman U, Plante-Bordeneuve V et al. Mitochondrial haplogroup is associated with the phenotype of familial amyloidosis with polyneuropathy in Swedish and French patients. Clin Genet, 2009;75(2):163-168.
274. Palladini G, Campana C, Klersy C et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation, 2003;107:2440-2445.
275. Paula JS, Paula SA, Cruz AA, Chahud F. Superior oblique muscle amyloidosis mimicking myositis. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 2008;24(1):77-9.
276. Pelo E, Da Prato L, Ciaccheri M et al. Familial amyloid polyneuropathy with genetic anticipation associated to a gly47glu transthyretin variant in an Italian kindred. Amyloid. J Protein Folding Disor, 2002;9(1):35-41.
277. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. Non-invasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol, 2005;46:1076-1084.
278. Piaceri I, Bessi V, Matà S et al. Association of the New Variant Tyr424Asp at TBK1 Gene with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Cognitive Decline. J Alzheimers Dis, 2018;61(1):41-46.
279. Picken MM. Amyloidosis Where Are We Now and Where Are We Heading? Arch Pathol Lab Med, 2010;134(4):545-551.
280. Pihlamaa T, Salmi T, Suominen S, Kiuru-Enari S. Progressive cranial nerve involvement and grading of facial paralysis in gelsolin amyloidosis. Muscle & Nerve, 2016;53(5):762-9.
281. Pilebro B, Suhr OB, Naslund U et al. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. Upsala J Med Sci, 2016;121(1):17-24.
282. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Arq Neuropsiquiatr, 2018; 76(9): 609-621.
283. Plante-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A et al. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese familie. J Med Genet, 2003;40(11):e120.
284. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol, 2011;10:1086-1097.
285. Plante-Bordeneuve V, Kerschen P. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Handb Clin Neurol, 2013;115:643-58.
286. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). Neurology, 2007;69;693-698.
287. Plante-Bordeneuve V., Lalu T, Misrahi M et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. Neurology, 1998;51(3):708-714.
288. Podnar S, Sarafov S, Tournev I, Omejec G, Zidar J. Peripheral nerve ultrasonography in patients with transthyretin amyloidosis. Clin Neurophysiol, 2017;128(4):505-511.

289. Pozzi L, Valenza F, Mosca L et al. TBK1 mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis: genetic and functional characterization. J Neuro Neurosurg Psychiatry, 2017;88:869-875.
290. Preston D, Shapio D. Electromyography and Neuromuscular Disorders, 2nd Edition, 2005.
291. Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR. Genetic neurodegenerative diseases: The human illness and transgenic models. Science, 1998;282(5391):1079-1083.
292. Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. Amyloid, 2013;20(1):48-51.
293. Ragagnin AMG, Shadfar S, Vidal M, Jamali MS and Atkin JD (2019) Motor Neuron Susceptibility in ALS/FTD. Front. Neurosci, 2019;13:532.
294. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol, 2004;43:410-415.
295. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Fail Rev, 2015;20(2):117-24.
296. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation, 2009;120:1203-1212.
297. Rapezzi, C, Quarta CC, Obici L et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J, 2013;34:520-528.
298. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. Nat Rev Cardiol, 2010;7(7):398-408.
299. Rapezzi C, Waddington Cruz M, Lorenzini M et al. On behalf of the THAOS Investigators Male Gender Is a Risk Factor for Myocardial Involvement in Transthyretin-related Amyloidosis: A Study Based on the Transthyretin Amyloid Outcomes Survey (THAOS) The International Society of Amyloidosis – XV International Symposium on Amyloidosis (ISA), 3-7, 2016, Uppsala, Sweden. Presentation.
300. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging, 2011;4:659-670.
301. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: Towards tailoring of therapeutic strategies? Amyloid, 2006;13(3):143-153.
302. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. Amyloid, 2008;15(1):40-8.
303. Ratti A, Corrado L, Castellotti B et al. C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: evidence of a founder effect. Neurobiol Aging, 2012;33:2528 e7-2528. e14.
304. Ravits J, Laurie P, Fan Y, Moore DH. Implications of ALS focality: Rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. Neurology, 2007;68:1576-1582.
305. Reines JB, Vera TR, Martin MU et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. Orphanet Journal of Rare Disease, 2014;9:29.
306. Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci, 2014;17:17-23.

307. Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron, 2011;72:257-268.
308. Reynolds MM, Veverka KK, Gertz MA et al. Ocular Manifestations of Familial Transthyretin Amyloidosis. American Journal of Ophthalmology, 2017;183:156-162.
309. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions – A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value in Health, 2015;18:906-914.
310. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci, 2013;14:248-64.
311. Roe RH, Fisher Y, Eagle RC Jr, Fine HF, Cunningham ET Jr. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a patient with a TTR Val30Gly mutation in the transthyretin gene. Ophthalmology, 2007;114(11):e33-7.
312. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature, 1993;362(6415):59-62.
313. Rousseau A, Kaswin G. Adams D et al. Ocular involvement in familial amyloid polyneuropathy. J Fr Opthalmol, 2013;36(9):779-88.
314. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD et al. Hum Mutat, 2014;35(9):E2403-E2412.
315. Rowland LP, Shnider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. NEJ M, 2001;344(22): 1688-1700 Ruberg Frederick L, Berk JL. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. Circulation, 2012;126:1286-1300.
316. Ruberg FL, Maurer M, Judge D et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). Am Heart J, 2012;64:222-228.
317. Rubinow, A, Skinner M, CohenA. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. Circulation, 1981;63:1285-8.
318. Said G, Ropert A, Faux N. Length-dependent degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. Neurology, 1984;34:1025-1032.
319. Sakoda S, Suzuki T, Higa et al. Genetic studies of familial amyloid polyneuropathy in the Arao district of Japan: I. The genealogical survey. Clin Gen, 1983;24:334-338
320. Salvi F, Pastorelli F, Plasmati R et al. Genotypic and phenotypic correlation in an Italian population of hereditary amyloidosis TTR-related (HA-TTR): clinical and neurophysiological aids to diagnosis and some reflections on misdiagnosis. Amyloid, 2012;19:Sup1,58-60.
321. Sanchorawala V. Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. Clin J Am Soc Nephrol, 2006;1331-1341.
322. Sandgren O, Kjellgren D, Suhr OB. Ocular manifestations in liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy. Acta Opthalmologica, 2008;86(5):520-4.
323. Santos D, Coelho T, Alves-Ferreira M et al. Familial amyloid polyneuropathy in Portugal: New genes modulating age-at-onset. Ann Clin Transl Neurol, 2017;4(2): 98-105.
324. Saporta C, Zaros C, Cruz MW et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families M. A. Eur J Neurol, 2009;16(3):337-341.
325. Saporta MA, Plante-Bordeneuve V, Misrahi M, Cruz MW. Discordant expression of familial amyloid polyneuropathy in monozygotic Brazilian twins. Amyloid, 2009;16:38-41.

326. Saraiva MJ, Magalhaes J, Ferreira N, Almeida MR. Transthyretin Deposition in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Current Medical Chemistry, 2012;19(15):2304-2311.
327. Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)-methionine-30 variant. J Clin Invest, 1985;76(6):2171-7.
328. Saraiva MJ, Costa PP, Goodman DS. Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. J Lab Clin Med, 1983;102:590-603.
329. Saraiva, MJ, Birken SP, Costa P. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). J Clin Invest, 1984;74(1):104-19.
330. Sasaki H, Yoshioka N, Takagi Y, et al. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. Gene, 1985;37:191-97.
331. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. Eur Heart J, 2012;33(9):1120-1127.
332. Scalvini T, Martini PR, Obici L et al. Infertility and hypergonadotropic hypogonadism as first evidence of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. J Urol, 2007; 178(1):344-8.
333. Scheidl E, Böhm J, Simó M, et al. Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy subtypes as detected by ultrasonography. Ultrasound Med Biol, 2014;40(6):1138-45.
334. Schmidt Hartmut H-J, Barrodo F, Gonzalez-Duarte A et al. Management of Asymptomatic Gene Carriers of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. Muscle & Nerve, 2016;54(3):353-360.
335. Schmidt H, Waddington-Cruz M, Botteman MF et al. Estimating the global prevelance of Transtyrethin Familia Amyloid Polyneuropathy. Muscle Nerve, 2018;57(5):829-837.
336. Schönecker S, Brendel M, Van der Zee J et al. Ein Geschwisterpaar mit frontotemporaler Lobärdegeneration und amyotropher Lateralsklerose und einer neuen Mutation im TBK1-Gen (Thr462Lysfs). Psychiatrie, 2016;84(08):494-498.
337. Seca M, Ferreira N, Coelho T. Vitreous Amyloidosis as the Presenting Symptom of Familial Amyloid Polyneuropathy TTR Val30Met in a Portuguese Patient. Case Rep Ophthalmol, 2014;5(1):92-97.
338. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. Curr Pharm Des,. 2008;14(30):3219-30.
339. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Hereditary Transthyretin Amyloidosis In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2020. 2001 Nov 5 [updated 2018 Dec 20].
340. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neyrosurg Psychiatry, 2015;86:1036-1043.
341. Shaw PJ. Science, medicine, and the future: Motor neurone disease. BMJ, 1999; 318(7191):1118-1121.

