

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

Д-Р АЛБЕНА КАМЕНОВА АНДРЕЕВА

**ФЕНОТИПНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ГЕНОТИП-ФЕНОТИП**  
**КОРЕЛАЦИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИТЕ СПАСТИЧНИ ПАРАПАРЕЗИ**

Дисертация за присъждане на научната и образователна степен  
„Доктор”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ПРОФ. Д-Р ИВАЙЛО ТЪРНЕВ, Д.М.Н.

София, 2013

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

### **I. Литературен обзор**

- I.1 Исторически данни и класификация на Наследствените спастични парапарези
- I.2 Дефиниция
- I.3 Епидемиология
- I.4 Патогенеза
- I.5 Диагностични критерии
- I.5.1 Чисти форми на Наследствена спастична парапареза
- I.5.2 Комплицирани форми на Наследствена спастична парапареза
- I.5.3 Спорадични некомплицирани форми на Наследствена спастична парапареза
- I.6 Невропатология
- I.7 Препоръки на Европейската федерация на неврологичните дружества за диагностика на Наследствените спастични парапарези
- I.7.1 Доминантни форми
- I.7.2 X-свързани и рецесивни форми
- I.7.3 Спорадични форми
- I.8 Клинични характеристики на автозомно-доминантните, автозомно-рецесивните и X-свързаните форми на Наследствена спастична парапареза
- I.8.1 Клинични характеристики на автозомно-доминантните форми
- I.8.2 Клинични характеристики на автозомно-рецесивните форми
- I.8.3 Клинични характеристики на X-свързаните форми
- I.9 Диференциална диагноза
- I.10 Генетично консултиране
- I.11 Терапевтично повлияване
- I.12 Прогноза

### **II. Постановка на изследването**

- II.1 Цели, хипотези и задачи
- II.2 Контингент на изследване
- II.3 Методи на изследване

### **III. Резултати**

- III.1 Генетично верифицирани семейства с автозомно-доминантна Наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в спастиновия ген
- III.1.1 Клинико-генетичен анализ на семействата със спастинови мутации
- III.2 Обобщени данни за семействата с мутации в гена, кодиращ спастин
- III.2.1 Клинико-генетичен анализ на семействата с погрешно-смислени мутации
- III.2.2 Клинико-генетичен анализ на семействата със сплайс-сайт мутации
- III.2.3 Клинико-генетичен анализ на семействата с делеции

- III.2.4 Клинико-генетичен анализ на семействата с единични нуклеотидни замени, водещи до възникване на стоп кодон
- III.2.5 Клинико-генетичен анализ на семействата с дупликации
- III.2.6 Сравнително представяне на семействата с различни типове мутации в спастиновия ген
- III.3 Генетично верифицирани семейства с автозомно-доминантна Наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в атластиновия ген
  - III.3.1 Клинико-генетичен анализ на семействата с мутации в атластиновия ген
  - III.3.2 Обобщени данни за семействата с мутации в атластиновия ген
  - III.3.3 Сравнително представяне на семействата с атластинови мутации
- III.4 Сравнително изследване на семействата с мутации в гените, кодиращи спастин и атластин
- III.5 Генетично верифицирани семейства с автозомно-рецесивна Наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в спатаксиновия ген
  - III.5.1 Клинико-генетичен анализ на семействата с мутации в спатаксиновия ген
  - III.5.2 Обобщени данни за пациентите с мутации в спатаксиновия ген
- III.6 Генетично верифицирани семейства с автозомно-рецесивна Наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в параплегиновия ген
  - III.6.1 Клинико-генетичен анализ на семействата с мутации в параплегиновия ген
  - III.6.2 Обобщени данни за семейство №26
  - III.6.3 Обсъждане на семействата с мутация p.L78X в параплегиновия ген
- III.7 Сравнително представяне на семействата с мутации в гените, кодиращи параплегин и спатаксин
- IV. Диагностичен подход при Наследствените спастични парапарези – обобщение на съвременните препоръки и приложение на получените знания
- V. Приноси
- VI. Библиография
- VII. Приложения
  - VII.1 Приложение I
  - VII.2 Приложение II