342. Shen J, Cartwright MS. Neuromuscular Ultrasound in the Assessment of Polyneuropathies and Motor Neuron Disease. J Clin Neurophysiol, 2016;33(2):86-93.
343. Shukuro A, Yukio A. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy – Progress in Kumamoto, Japan (1967-2010). Proc Jpn Acad, 2010; Ser B 86:694-706.
344. Siddique T, Figlewicz DA, Pericak-Vance MA, Haines JL, Rouleau G, Jeffers AJ, et al. Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. N Engl J Med, 1991;324:1381-4.
345. Siddique T, Hentati A. Familial amyotrophic lateral sclerosis. Clin.Neurosci, 1995-96;3(6):338-347.
346. Siddique T. Molecular genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. Adv Neurol, 1991;56:227-31.
347. Siklos L, Engelhardt JI, Alexianu ME et al. Intracellular calcium parallels motoneuron degeneration in SOD-1 mutant mice J.Neuropath.Exp.Neurol, 1998;57(6):571-587.
348. Simon-Sanchez J, Dopper EG, Cohn-Hokke PE et al. The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions. Brain, 2012;135:723-735.
349. Sipe JD, Merrill DB, Shu-ichi I et al. Nomenclature Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosi. Amyloid, 2014;21(4):221-224.
350. Soares, ML, Coelho, T, Sousa, A et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. Eur J Hum Genet, 2014;12:225-237.
351. Sobue G, Koike H, Misu K, et al. Clinicopathologic and genetic features of early- and late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. Amyloid, 2003;10(Suppl.1): 32-38.
352. Sousa A, Andersson R, Drugge U, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. Hum Hered, 1993;43:288-294.
353. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet, 1995;60:512-521.
354. Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R et al. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. Labor Investig, 2004;84:865-873.
355. Sousa MM, Saraiva MJ. Internalization of transthyretin. Evidence of a novel yet unidentified receptor-associated protein (RAP) – sensitive receptor. J Biol Chem, 2001;276:14420-14425.
356. Spuler S, Carl M, Zabojszcza J et al. Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis. Ann Neurol, 2008;63(3):323-8.
357. Stangou, A. et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. Transplantation, 1998;66:229-33.
358. Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM et al. Primary Lateral Sclerosis. Neurol Clin, 2015;33(4):749-760.
359. Steven R, Cooper Z, Cooper LT. Getting to the heart of the matter: cardiac involvement in transthyretin-related amyloidosis. Euro Heart J, 2013;34:483-485.
360. Stewart G, Andersen PM. Neurophysiology of hereditary amyotrophic lateral sclerosis. Clinical Neurophysiology of Motor Neuron Diseases Handbook of Clinical Neurophysiology, 4. A. Eisen (Ed.). © Dec 2004 Published by Elsevier B.V.

361. Strong MJ, Grace GM, Freedman M et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis, Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2009;10:3,131-146.
362. Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. J Intern Med, 2003;254(3):225-35.
363. Suhr OB, Anan I, Backman C et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? J Intern Med, 2008;263:294-301.
364. Suhr OB, Wixner J, Anan I, Lundgren H-E, Wijayatunga P, Westermark P, et al. Amyloid fibril composition within hereditary Val30Met (p. Val50Met) transthyretin amyloidosis families. PLoS ONE, 2019;14(2) e0211983.
365. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease. Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Cardiology Volume 11: 1-4 © The Author(s) 2017; Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav.
366. Swash M. Pharmacoeconomics and Motor neuron disease. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2000;68(4):401-403.
367. Takacs L, Losonczy G, Matesz K et al. TGFBI (BIGH3) gene mutations in Hungary-report of the novel F547S mutation associated with polymorphic corneal amyloidosis. Molecular Vision, 2007;13:1976-83.
368. Takei Y, Gono T, Yazaki M et al. Transthyretin-derived Amyloid Deposition on the Gastric Mucosa in Domino Recipients of Familial Amyloid Polyneuropathy Liver. Liver Transpl, 2007;13:215-218.
369. Talbot K. Motor neuron disease. Postgrad Med J, 2002;78(923):513-519.
370. Tanskanen M, Paetau A, Salonen O et al. Severe ataxia with neuropathy in hereditary gelsolin amyloidosis: a case report. Amyloid, 2007;14(1):89-95.
371. Tantau A, Avram I, Cozma A, Sampelean D. Cardiac amyloidosis with gastrointestinal involvement: a case report. Medical Ultrasonography, 2015;17(1):123-5.
372. Tashima K, Ando Y, Tanaka Y et al Change in the age of onset in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I. Intern Med, 1995;34:748-750.
373. Taslima B, Helmke S, RCDS, Ayan RP et al. Pressure-Volume Relationships in Patients With Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis Secondary to V122I Mutations and Wild-Type Transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). Circ Heart Fail, 2011;4:121-128.
374. Terazaki H, Ando Y, Misumit S et al. A Novel Compound Heterozygote (FAP ATTR Arg104His. ATTR Val30Met) with High Serum Transthyretin (TTR) and Retinol Binding Protein (RBP) Levels. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999;264:365-370.
375. Testro AG. Brennan SO. Macdonell RA et al. Hereditary amyloidosis with progressive peripheral neuropathy associated with apolipoprotein AI Gly26Arg: outcome of hepatorenal transplantation. Liver Transplantation, 2007;13(7):1028-31.
376. Thawait SK, Chaudhry V, Thawait GK et al. Chhabra. High-Resolution MR Neurography of Diffuse Peripheral Nerve Lesions. AJNR Am J Neur, 2011;32:1365-72.
377. Thibaud D, Kristen AV, Suhr OB et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). European Heart Journal, 2019;00:1-10.

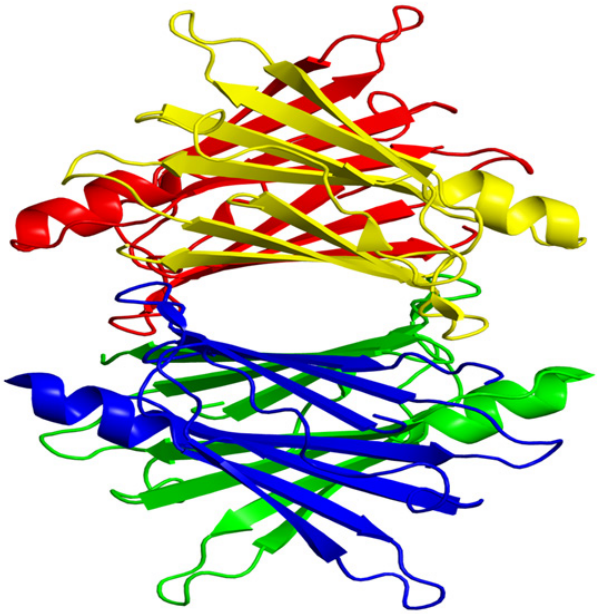
378. Thompson C, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: Current understanding. J.Neurosci.Nursing. 2001;33(5):245-253; Rowland LP, Neil A Shneider. Amyotrophic lateral sclerosis. NEJ M, 2001;344(22):1688-1700.
379. Tohnai G, Nakamura R, Nakatochi M et al. Multi-Ethnic Comparison of the Characteristics of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Related TBK1 Gene Variants. J Neurology Neuromedicin, 2019;4(1):7:11.
380. Tournev I, Y Parman, S Erdem-Ozdamar et al. TTR FAP in Central and Eastern Europe. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017;12(Suppl 1):O4.
381. Toyooka K, Fujimura H, Ueno S et al. Yanagihara Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin Gly42 mutation: a quantitative light and electron microscopic study of the peripheral nervous system. Acta Neuropathol, 1995;90:516-525.
382. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2018;45(11):1945-1955.
383. Tsai PC, Liu YC, Lin KP, et al. Mutational analysis of TBK1 in Taiwanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurobiol Aging, 2016;40:191:e11-191.e16.
384. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. Amyloid, 2013;20(3):156-63.
385. Turner MR, Goldacre R, Kevin BA. Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 2016;80(6):935-938.
386. Uitti RJ, Donat JR, Rozdilsky B, et al. Familial oculoleptomeningeal amyloidosis: report of a new family with unusual features. Arch Neurol, 1988;45:1118-1122.
387. Urban H, Ole Suhr. Regional differences and similarities of FAP in Sweden. Amyloid, 2012;19(S1):53-54.
388. Urban H, Alarcon F, Lundgren HE et al. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. Amyloid, 2008;15:181-186.
389. Valenzueala De Icasa MM, Bak TH, Pal S, Abrahams S. The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen: relationship to age, education, IQ and the Addenbrooke's Cognitive Examination-III, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2018;19(7-8):585-590.
390. Venkatesh P, Selvan H, Singh SB et al. Vitreous Amyloidosis: Ocular, Systemic, and Genetic Insights. Ophthalmology, 2017;124(7):1014-1022.
391. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S et al. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. J Peripher Nerv Syst, 2004;9(4):232-41.
392. Vital C, Lagueny A, Mercie P et al. Usefulness of combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of amyloid neuropathy-a study of 6 new cases. Clinical Neuropathology, 2010; 29(2):59-64.
393. Vogelsberg H. Mahrholdt H. Deluigi C. et al. Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. Journal of the American College of Cardiology, 2008;11 51(10):1022-30.

394. Waddington CM. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. Amyloid, 2012;19(S1):65-67.
395. Wagner KN, Nagaraja HN, Allain DC et al. Patients with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis found value in genetic testing. Mol Genet Genomic Med, 2017;1-6.
396. Westarp ME, Schreiber H, Westarp MP et al. Cerebral magnetic resonance imaging pathology and cerebro-spinal fluid protein in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). Clin. Neuropathol, 1995;14(4):228-232.
397. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. Proc Nat Acad Sci USA, 1990;87(7):2843-2845.
398. Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). Amyloid, 2011;18, Suppl 1:188-190.
399. Wilke C, Baets J, De Bleecker JL et al. Beyond ALS and FTD: the phenotypic spectrum of TBK1 mutations includes PSP-like and cerebellar phenotypes. Neurobiol Aging, 2018;62,244:e9-244.e13.
400. Wilmes D, Wautier D, Jonckheere S et al. Neuroarthropathy secondary to transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). Acta Clinica Belgica, 2012;67(5):372-4.
401. Wixner J, Suhr OB, Anan I. Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: a single-center experience over 40 years, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2018;12(1):73-81.
402. www.nsi.bg
403. www.THAOS
404. www. alsod.iop.kcl.ac.uk/.
405. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179298.pdf.) Examples of prevalence sources previously considered in orphan medicinal product designation procedures. European Medicines Agency
406. www.en.wikipedia.org/wiki/Rare_disease.
407. www.wiki.umms.med.umich.edu/display/NEURO/Nerve+Conduction+Study+Normal+Values
408. www.recognizingttr-fap.com/epidemiology
409. www.ttr-fapconnection.com/treatment-center-finder
410. Xu J, Yang M, Pan X et al. Transthyretin-related hereditary amyloidosis with recurrent vomiting and renal insufficiency as the initial presentation: A case report. Medicine, 2017;96(10):e5737.
411. Yamamoto K, Ikeda S, Hanyu N et al. A pedigree analysis with minimised ascertainment bias shows anticipation in Met30-transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. J Med Genet, 1998;35:23-30.
412. Yamashita S, Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. Transl Neurodegener. 2015; 4: 13. Published online 2015 Jul 24.
413. Yang NC, Lee MJ, Chao CC et al. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. Neurology, 2010;75(6):532-8.

414. Yoshioka, K, Furuya, H, Sasaki, H et al. Haplotype analysis of familial amyloidotic polyneuropathy. Evidence for multiple origins of the Val30Met mutation most common to the disease. Hum Genet, 1989;82:9-13.
415. Yasushi T, Ujike H, Ishizu H et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with a novel Leu126Ser mutation in the copper/zinc superoxide dismutase gene showing mild clinical features and lewy body-like inclusions. Arch. Neurol, 2001;58(5):736-740.
416. Younger DS, Rowland LP, Latov N et al. Motor neuron disease and amyotrophic lateral sclerosis: Relation of high CSF protein content to paraproteinemia and clinical syndromes. Neurology, 1990;40:595-599.
417. Yu H, Yu W, Luo S et al. Association of the TBK1 mutation p.Ile334Thr with frontotemporal dementia and literature review. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2018;1-15.
418. Yukio A, Coelho T, Berk JL et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013;8:31.
419. Yukio A, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch. Neurol, 2005;62:1057-1062.
420. Zaitoon M. Shiv JI, Peter Aahby. Sympatetic Skin Responses in Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy and Familial Amyloid Neuropathy are different. Muscle Nerve, 1999;22:1283-1286.
421. Zaros C, Genin E, Hellman U et al. On the Origin of the Transthyretin Val30Met Familial Amyloid Polyneuropathy. Ann Hum Gen, 2008:72(Pt 4):478-84.
422. Zee van der J, Gijselinck I, Van Mossevelde S, et al. TBK1 Mutation Spectrum in an Extended European Patient Cohort with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Hum Mutat, 2017;38(3):297-309.
423. Zeldenrust SR et Cooper LT. Getting to the heart of the matter: cardiac involvement in transthyretin-related amyloidosis. European Heart Journal, 2013;34:483-485.
424. Zeldenrust SR. Genotype – phenotype correlation in FAP. Amyloid, 2012;19(S1): 22-24.
425. Zettl UK, Lehmitz R, Mix E. Klinische Liquordiagnostic. Walter de Gruyter. Berlin, New York, 2003.
426. Zhang Y, Yu-Lei Deng, Jian-Fang Ma et al. Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis in a Chinese Family with TTR Tyr114Cys Mutation. Neurodegenerative Dis, 2011;8:187-193.
427. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. Clin Genet, 2015;88(4):396-400.
428. Ziadie M, Wians Jr FH. A Guide to the Interpretation of CSF Indices. Laboratory Medicine, 2005;36(9,1):558-562.
429. Zou X, Dong F, Zhang S et al. Transthyretin Ala36Pro mutation in a Chinese pedigree of familial transthyretin amyloidosis with elevated vitreous and serum vascular endothelial growth factor. Experimental Eye Research, 2013;110:44-9.
430. Zucchi E, Ticozzi N, Mandrioli J. Psychiatric Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beyond a Motor Neuron Disorder Front. Neurosci, 11, 2019;13:175,1-11.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Нормална структура на транстиретиновата молекула



Приложение 1

Appendix 6: Familial Amyloidotic Polyneuropathy Stage

Stage	Description
0	No symptoms
I	Unimpaired ambulation; mostly mild sensory, motor, and autonomic neuropathy in the lower limbs
II	Assistance with ambulation required, mostly moderate impairment progression to the lower limbs, upper limbs, and trunk.
III	Wheelchair-bound or bedridden; severe sensory, motor, and autonomic involvement of all limbs.

Appendix 5: Polyneuropathy Disability Score

Stage	Description
0	No symptoms
I	Sensory disturbances but preserved walking capability
II	Impaired walking capacity but ability to walk without a stick or crutches
IIIA IIIB	Walking with the help of one stick or crutch. Walking with the help of two sticks or crutches.
IV	Confined to a wheelchair or bedridden.

NEUROPATHY IMPAIRMENT SCORE (NIS)

SCORING, REFLEXES
0 = NORMAL; 1 = DECREASED; 2 = ABSENT

	RIGHT			LEFT		
Reflexes	**0**	**1**	**2**	**0**	**1**	**2**
25. Biceps brachii	○	○	○	○	○	○
26. Triceps brachii	○	○	○	○	○	○
27. Brachioradialis	○	○	○	○	○	○
28. Quadriceps femoris	○	○	○	○	○	○
29. Triceps surae	○	○	○	○	○	○

Touch-pressure, pin-prick and vibration sensation are tested on the dorsal surface, at the base of the nail, of the terminal phalanx of the index finger and great toe. Touch-pressure is assessed with long fiber cotton wool. Pin-prick is assessed with straight pins. Vibration sensation is tested with a 165 hz tuning fork (V. Mueller, Chicago, length 25 cm, made from 1/2" x 1 1/4 " stock; 165 hz with counterweights). Joint motion is tested by moving the terminal phalanx of the index finger and great toe.

SCORING, SENSATION
0 = NORMAL; 1 = DECREASED; 2 = ABSENT

	RIGHT			LEFT		
Sensation - I. Finger	**0**	**1**	**2**	**0**	**1**	**2**
30. Touch pressure	○	○	○	○	○	○
31. Pin-prick	○	○	○	○	○	○
32. Vibration	○	○	○	○	○	○
33. Joint position	○	○	○	○	○	○
Sensation - G. Toe	**0**	**1**	**2**	**0**	**1**	**2**
34. Touch pressure	○	○	○	○	○	○
35. Pin-prick	○	○	○	○	○	○
36. Vibration	○	○	○	○	○	○
37. Joint position	○	○	○	○	○	○

NEUROPATHY IMPAIRMENT SCORE (NIS)

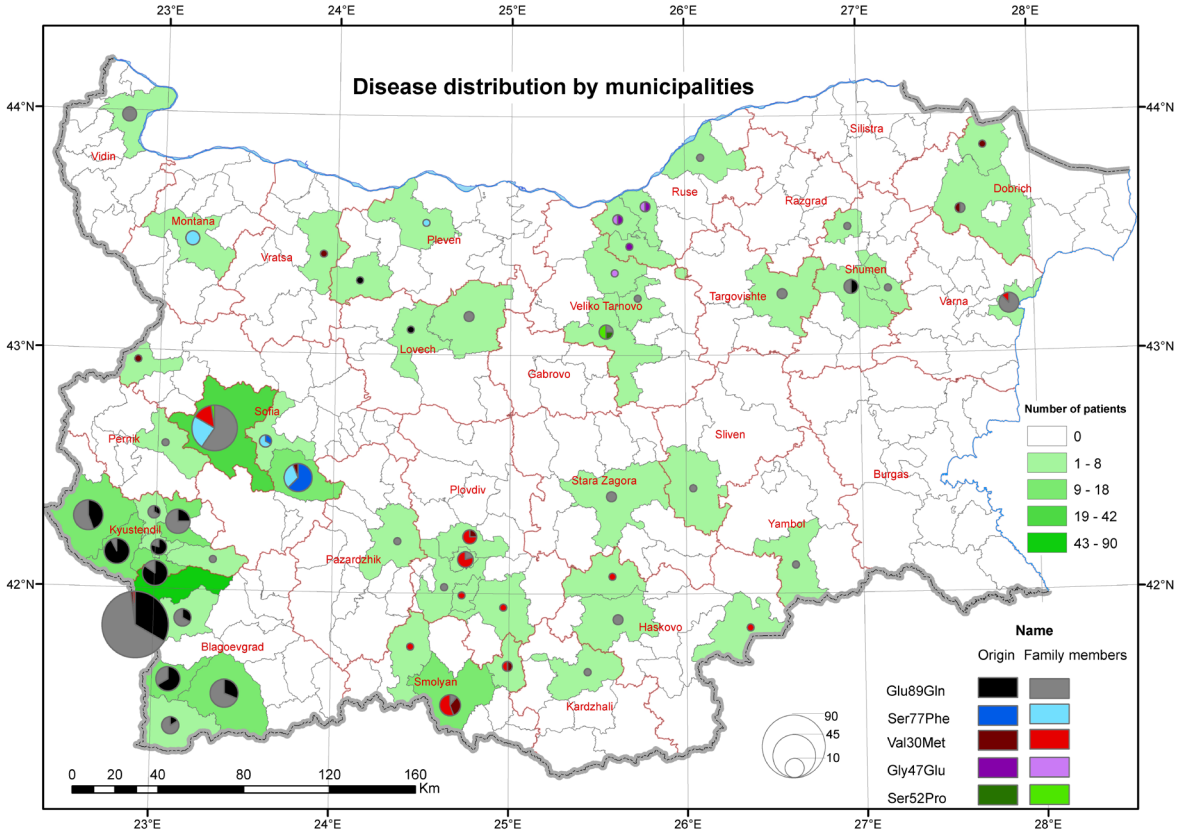
OBJECTIVE: To provide a single score of neuropathic deficits and subset scores: cranial nerve, muscle weakness, reflexes and sensation. Abnormalities are abstracted from a neurologic examination in which all of the assessments are made.

SCORING: The examiner scores deficits by what he (she) considers to be normal considering test, anatomical site, age, gender, height, weight, and physical fitness.

SCORING, MUSCLE WEAKNESS

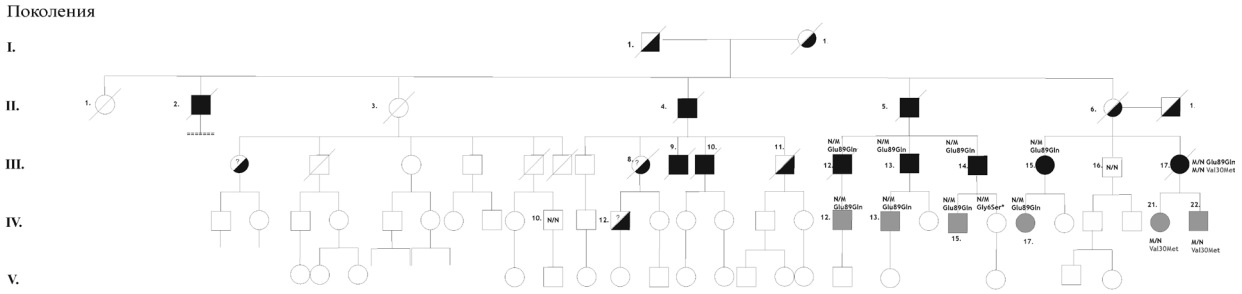
0 = NORMAL	3.25 = MOVE AGAINST GRAVITY
1 = 25% WEAK	3.5 = MOVEMENT, GRAVITY ELIMINATED
2 = 50% WEAK	3.75 = MUSCLE FLICKER, NO MOVEMENT
3 = 75% WEAK	4 = PARALYSIS

	RIGHT								LEFT							
Cranial Nerves	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
1. 3rd Nerve	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2. 6th Nerve	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
3. Facial weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4. Palate weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5. Tongue weakness	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Muscle Weakness	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
6. Respiratory	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7. Neck flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8. Shoulder abduction	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9. Elbow flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10. Brachioradialis	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11. Elbow extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
12. Wrist flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13. Wrist extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14. Finger flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15. Finger spread	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16. Thumb abduction	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.5	3.75	4
17. Hip flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18. Hip extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19. Knee flexion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20. Knee extension	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
21. Ankle dorsiflexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
22. Ankle plantar flexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
23. Toe extensors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
24. Toe flexors	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



Данните на картата са до 1 юни 2019 г.