### **Използвани съкращения:**

АД	Автозомно-доминантен
АР	Автозомно рецесивен
БА	Болест на Алцхаймер
НСП	Наследствена спастична парапареза
СНР	Сухожилни и надкостни рефлекс
ДК	Долни крайници
ГК	Горни крайници
ЕМГ	Електромиография
ЕП	Евокирани потенциали
ЗЕП	Зрителни евокирани потенциали
М.с. СЕП	Мозъчностволови Слухови евокирани потенциали
МРТ	Магнитно-резонансна томография
КТ	Компютърна томография
ОСТ	Оптична кохерентна томография
SPG	Спастична параплегия
SPRS	Скала за оценка на спастичната параплегия
SARA	Скала за откриване и оценка на атаксия

# **ФЕНОТИПНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ГЕНОТИП/ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИТЕ СПАСТИЧНИ ПАРАПАРЕЗИ**

## **I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **I.1 ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ И КЛАСИФИКАЦИЯ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ СПАСТИЧНИ ПАРАПАРЕЗИ**

Наследствените спастични парапарези (НСП) са група от херeditарни заболявания, за които е характерно голямо клинично и генетично разнообразие. Характеризират се с бавно прогресираща дисфункция на пирамидните пътища (Derienne и сътр., 2007; Fink, 2003; Salinas и сътр., 2008; Gasser и сътр., 2010).

Патоморфологично се наблюдава аксонална дегенерация, разпространяваща се от периферния край на аксона към клетъчното тяло като в напредналите фази на заболяването е възможно наличието на неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество. Първите симптоми могат да се явят във всяка възраст – от детска до над 70 години (Harding, 1983; Salinas и сътр., 2008). Клинично се класифицират като чисти и комплицирани форми (Harding, 1983; Fink, 2009). Типични са бавната прогресия, без клинични ремисии и двустранното и симетрично засягане на долни крайници. Заболяването не е свързано с намаляване на естествената продължителност на живота на пациентите, но с прогресията му част от тях могат да са принудени да използват помощни средства за придвижване или са приковани на инвалиден стол.

Основни белези на чистите форми са постепенно прогресираща спастичност в долни крайници, тазоворезервоарни разстройства и дискретни смущения във вибрационния и позиционен усет (Harding, 1983; Polo и сътр., 1993; Fink, 2006). Ангажирането на горните крайници не е типично. В болестния процес не се въвлича булбарната мускулатура.

Херeditарните спастични парапарези се определят като комплицирани при наличие на допълнителни неврологични и екстраневрологични симптоми и белези като деменция, амиотрофия, периферна невропатия, епилептични пристъпи, хипоплазия на корпус калозум, фронтална корова атрофия или екстрапирамидни смущения (Harding, 1983; McDermotte и Shaw, 2002).

Начинът на унаследяване може да бъде автозомно-доминантен, автозомно-рецесивен и X-свързан. До момента са описани над 48 форми – 16 автозомно-доминантни, 27 автозомно-рецесивни и 5 X-свързани.

### **ИСТОРИЧЕСКИ ПРЕГЛЕД**

Първите публикации, свързани със заболяването са направени през 1876 г. от Seelingmuller.

През 1880 г. немският невролог Adolph Strumpell представя детайлно описание на семейство, в което от долна спастична парапареза са засегнати двама братя, а за баща им е известно, че имал “променена” походка.

В следващите години Strumpell и френският лекар Maurice Lorrain самостоятелно представили пред научната общественост още подобни случаи. Така в

съвременната неврология заболяването става известно като херeditарна спастична парапареза или болест на Strumpell-Lorrain.

Pratt определил случаите с допълнителни неврологични симптоми, излизащи извън рамките на оригиналното описание на Strumpell като НСП (+) синдроми.

Случаи на автозомно-рецесивна НСП са описани от Freud през 1893 г. и от Jones през 1903 г. Bell и Carmichael през 1939 г. съобщават за вероятно рецесивно унаследяване при 49 от изследваните от тях 74 фамилии.