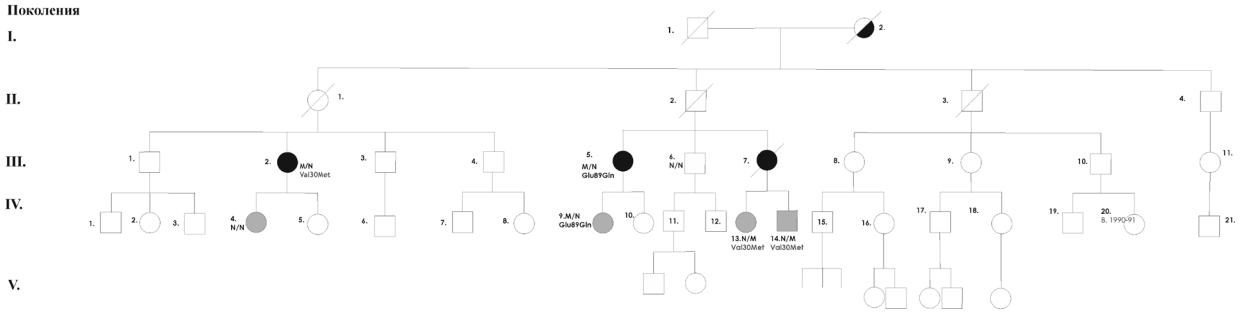
СЕМЕЙСТВО № 2 - двоен хетерозигот по мутациите Glu89Gln по майчина линия и Val30Met



Указания

1. Римски цисла - пореден номер на поколение
2. Арабски числа - пореден член на семейството
3. Запълнен на половина в черно кръг (жена)/квадрат (мъж) - член с анамнестични данни за налични симптоми срещащи се при заболяването
4. Изследвана ДНК член: N/N - нормални алели; N/M - нормален и мутантен алел
5. При липса на обозначение N/N и N/M - членът на семейството не е ДНК изследван
6. Запълнен на половина в сиво кръг (жена)/квадрат (мъж) - носител
7. Gly6Ser* полиморфизъм / непатогенна мутация

СЕМЕЙСТВО №2 - двоен хетерозигот по мутациите Glu89Gln и Val30Met по бащина линия



1. Римски цисла - пореден номер на поколение
2. Арабски числа - пореден член на семейството
3. Запълнен на половина в черно кръг (жена)/квадрат (мъж) - член с анамнестични данни за налични симптоми срещащи се при заболяването
4. Изследвана ДНК член: N/N - нормални алели; N/M - нормален и мутантен алел
5. При липса на обозначение N/N и N/M - членът на семейството не е ДНК изследван
6. Запълнен на половина в сиво кръг (жена)/квадрат (мъж) - носител
7. Gly6Ser* полиморфизъм / непатогенна мутация

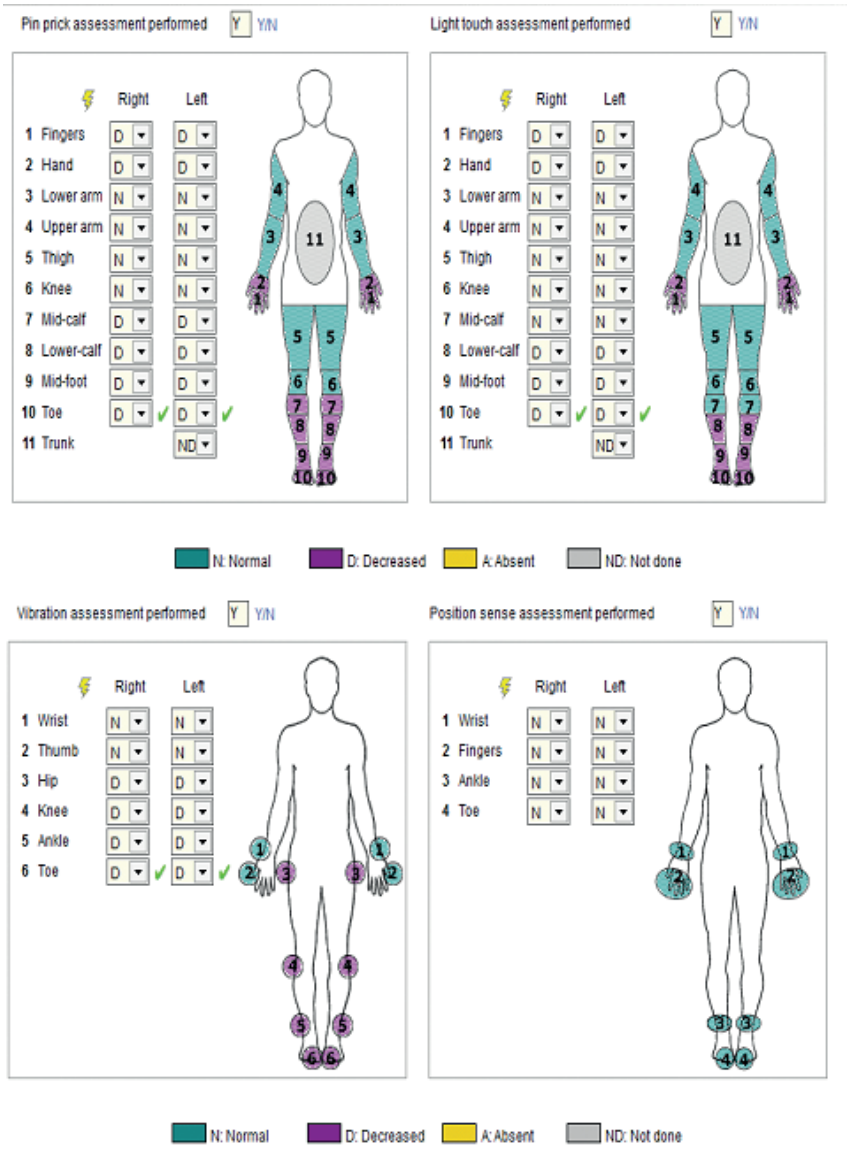
Приложение 5

MRC Scale

0	No contraction
1	Flicker contraction
2	Muscle contraction with active motion with gravity eliminated
3	Full range of motion against gravity
4	Full range of motion against gravity with some resistance
5	Full range of motion against gravity with maximum resistance for that muscle

Reference: Medical Research Council of the UK.
Memorandum No. 45. London, Pendragon House, 1976, pp. 6-7.
Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries.

Приложение 6



Приложение 7



Приложение 8



Приложение 9



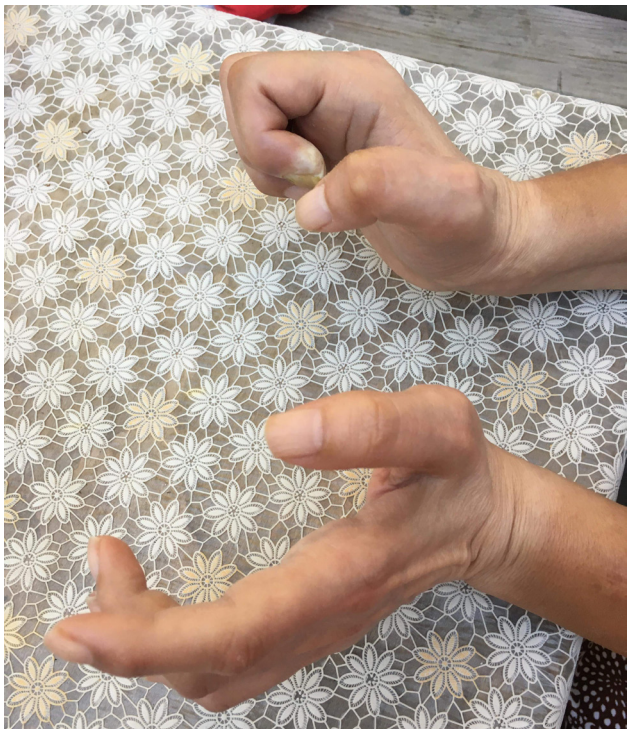
Приложение 10











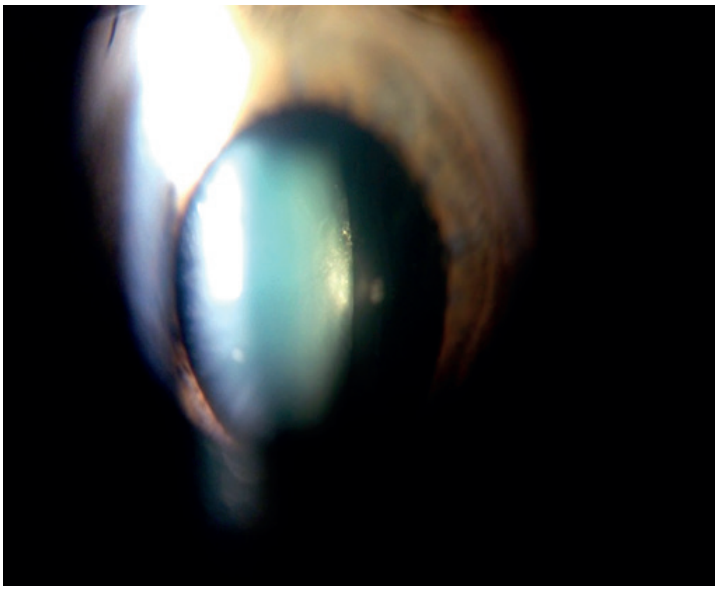








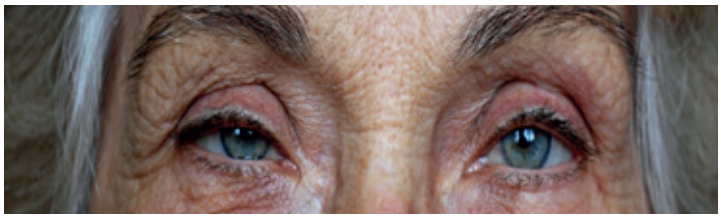
Приложение 13



Приложение 14

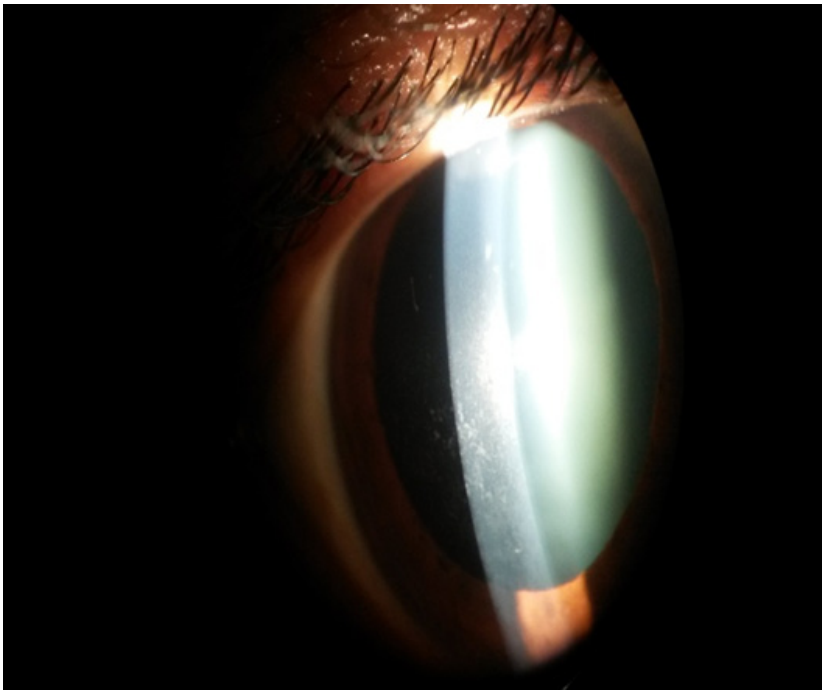


Приложение 15

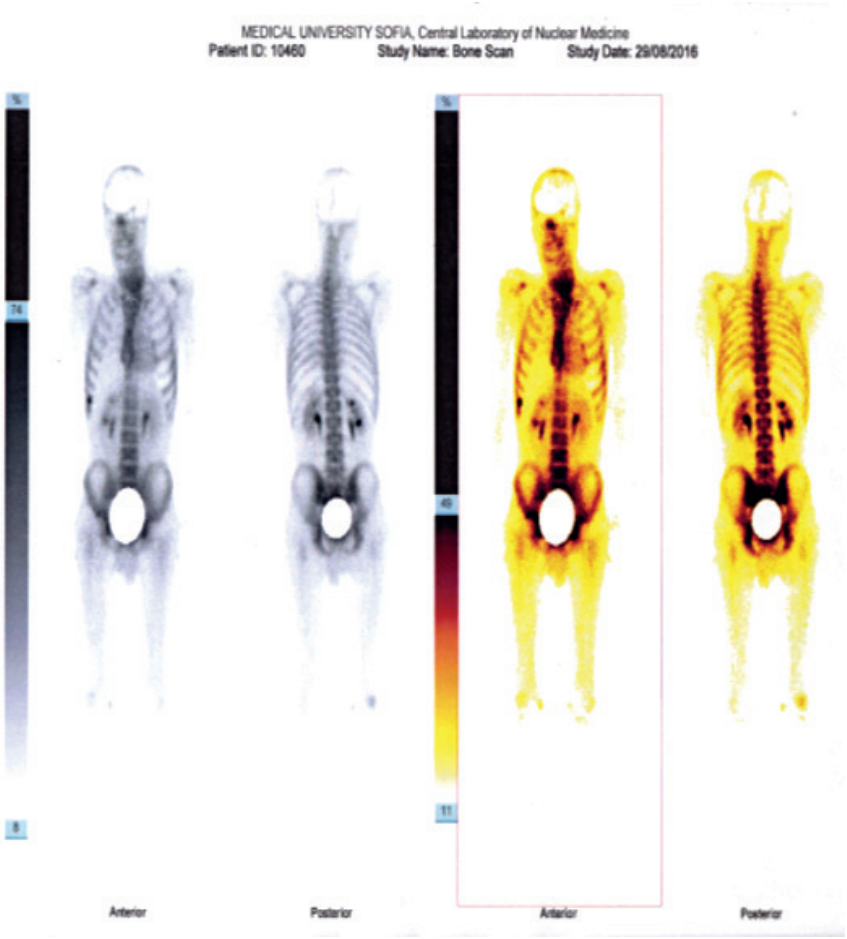




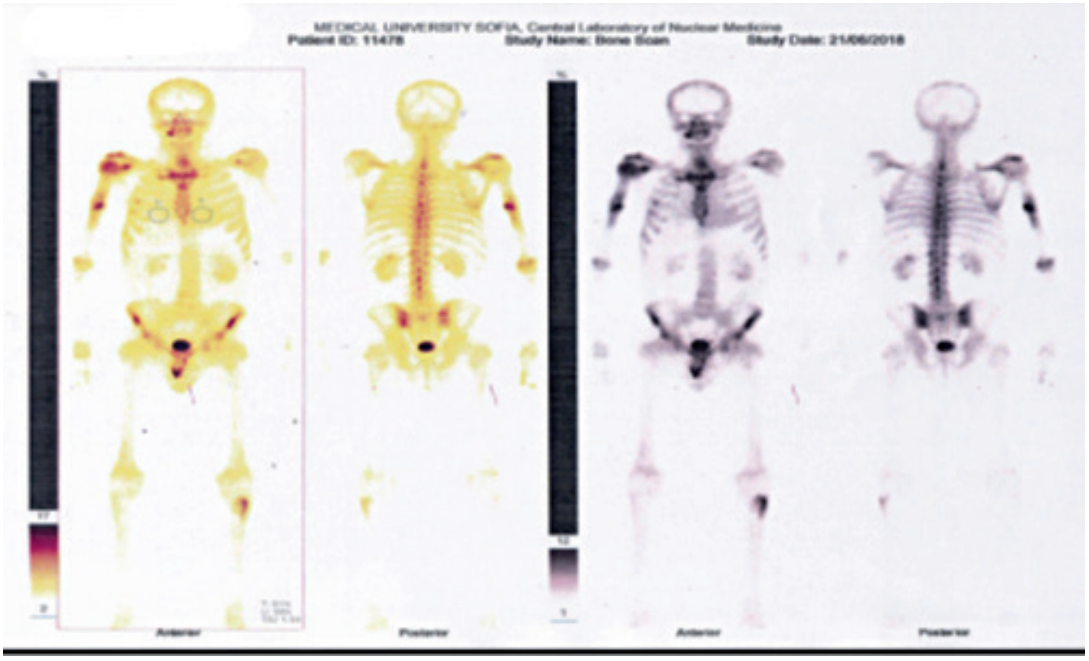
Приложение 16



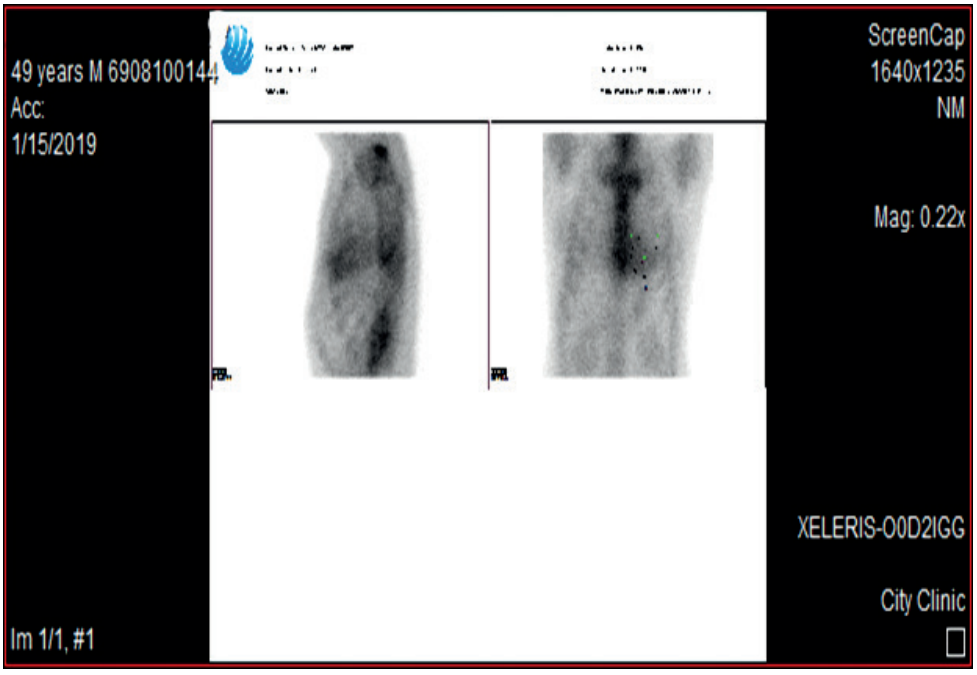
Приложение 17

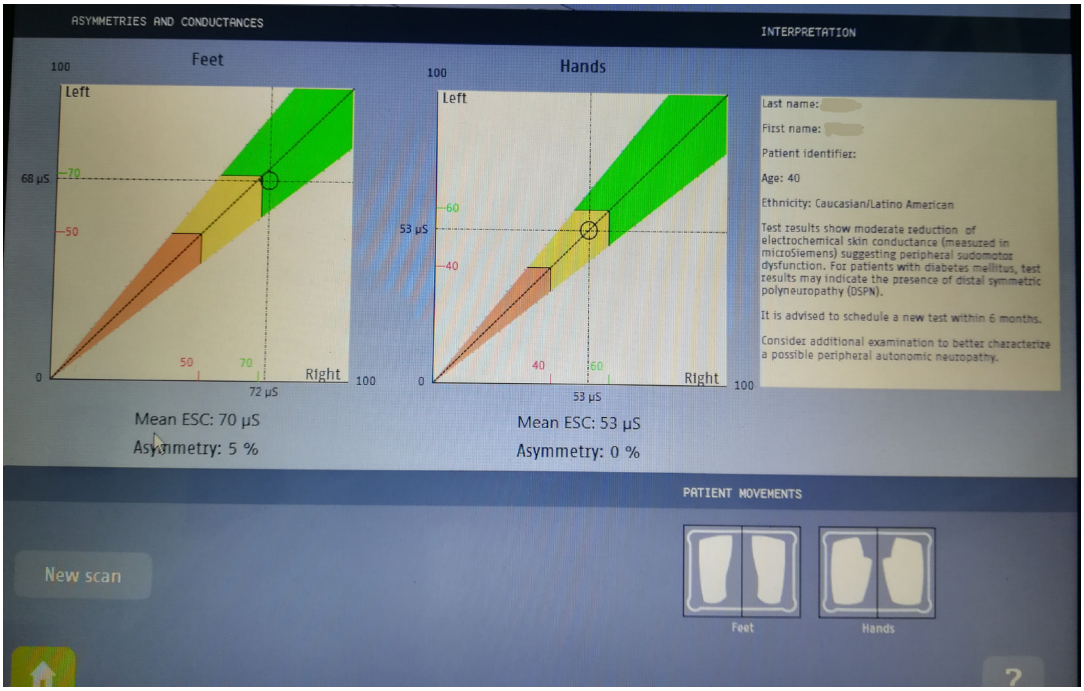


Приложение 18



Приложение 19




ASYMMETRIES AND CONDUCTANCES
INTERPRETATION
Feet
Hands
Left
Right
100
68 µS
70
50
72 µS
53 µS
60
40
Mean ESC: 70 µS
Asymmetry: 5 %
Mean ESC: 53 µS
Asymmetry: 0 %
Last name:
First name:
Patient identifier:
Age: 40
Ethnicity: Caucasian/Latino American
Test results show moderate reduction of electrochemical skin conductance (measured in microSiemens) suggesting peripheral sudomotor dysfunction. For patients with diabetes mellitus, test results may indicate the presence of distal symmetric polyneuropathy (DSPN).
It is advised to schedule a new test within 6 months.
Consider additional examination to better characterize a possible peripheral autonomic neuropathy.
PATIENT MOVEMENTS
New scan
Feet
Hands

Приложение 21

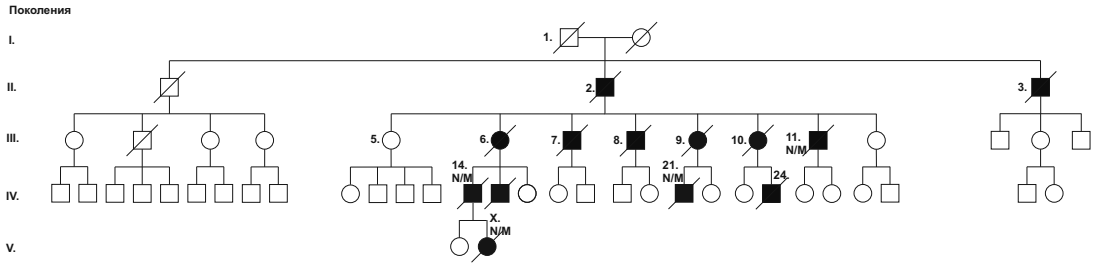
мутация	№ болен	пол	болни инициали	клинични пориви на CTS към момента на диагнозата или преди това - 1 - да (17 от 45); 0 - не	n.medianus dex - motor			n.medianus sin - motor			n.ulnaris dex - motor			n.ulnaris sin - motor			n.tibialis motor dex		
I	III	IV	V	XIV	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s
89	1	1	ЛФФ	0	4,80	9,60	54,30	6,50	6,80	62,20	3,00	6,30	68,10	2,80	5,60	60,70	7,00	9,30	72,00
	2	1	ВМС	1	4,80	3,20	50,00	5,00	3,60	50,00	3,40	4,20	76,90	3,20	5,40	61,90	3,50	4,80	48,80
	3	1	ИСД	0	6,20	2,00	42,50	4,70	1,10	38,70	3,00	5,00	51,20	3,40	5,80	56,70	0,00	0,00	0,00
	4	2	ВНГ	1	6,30	0,40	45,10	6,20	1,30	42,20	3,10	6,50	54,20	3,00	5,60	56,70	5,30	1,90	42,40
	5	2	ЕАБ	0	4,10	0,80	41,90	5,10	1,00	59,50	3,70	1,20	59,40	3,00	3,10	61,40	0,00	0,00	0,00
	6	1	ЛКЛ	0	4,30	4,30	47,10	4,20	2,30	41,00	2,90	5,70	54,80	3,40	3,20	50,00	3,40	0,80	39,60
	7	1	ДКФ	0	7,00	0,80	45,10	6,20	1,30	40,50	4,00	1,60	53,70	3,70	2,60	56,70	4,60	0,90	43,80
	8	1	ВДТ	0	5,90	1,90	42,60	5,10	1,50	46,20	3,20	5,90	52,30	3,40	4,10	41,10	5,30	1,10	42,70
	9	1	НВН	0	5,80	3,40	55,10	5,20	2,30	52,90	3,60	6,10	60,60	3,50	6,30	62,20	4,30	3,50	43,20
	12	2	ККН	0	4,40	3,10	43,70	3,50	1,90	40,90	3,20	3,60	55,50	3,20	5,70	56,90	4,60	1,40	40,20
	13	1	СМН	1	6,40	4,30	50,00	6,00	4,80	45,70	4,00	9,40	62,30	3,70	8,80	50,60	6,40	10,40	46,10
	14	2	ЮЛН	1	11,50	0,40	63,20	6,80	2,40	39,60	4,00	3,30	58,30	3,50	3,40	49,50	5,70	0,30	27,70
	15	2	РСФ	1	5,30	4,20	47,10	5,00	1,60	53,80	3,10	6,80	55,60	3,20	7,30	61,50	4,20	6,80	49,40
	16	1	КМУ	0	13,20	0,20	23,60	10,30	0,50	53,50	3,30	2,20	48,00	3,60	2,70	47,80	7,90	0,20	51,70