Първото описание на X-свързана НСП е направено през 1957 г. от Blumel, а през 1966 г. Vaag и Gabriel описват семейство с 13 засегнати индивида.

През 1981 г. Harding преложила класифицирането на НСП като чисти и комплицирани форми и допълнително разделила чистите форми според възрастта на дебюта на такива с ранно начало (преди 35 г. - I тип) и с късно начало (след 35 г. - II тип). Тя първа изказва схващането, доказало валидността си и до днес, че при формите с ранно начало е налице по-бавна прогресия на заболяването, със съхранена възможност за самостоятелно придвижване до късна възраст, а при формите с дебют след 35 годишна възраст прогресията на инвалидизацията е значително по-бърза.

Тази класификация не била свършена. През последните 120 години били наблюдавани и описани многобройни клинични форми и много от фамилиите не могли да бъдат отнесени към нито една от посочените групи. Едва въвеждането в практиката на молекулярно-генетичните изследвания, считани за „златен стандарт“, дава възможност за изготвяне на достоверни и полезни класификации. Така диференциалната диагноза днес е значително улеснена благодарение на по-прецизните изследователски методики и биохимични тестове. Това дава възможност за разграничаването от някои метаболитни заболявания като метахроматичната левкодистрофия, адреномиелолевкодистрофията и болестта на Крабе, които могат да наподобяват НСП. Нещо повече, някои невродегенеративни заболявания могат да се представят с черти, близки във фенотипно отношение до комплицираните форми на НСП – в частност ЛАС и спиноцеребеларните атаксии. Така става очевидно, че класифицирането на наследствените спастични парапарези не може да се базира само на клинични признаци, а зависи и от типа на унаследяване и от засегнатия locus.

## КЛАСИФИКАЦИЯ

Съвременната класификация на НСП включва отнасянето на определена клинична форма към конкретен генетичен locus. Трябва да се отбележи, че при проведените до момента многобройни изследвания на болни с НСП не е открита категорична връзка между даден генетичен locus и строго определен фенотип. Напротив, типична е голямата интер- и интрафамилна вариабилност на клиничните прояви при един и същ генетичен дефект. Различия се установяват и по отношение на възрастта на първа проява на симптомите. До момента са установени повече от 48 генетични форми и дефекти в 28 гена, отговорни за развитието на НСП. От тях 16 са автозомно доминантни като при 8 е налице комплициран фенотип. Генетичните locusi и форми на НСП са представени на таблици 1, 2 и 3.

Таблица 1

## Автозомно-доминантни форми на НСП

НСП локус	Хромозома	Ген/Протени	НСП синдром
НСП 4	2p21-p24	Спастин	Чист/Комплициран
НСП 3A	14q11-q21	Атластин	Чист
НСП 6	15q11-q12	NIPA1	Чист
НСП 8	8q24	KIAA0196/Щрюмпелин	Чист
НСП 9	10q23-q24	Неизвестни	Комплициран
НСП 10	12q13	KIF5A	Чист/Комплициран
НСП 12	19q13	RTN2	Чист
НСП 13	2q24-q34	Heat shock protein 60	Чист
НСП 17	11q12-q14	Сеипин	Комплициран – Синдром на Silver
НСП 19	9q33-q34	Неизвестни	Чист
НСП 29	1p31.1-p21.1	Неизвестни	Комплициран
НСП 31	2p11.2	REEP1	Чист/Комплициран
НСП 33	10q24.2	ZFYVE27/Протрудин	Чист
НСП 36	12q23-24	Неизвестни	Комплициран
НСП 37	8q21.1-q13.3	Неизвестни	Чист
НСП 42	3q25.31	SLC33A1/Ацетил КоА Транспортер	Чист
?	?	?	СПАР/Комплициран