	17	1	ЗМУ	1	6,20	1,20	46,40	5,00	4,10	53,40	3,10	4,60	49,60	3,10	6,40	50,70	4,20	4,10	40,60
	18	2	ССК	0	4,20	2,10	45,50	4,00	2,00	46,70	3,60	2,60	37,40	3,80	2,00	52,10	7,00	1,10	32,40
	19	2	МПП	1	6,10	8,50	47,80	4,80	8,80	47,30	2,60	6,70	40,40	2,50	8,80	61,40	5,50	7,30	54,10
	20	2	СПП	0	6,70	3,40	45,70	4,80	4,20	51,60	2,70	4,80	61,40	2,90	4,90	62,90	3,60	3,60	44,60
	21	1	ХАБ	0	4,10	3,90	48,00	4,00	4,20	56,20	3,50	4,00	36,50	3,20	4,90	46,30	3,50	0,10	36,10
	23	1	БХД	0	5,10	10,40	50,80	5,80	3,00	59,10	2,90	7,60	60,90	3,20	8,90	63,40	4,50	8,90	40,10
	24	1	КСС	0	5,50	1,00	52,10	5,20	3,60	43,80	3,40	5,90	57,60	4,10	4,80	58,50	6,20	0,50	38,70
	25	2	АМЛ	1	4,30	2,90	53,10	4,10	5,60	46,10	3,70	5,70	58,30	3,20	6,00	59,70	0,00	0,00	0,00
	26	2	ВВС	1	5,70	3,20	62,30	5,80	3,30	77,90	3,20	4,20	63,40	3,00	4,70	58,00	6,00	3,10	47,40
	27	2	ИМГ	1	7,00	0,40	26,40	0,00	0,00	0,00	3,60	4,70	55,70	3,20	5,90	55,70	8,60	0,40	53,00
	28	1	ЛЕГ	1	5,60	1,80	47,00	6,30	3,00	50,00	3,80	4,10	50,20	3,80	2,10	56,20	5,10	2,70	45,10
	29	2	ФГА	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9,20	0,20	43,90
	30	2	ИМГ	1	5,50	5,60	46,40	4,20	4,90	50,90	2,50	7,90	60,50	2,90	7,50	60,50	7,00	13,20	42,50
77	31	1	БСБ	1	4,10	4,90	46,50	5,70	2,00	54,90	3,00	6,50	58,40	3,10	5,80	58,10	4,60	12,80	39,90
	32	1	ГАБ	1	6,50	4,50	44,20	5,00	5,90	46,90	3,30	8,30	63,50	3,40	9,10	63,90	5,00	15,70	51,30
	33	2	ЛПН	0	13,50	0,80	39,00	10,70	1,60	38,50	4,50	5,20	54,60	3,20	6,00	53,80	7,10	0,80	40,20
	34	2	ССБ	0	4,80	3,90	43,40	6,10	1,60	50,00	4,50	3,00	62,00	4,10	3,20	60,30	7,90	0,10	56,20
	35	1	ВПМ	0	8,00	2,80	40,50	5,70	4,40	51,30	4,30	3,50	52,10	3,80	3,20	48,60	5,70	2,70	39,90
	36	2	ЮМТ	0	5,70	8,50	49,80	5,80	4,60	71,80	2,60	7,20	61,40	2,90	8,70	66,00	3,70	11,50	46,20
	37	1	ДИД	1	6,00	1,60	59,70	6,10	0,90	58,00	3,50	3,50	46,70	3,60	4,60	50,40	4,60	0,80	39,90
30	38	1	ТЙД	0	5,70	1,20	41,90	4,10	1,40	63,40	3,80	2,50	50,20	4,40	2,60	56,50	0,00	0,00	0,00
	39	1	ЗДЗ	0	4,50	3,30	50,00	5,50	5,60	43,80	3,00	6,60	51,20	3,40	6,00	57,00	6,20	1,30	39,60
	40	2	РСД	1	4,80	1,60	18,50	5,40	1,50	39,40	4,40	1,70	46,70	4,00	2,20	51,30	0,00	0,00	0,00
	41	1	ТАЧ	0	5,70	1,20	41,90	4,10	1,40	63,40	3,80	2,50	50,20	4,40	2,60	56,50	0,00	0,00	0,00
	42	2	ЖАР	0	4,40	3,00	56,50	3,70	3,70	57,50	3,40	6,30	62,10	3,60	7,30	67,90	4,30	6,90	47,30
	43	1	АТК	0	5,60	1,70	51,30	5,30	1,90	53,10	3,60	2,50	63,10	2,60	7,20	57,70	5,10	2,00	43,90
52	44	2	МПД	0	7,00	1,70	38,20	6,90	1,60	41,30	3,60	3,40	40,40	4,00	5,50	40,00	0,00	0,00	0,00
47	45	2	МАГ	0	3,20	4,20	53,70	3,50	3,40	52,10	2,60	5,10	61,00	2,80	6,50	56,90	4,90	2,40	43,80
	46	1	ИАГ	0	0,00	0,00	0,00	5,10	0,30	21,70	6,60	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	47	2	ИХИ	1	6,80	2,50	52,80	5,60	3,70	52,90	2,90	7,30	72,80	2,50	6,30	64,80	4,50	13,30	46,00
	48	1	СМГ	0	5,70	6,70	47,70	4,30	7,20	50,00	2,90	5,70	56,80	2,70	5,40	67,10	5,10	7,10	48,10