Таблица 2

Автозомно-рецесивни форми на НСП

НСП локус	Хромозома	Ген/Протеин	НСП синдром
НСП 5A	8q21.3	СУР7В1	Комплициран
НСП 5B	8q	Неизвестни	Чист
НСП 7	16q24	Параплегин	Комплициран/Чист
НСП 11	15q13-15	Спатаксин	Комплициран
НСП 14	3q27-q28	Неизвестни	Комплициран
НСП 15	14q24.1	Спастицин/ZFYVE26	Комплициран – Синдром на Kjellin
НСП 18	8p12-p11.21	Неизвестни	Комплициран
НСП 20	13q12	Спаргин	Комплициран – Синдром на Troyer
НСП 21	15q21-q22	Маспардин	Комплициран - Маст синдром
НСП 23	1q24-q32	Неизвестни	Комплициран – Синдром на Lison
НСП 24	13q14	Неизвестни	Чист
НСП 25	6q23-q24.1	Неизвестни	Комплициран
НСП 26	12p11.1-q14	Неизвестни	Комплициран
НСП 27	10q22.1-q24.1	Неизвестни	Чист
НСП 28	14q21.3-q22.3	Неизвестни	Чист
?	11q13	Неизвестни	СПОАН (Спастична парапареза, оптична атрофия, невропатия)
НСП 30	2q37.3	Неизвестни	Комплициран
НСП 35	16q21-q23	FA2H	Комплициран
НСП 39	19p13.3	PNPLA6/Невротоксична естераза	Комплициран
НСП 43?			
НСП 44		GJC2	Комплициран
НСП 45		Неизвестни	Комплициран
НСП 46		Неизвестни	Комплициран
НСП 47		Неизвестни	Комплициран
НСП 48		KIAA0415	Комплициран?
	17p11.2	ALDH3A2	Синдром на Sjogren-Larsson
	13q12	Саксин	АРСАКС
?	?	?	Макроцефалия на Fryns

Таблица 3

## X-свързани форми на НСП

НСП локус	Хромозома	Ген/Протеин	НСП синдром
НСП 1	Xq28	L1 клетъчна адхезионна молекула (L1CAM)	Комплициран
НСП 2	Xq21	Протеолипиден протеин 1 (PLP1)	Комплициран
НСП 16 Синдром на Allan-Herndon- Dudley	Xq11.2	Неизвестни SLC16A2/Монокарбоксилат транспортър	Чист/Комплициран Комплициран
НСП 34	Xq24-q25	Неизвестни	Комплициран

## **I.2 ДЕФИНИЦИЯ**

Съвременната неврогенетика и невропатология определя НСП като моногенни заболявания, при които кортикоспиналните пътища не се развиват нормално или претърпяват прогресираща дегенерация след първоначално нормално развитие (Reid E., 2003).

## **I.3 ЕПИДЕМИОЛОГИЯ**

През 2003 г. Fortini определя заболеваемостта от всички форми на НСП като варираща от 2/100 000 до 6/100 000. Според други проучвания в европейските страни честотата на заболяването варира от 0.5/100 000 до 12/100 000. National Institute of Health в САЩ я причислява към редките заболявания като от болестта в Северна Америка страдат около 200.000 души.

По-нови изследвания посочват, че в световен мащаб съществуват разлики в честота и разпространеността на различните форми на унаследяване в зависимост от географското разположение (Battini и сътр., 2010).

За Северна Европа и Северна Америка е характерен автозомно-доминантният модел на унаследяване. Той обичайно се асоциира с чиста форма на заболяването. При автозомно-рецесивният тип на унаследяване обикновено се наблюдава комплицирана фенотипна изява. Този модел на унаследяване се наблюдава по-често сред народите на Северна Африка и Средиземноморския басейн (Blackstone и сътр., 2011).

## I.4 ПАТОГЕНЕЗА

Механизмите, водещи до изява на НСП, могат да се разделят на две основни групи:

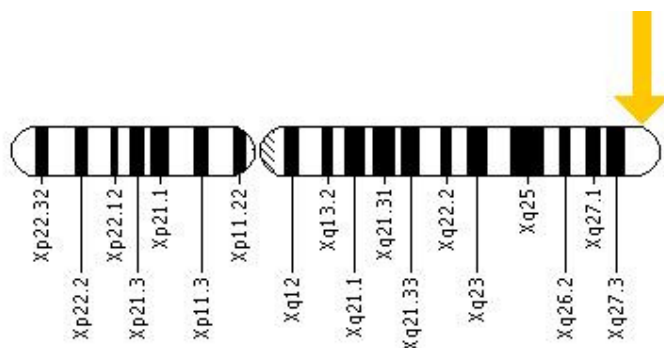
1. Аксонална дегенерация вследствие дефекти в гени, свързани с развитието и структурата на кортикоспиналния тракт;
2. Аксонална дегенерация в резултат на функционални нарушения, свързани с мутации в гени, които кодират белтъци, ангажирани в микротубулния транспорт, ендозомния пренос и енергийния метаболизъм.

Най-общо казано първият механизъм е валиден при X-свързаните НСП, а вторият при автозомно-доминантните и автозомно-рецесивните форми на НСП.

Два X-свързани гена - L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) и Proteolipid Protein 1 (PLP1), са първите гени идентифицирани при НСП, чиито мутации могат да доведат до изява на комплициран фенотип. Мутациите в PLP1 могат да предизвикат и изява на чист фенотип (Jouet и сътр., 1994; Saugier-Verbeг и сътр., 1994).

L1CAM генът кодира трансмембранен гликопротеин, който медира клетъчната адхезия и невритния растеж. Той се локализира върху дългото рамо на X-хромозомата в позиция 28 (фигура 1; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

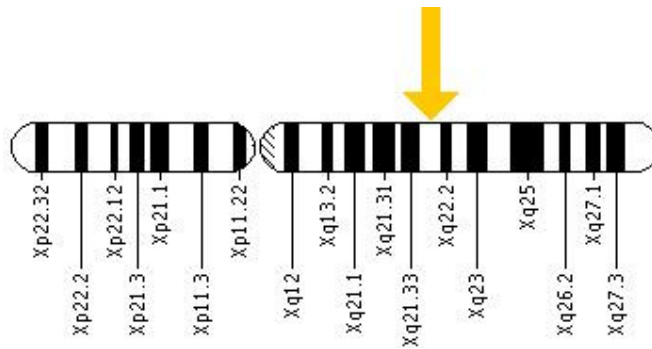
Локализация на L1CAM гена върху X-хромозомата  
Фигура 1



Невропатологичните изследвания навеждат на предположението, че тази молекула е необходима за нормалното развитие на кортикоспиналния тракт (Casari и Rugarli, 2001) и че стимулира невроналната миграция (Thelen и сътр., 2002). Счита се, че основният механизъм, по който мутациите в L1CAM оказват своето въздействие е нарушена клетъчна сигнализация.

PLP1 генът кодира един от основните компоненти на миелина. Локализира се върху дългото рамо на X-хромозомата в позиция 22 (фигура 2; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

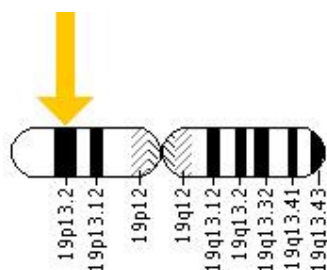
Локализация на PLP1 гена върху X-хромозомата  
 Фигура 2



Мутации в този ген водят до развитието и на болестта на Pelizaeus-Marzbacher (Saugier-Weber и сътр., 1994), която се характеризира със сигнификантна хипомиелинизация в ЦНС с намален брой зрели олигодендроцити. Така различните мутации в гена могат да доведат до развитие на болестта на Pelizaeus-Marzbacher или на НСП. Пълни делеции и дупликации са установени при тежки случаи на болестта на Pelizaeus-Marzbacher. Мутациите, водещи до развитието на НСП 2 формата са погрешносмислени и никога не се наблюдават при болестта на Pelizaeus-Marzbacher. Протеолипидният протеин има малка изоформа, наречена DM-20. Счита се, че двете изоформи имат съвсем леко различаващи се ефекти върху миелина. DM-20 формата изглежда е основно свързана с миелиновата матурация, докато PLP формата, която се експресира в по-късни фази, има отношение към изграждането на миелиновите ламели и поддръжката на миелина. И при НСП 2, и при болестта на Pelizaeus-Marzbacher е установено намаление на протеолипидния протеин, но само при болестта на Pelizaeus-Marzbacher има намаление на DM-20. Всички промени в протеолипидния протеин водят до нарушаване на неговата функция, но изглежда мутациите, които предизвикват НСП 2 имат по-малко увреждащ ефект върху миелиновата продукция в сравнение с мутациите, водещи до развитие на болестта на Pelizaeus-Marzbacher. Предполага се, че механизмът на въздействие на мутациите за развитие на НСП 2 формата е прекъснато аксон-глиално взаимодействие.