№ болен	n.tibialis motor sin			n.peroneus motor dex			n.peroneus motor sin			n.medianus dex - sensory			n.medianus sin - sensory			n.ulnaris dex - sensory		
III	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s	DL ms	A mV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s
1	7,50	14,10	63,00	4,60	8,80	49,00	5,10	5,30	49,70	4,50	6,90	36,70	5,70	5,00	29,10	2,10	19,00	64,30
2	3,90	3,80	46,20	4,50	1,90	40,00	4,80	1,30	46,00	3,70	3,80	42,70	4,10	3,00	30,50	2,50	6,30	50,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,70	3,60	46,30
4	6,00	1,90	38,00	4,80	1,40	37,40	2,40	3,10	31,60	0,00	0,00	0,00	3,20	1,10	46,30	2,50	2,60	54,00
5	7,90	0,30	28,50	5,80	0,10	36,50	9,00	0,10	31,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,20	2,20	50,00
6	3,40	1,80	43,20	5,60	0,20	43,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,40	1,20	52,1
7	4,80	0,50	36,20	3,70	0,20	33,00	7,00	0,20	30,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,00	2,00	44,00
8	4,40	1,70	34,20	6,00	0,90	41,70	5,20	0,90	44,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	4,60	5,40	41,20	3,90	2,60	39,10	4,50	0,90	37,80	4,10	9,30	34,60	3,60	7,90	37,50	2,70	4,80	46,30
12	5,70	1,70	35,90	6,30	0,70	36,00	5,90	0,80	36,70	2,70	2,80	44,40	0,00	0,00	0,00	1,96	6,20	56,10
13	5,20	9,70	40,90	5,50	3,40	41,00	5,00	3,10	41,50	4,10	1,50	36,60	3,50	0,00	42,90	2,30	1,50	57,40
14	8,20	0,30	40,50	0,00	0,00	0,00	4,30	0,40	37,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,10	1,90	52,40
15	4,60	8,10	50,70	4,20	4,90	48,90	4,50	3,60	47,30	3,20	3,60	48,40	3,00	6,90	48,30	2,50	11,00	50,00
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	0,70	51,40
17	4,50	3,20	40,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,80	8,70	34,20
18	6,20	1,40	36,60	6,40	0,20	37,20	5,10	0,50	35,70	0,00	0,00	0,00	3,20	4,20	44,70	2,50	3,00	52,00
19	2,90	1,40	36,10	4,70	1,20	50,30	4,00	2,40	51,10	3,20	3,00	51,60	4,30	6,10	36,50	2,40	0,90	50,80
20	4,40	1,20	46,80	3,20	1,00	44,40	4,30	0,90	48,10	0,00	0,00	0,00	4,00	4,20	38,80	2,10	6,10	59,50
21	5,80	0,20	46,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,40	6,00	45,60	3,30	1,20	47,60	4,60	2,50	29,30
23	4,50	12,80	43,60	3,20	6,60	43,20	3,50	6,80	42,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,50	15,00	54,00
24	7,70	0,70	32,60	6,40	0,10	30,20	8,50	0,30	47,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,70	15,00	45,60
25	0,00	0,00	0,00	6,10	1,10	35,70	7,00	0,20	35,60	2,50	6,80	54,40	3,00	11,00	48,30	2,10	3,60	52,40
26	4,80	4,30	43,10	5,80	3,40	50,60	5,70	1,20	46,00	4,20	4,10	38,80	5,00	4,70	33,00	1,83	7,80	73,20
27	0,00	0,00	0,00	5,60	0,10	31,80	5,70	1,00	35,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,50	1,50	48,00
28	5,30	3,40	43,30	0,00	0,00	0,00	4,50	0,30	37,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	5,10	45,50
29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	7,10	13,60	46,60	3,80	5,30	44,60	4,60	3,60	47,00	0,00	0,00	0,00	2,70	1,40	53,70	2,40	18,00	50,00
31	5,60	17,50	66,60	3,70	4,20	46,60	3,90	2,00	42,80	3,10	8,10	48,40	3,80	14,00	38,40	3,00	6,80	42,30
32	4,50	12,50	50,00	3,20	9,40	46,50	3,20	7,90	45,90	5,00	0,50	30,00	3,60	3,80	43,10	2,60	3,70	59,60
33	6,30	1,70	40,10	6,50	0,50	40,80	5,80	1,40	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,20	1,20	47,70
34	7,20	0,60	26,20	0,00	0,00	0,00	6,00	0,80	51,60	0,00	0,00	0,00	3,90	4,20	37,70	2,90	0,10	44,80
35	5,50	1,80	40,40	5,10	1,60	40,20	4,50	3,30	40,80	0,00	0,00	0,00	4,40	7,90	35,70	2,90	8,50	43,10
36	4,30	13,80	44,00	3,20	5,90	49,90	3,70	4,50	51,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,10	26,00	59,50
37	4,80	1,30	38,60	4,90	0,90	38,50	5,80	0,40	35,90	0,00	0,00	0,00	2,80	2,00	56,10	2,60	1,50	48,50
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	1,60	48,30	0,00	0,00	0,00	2,50	2,10	62,40
39	6,30	0,50	38,20	7,90	0,80	36,40	7,20	0,50	31,40	4,00	2,00	40,00	0,00	0,00	0,00	4,70	4,90	30,90
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,80	0,60	38,20	0,00	0,00	0,00
41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,90	1,60	48,30	0,00	0,00	0,00	2,50	2,10	62,40
42	6,00	7,60	57,70	3,40	4,20	47,10	3,60	4,80	45,30	2,50	37,00	61,60	2,40	37,00	59,20	2,30	23,00	52,20
43	4,50	2,00	43,50	3,20	0,60	41,60	7,10	0,20	58,20	3,20	5,50	51,60	3,30	5,50	46,40	2,10	0,90	58,10
44	10,60	0,10	33,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	6,40	0,70	54,80	6,60	0,20	33,80	4,20	0,80	45,00	2,20	12,00	60,50	2,30	11,00	59,60	1,98	6,20	55,60
46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
47	5,20	5,60	45,90	3,50	2,30	52,90	2,90	2,30	51,60	4,70	3,00	26,60	3,90	9,50	32,10	2,10	21,00	58,60
48	5,20	6,00	44,90	3,30	4,80	44,60	3,70	3,90	45,80	3,80	10,00	42,40	3,30	8,50	51,50	2,40	3,90	59,60

№ болен	n.ulnaris sin - sensory			n.peroneus superficialis sensory dex.			n.peroneus superficialis sensory sin.			n.suralis sensory dex			n.suralis sensory sin		
III	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s	PL ms	A uV	V m/s
1	2,10	2,50	61,90	3,00	11,00	46,70	3,20	7,10	43,80	2,70	21,00	51,90	2,80	23,00	50,00
2	2,50	3,70	48,80	3,40	5,60	41,20	3,50	7,20	40,00	3,10	4,40	45,20	2,90	6,20	48,30
3	2,80	0,50	46,40	2,30	0,90	60,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	2,40	12,00	52,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,60	0,80	38,90	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	2,60	7,40	48,10	5,50	3,50	25,50	3,30	3,70	42,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	2,90	3,10	43,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	3,00	3,10	43,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	2,50	35,00	2,40	2,30	58,30
9	2,50	18,00	48,00	5,50	4,80	25,50	3,20	1,30	43,80	2,90	6,70	48,30	3,40	4,50	41,20
12	2,20	0,70	52,30	3,10	2,70	45,20	2,80	0,50	50,00	2,80	5,20	50,00	2,90	6,80	48,30
13	1,80	2,60	69,80	3,80	5,30	36,8	2,80	37,00	50,00	3,50	15,00	40,00	3,60	12,00	38,90
14	2,60	7,20	42,30	7,50	7,90	18,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	2,30	6,30	52,20	3,10	25,00	45,20	2,40	5,20	58,30	3,30	3,90	42,40	2,80	7,00	50,00
16	3,10	1,50	46,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	2,80	2,00	50,00	3,90	5,30	35,90	4,00	5,80	35,00	3,30	1,00	42,40	3,40	2,90	41,20
18	2,40	8,00	50,80	0,00	0,00	0,00	3,70	1,70	37,80	3,20	1,50	43,80	0,00	0,00	0,00
19	2,00	14,00	62,50	2,90	7,50	48,30	3,70	5,60	37,80	2,90	9,60	48,30	2,50	4,80	56,00
20	2,00	7,20	56,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,60	6,90	53,80	2,70	3,00	51,90
21	4,20	2,60	29,00	0,00	0,00	0,00	3,10	1,80	45,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	2,40	5,60	58,30	0,00	0,00	0,00	1,92	12,00	72,90	2,80	9,40	50,00	3,20	7,30	43,80
24	2,90	12,00	43,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00	4,80	35,00
25	2,50	13,00	46,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,10	3,30	34,10	0,00	0,00	0,00
26	2,10	22,00	59,50	2,90	8,90	48,30	2,60	12,00	53,80	2,70	6,10	51,90	2,60	8,40	53,80
27	4,90	0,90	23,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
28	4,10	2,60	33,40	2,90	12,00	48,30	2,40	4,80	58,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
30	2,60	14,00	48,80	3,00	16,00	46,70	2,90	10,00	48,30	3,00	24,00	46,70	3,20	14,00	43,80
31	2,80	5,50	41,10	3,80	6,00	36,80	2,70	30,00	51,90	2,90	12,00	48,30	2,80	12,00	50,00
32	2,30	7,00	60,90	3,20	8,90	43,80	3,10	8,20	45,20	2,50	12,00	56,00	2,80	9,90	50,00
33	2,50	2,80	42,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
34	2,80	21,00	45,40	3,50	1,10	40,00	3,70	5,60	37,80	3,50	1,80	40,00	3,80	0,80	36,80
35	3,20	11,00	38,10	3,90	5,50	35,90	3,70	11,00	37,80	3,60	12,00	38,90	3,60	6,00	38,90
36	2,50	26,00	52,00	2,80	12,00	50,00	2,90	10,00	48,30	2,60	13,00	53,80	2,60	19,00	53,80
37	3,00	1,80	44,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,20	7,70	43,80	4,30	7,00	32,60
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
39	2,70	2,70	51,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
42	2,70	36,00	47,40	2,90	12,00	48,30	2,80	13,00	50,00	2,50	18,00	56,00	2,60	19,00	53,80
43	2,70	6,80	53,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,20	0,60	43,80	2,90	3,70	48,30
44	5,00	1,50	24,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
45	1,77	10,00	62,10	3,60	1,90	38,90	2,60	4,90	53,80	2,90	4,90	48,30	4,60	5,10	30,40
46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
47	2,10	8,40	55,70	3,10	8,40	55,70	2,80	6,70	50,00	2,60	8,50	53,80	2,70	11,00	51,90
48	2,30	7,00	63,90	0,00	0,00	0,00	3,10	13,00	45,20	2,70	1,50	51,90	2,90	3,50	48,30