Мутациите в PNPLA6 (Невронтоксична естераза, НТЕ) гена водят до изява на автозомно-рецесивната форма НСП 39. PNPLA6 генът се локализира върху късото рамо на 19 хромозома в позиция 19 (фигура 3; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

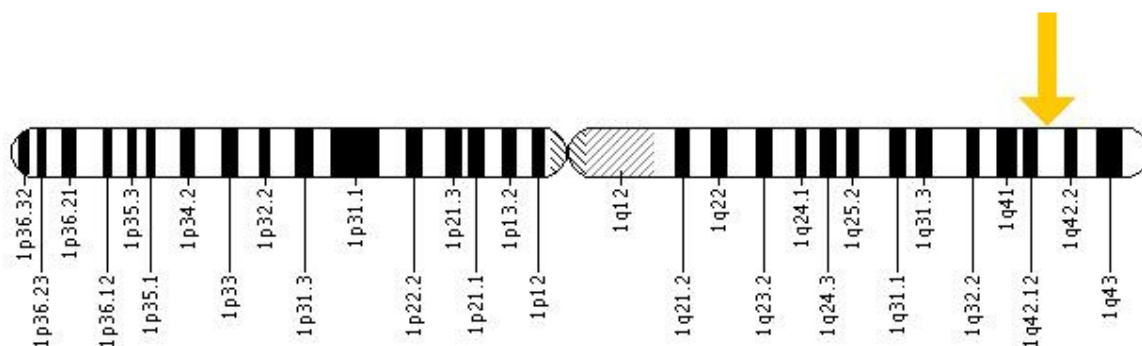
Локализация на PNPLA6 гена върху хромозома 19  
 Фигура 3



Невронтоксичната естераза е гликопротеин. Има 41% идентичност в аминокиселинната последователност с *Drosophila* “Swiss Cheese” протеин, който е ангажиран в регулиране на взаимодействието между невроните и глията в развиващия се мозък. Модифицирането на НТЕ от определени фосфоорганични естери след няколко дни води до дегенерация на дългите аксони в гръбначния мозък и полиневропатия.

Мутациите в GJC2 гена са отговорни за развитието на НСП 44 форма на заболяването. Генът се локализира върху дългото рамо на хромозома 1 в позиция 42.13 (фигура 4; [Genetics Home Reference](#), US National Library of Medicine).

Локализация на GJC2 гена върху хромозома 1  
Фигура 4



GJC2 протеинът се състои от 436 аминокиселини и принадлежи към семейството на Gap junction протеините. От своя страна gap junction протеините са представители на голямото семейство на хомоложните конексини. GJC2 протеинът се експресира в олигодендроцитите на приматите и регулацията на неговата експресия е паралелна с тази на останалите миелинови протеини. Състои се от 4 трансмембрани, 2 екстрацелуларни и 3 цитоплазмени домена. Освен НСП 44, мутациите в GJC2 гена са отговорни и за развитието на хипомиелинизираща левкодистрофия тип 2 и на херeditарна лимфедема тип 1С. Хипомиелинизиращата левкодистрофия тип 2 се характеризира с нарушено моторно развитие, церебеларна атаксия, нистагъм, дизартрия, хореоатетозни движения и спастична парапареза. При херeditарната лимфедема тип 1С, която е хронично инвалидиращо заболяване, се наблюдават отоци в крайниците, поради нарушен лимфен ток.

Другата голяма група генни мутации осъществява своите ефекти чрез нарушения в *микротубулния транспорт, ендозомния пренос и енергийния метаболизъм*.

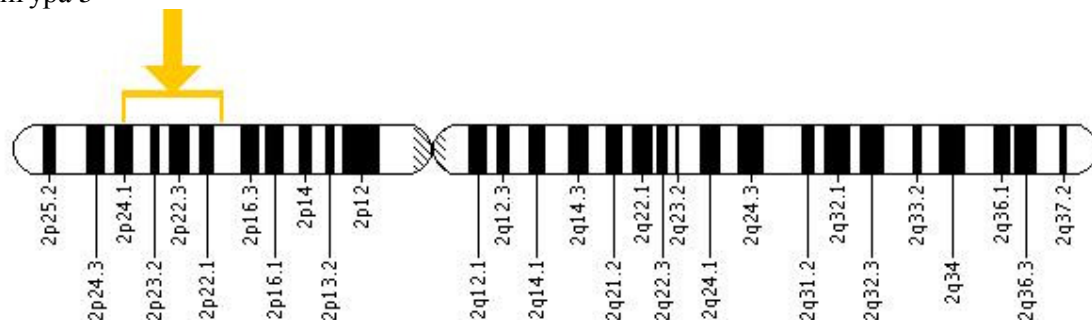
От особен интерес е фактът, че аксоналната дегенерация е максимално изязвена в най-дългите проводни пътища. Поради голямата си дължина и високо поляризирана архитектура те са силно зависими от прецизно функционираща транспортна система, която да осигурява правилно разпределение на необходимите вещества между клетъчните компоненти. Към важните компоненти на клетките, към които различни транспортни протеини пренасят своя товар, се включват поляризираните микротубули, осъществяващи далечния транспорт, и актинът, извършващ близкия транспорт. В микротубулите се осъществява бърз и бавен аксонален транспорт. Бавният аксонален транспорт се извършва само в антероградна посока (към положителния полюс на

микротубулите). Бързият anterograden транспорт, осъществяван от кинезиновите моторни протеини, се използва за пренасяне на везикули и мембранозни органели като митохондриите. Бързият retrograden транспорт (към отрицателния полюс на микротубулите) се извършва от динеиновите моторни протеини и доставя ендозомите и други органели.

Смущения в *микротубулния транспорт* се предполагат при две основни автозомно-доминантни форми на НСП, а именно свързаните с мутации в спастиновия ген и в KIF5A. Трябва да бъде отбелязано, че като цяло мутациите в спастина, атластина и REEP1 гена предизвикват над 50 % от случаите с автозомно-доминантна НСП (McCorquodale Ds III, 2011, Durr и сътр., 2008; Beetz и сътр., 2008; Schule и сътр., 2008, Alvarez и сътр., 2010).