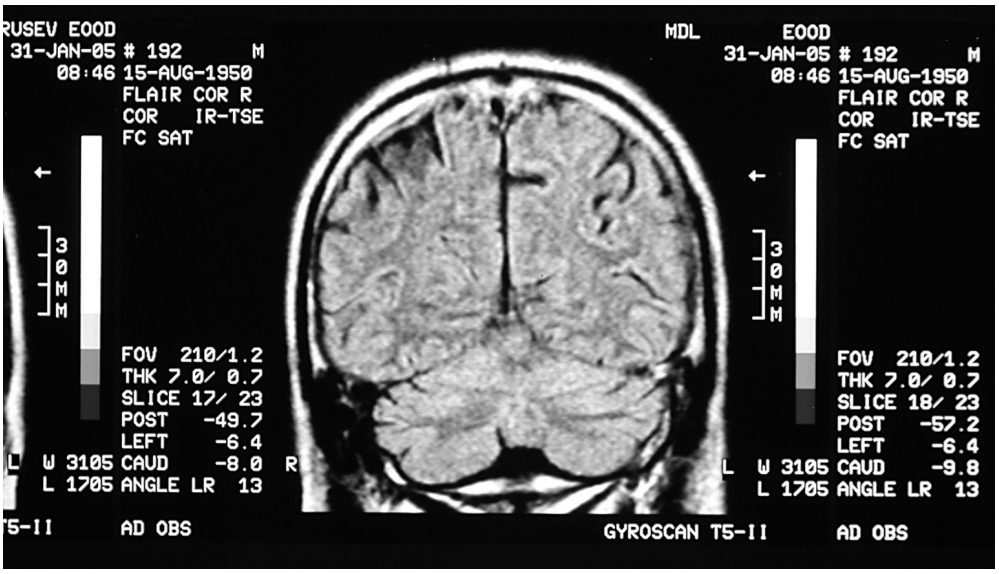
Приложение 22

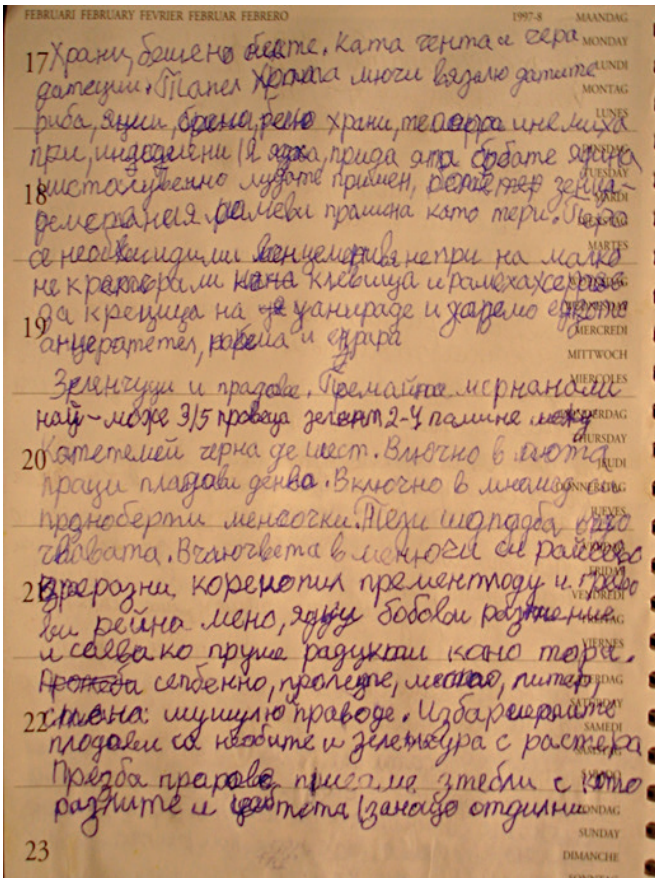
Семейство от с. Ключ - мутация в SOD1 - Leu106Val mutation



Указания
1. Римски цисла - пореден номер на поколение
2. Арабски числа - пореден член на семейството
3. Запълнен на половина в черно кръг (жена)/квадрат (мъж) - член с анамнестични данни за налични симптоми срещащи се при заболяването
4. Изследвана ДНК член: N/N - нормални алели; N/M - нормален и мутантен алел
5. При липса на обозначение N/N и N/M - членът на семейството не е ДНК изследван
6. Запълнен сиво кръг (жена) / квадрат (мъж) - носител

Приложение 23





FEBRUARI FEBRUARY FEVRIER FEBRUAR FEBRERO 1997-8

17 Храни, бошено бяхте. Като чента и гера
дагеции. Папел храна мочи вазало дажите
риба, яйци, бряна, ряно храни, теавера инелиха
при, индеделни 19 яка, прида ята събате яйца
18 мистолуквено мудете примен, ряпе, пер зейна-
ремеранея, ремеви прашна като тери. Пеяба
се необвиданли вентемерва не при на малко
не крекерами кана клевица и рамехахерева
19 да крецица на не уанираде и харемо ерехото
анцерателя, кребца и сграда
Зеленчуци и продове. Премайте мернаний
най-може 3/5 провада зелени 2-4 пашине мене
20 катемей чрна де мест. Включно в цената
праци плодави денва. Включно в мнаимо
проноберти менсочки. Пеяи шопада, ейа
чавата. Вчаочвета в мекноги се райсево
21 врарозни, коремпил пременторду и право
ки рейна мено, яйци бобови разтение
и сейва ко пруше радукти кано тере.
Прежба сепенно, пролеще, мекаа, литер
22 мена: мишиню праводе. Избарегрийте
плодави со небите и зеленчура с растева
Прёзба праровс пригатя зтебли с кото
разлите и чаетата (занабе отдини
23

SUNDAY DIMANCHE

БЛАГОДАРНОСТИ

Във връзка с разработването на настоящата работа, авторът изказва благодарност на своите колеги:

Проф.д-р Ивайло Търнев, Началник на клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

Проф. д-р Силвия Чернинкова, завеждащ отделение "Б", Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска" – София

Проф. д-р Юлия Петрова, завеждащ отделение „В” на Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

Проф. д-р Елена Цветанова, дмн, дългогодишен завеждащ "Ликоворологична лаборатория", Клиника по неврология, УМБАЛ "Александровска" – София

Доц. д-р Мариана Господинова, дм, началник на ОКИЛ, Кардиологична к-ка, МИ-МВР – София

Проф. Албена Тодорова, дбн. Катедра "Медицинска химия и биохимия", МУ – София. Ръководител Медико-диагностична лаборатория "Геника" и СМДЛ "Геномен център България"

Андрей Киров, дб. Член на борда на директорите СМДЛ "Геномен център България"

Тихомир Тодоров, дб. Ръководител сектор "Редки болести", Генетична медико-диагностична лаборатория "Геника" и СМДЛ "Геномен Център България"

Доц. Маргарита Райчева, дм, клиничен психолог/невропсихолог, Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

Д-р Радислав Наков, дм, Катедра по гастроентерология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", МУ – София

Проф. д-р Людмила Матева, началник Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"

Доц. д-р Венцислав Наков, дм, Катедра по гастроентерология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", МУ – София, и екипа на Клиниката

Проф. Албена Йорданова, дб, Национална генетична лаборатория, "Майчин дом" – София, Prof. Dr. Albena Jordanova, PhD. Molecular Neurogenomics Group VIB Department of Molecular Genetics. Laboratory of Neurogenetics, Institute Born-Bunge. University of Antwerp – CDE, Belgium

Доц. д-р Елена Кинова, дм, Клиника по кардиология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", МУ – София

Доц. д-р Тодор Тодоров, дм, Завеждащ хистопалогична лаборатория, Катедра анатомия и патоанатомия, МУ – София

Доц д-р Николай Никоевски, дмн., дългогодишен завеждащ отделениие в клиниката по неврология, УМБАЛ "Александровска

Проф. д-р Емил Паскалев, Началник на Клиника по нефрология и трансплантация и ръководител Катедра по нефрология (II нефрология), УМБАЛ „Александровска” – София, и екипа на Клиниката

Проф. д-р Борис Богов, дмн, началник на Клиника по нефрология (IV нефрология), УМБАЛ „Александровска” – София, и екипа на Клиниката

Д-р Емилия Брадистилова, дм, гасторентеролог – ендоскопицист, ДКЦ „Александровска” – София

Проф. Здравко Каменов, дм, дмн, ръководител Катедра по вътрешни болести, началник на Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска” – София

Д-р Антоанета Гатева, дм, главен асистент, Катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска” – София

Д-р Цветан Гатев, докторант в Катедра по вътрешни болести, специализант по ендокринология в Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска” – София

Доц. д-р Сийка Новачкова, сектор клинична електрофизиология, УМБАЛ "Царица Йоанна" – София

Доц. д-р Десислава Богданова, Клиника по неврология, УМАБЛ "Св. Наум" – София

Огнян Каменов – касиер на Сдружение „Българско дружество по невромускулни заболявания“, асистент по теренни проучвания, координатор на проекти и проучвания

Г-н Владимир Томов, председател на Национален алианс за редки болести в България

Доц. Пенка Кастрева, дмн, Картография и ГИС. Югозападен университет "Неофит Рилски", Биопсична ларобатория, Клиника по дерматология, УМБАЛ „Александровска” – София

Отделение „Б” на Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска” – София

На всички пациенти и носители с АЛС и TTR-FAP, дали съгласие за описване на техните случаи.