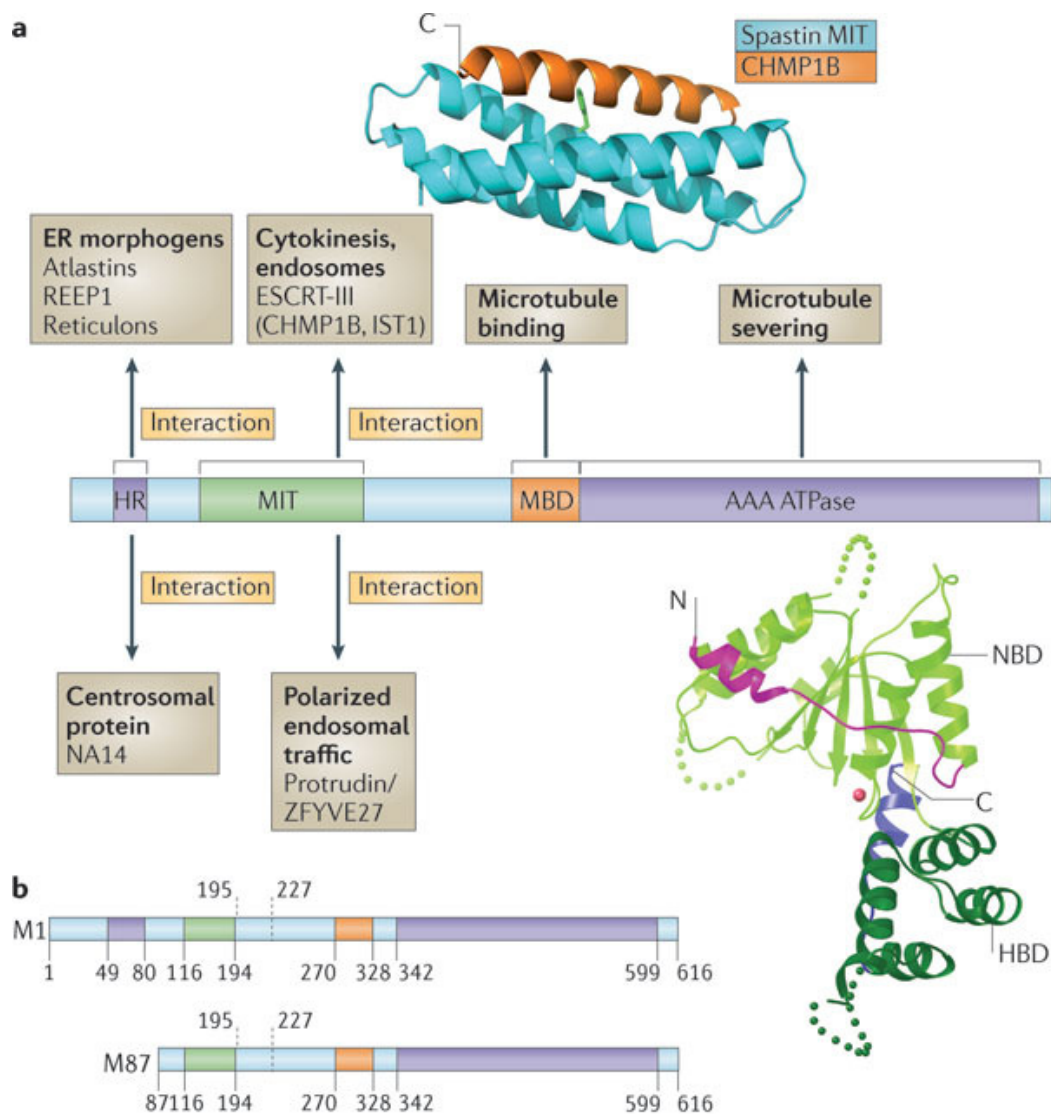
НСП 4 генът кодира белтък, наречен спастин и мутациите му са отговорни за възникването на най-често срещаната автозомно-доминантна форма на заболяването. Генът се локализира върху късото рамо на хромозома 2 между позиции 24 и 21 (фигура 5; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на спастиновия ген върху хромозома 2  
Фигура 5



На мутации в спастиновия ген се дължат приблизително 40% от фамилените и 6-15% от спорадичните случаи с НСП. Спастинът е изграден от 616 аминокиселини и има четири изоформи. Тези четири изоформи са: M1 спастин (изоформа 1) изграден от 616 аминокиселини; сплайс вариант, при който липсват 32 аминокиселини, кодирани от четвърти екзон (изоформа 2); M87 спастин (изоформа 3), при която липсват първите 86 аминокиселини, и изоформа 4, която е комбинация от варианти 2 и 3. Главните изоформи на белтъка са две - M1 и M87 (фигура 6; Blackstone, 2011).

Фигура 6



Nature Reviews | **Neuroscience**

**Фиг. 6.** Спастин – структура и домени. **a** – хидрофобният регион (HR) вероятно образува интермембранна фуркетна бримка. Доменът взаимодействащ с микротубулулите (MIT) образува структура от три спирали, които се свързват със спиралите в ендозомалния сортиращ комплекс, отнасящ се към ESCRT-III протеините. Доменът MBD, който се свързва с микротубулулите е нужен на спастина, за да се свърже с микротубулулите и срязването им. AAA (ATФази, свързани с

разнообразни клетъчни активности) доменът има ензимна активност, която е нужна за разкъсването на микротубулите. АТФазният домен придава ензимната активност на спастина и е необходим за срязването на микротубулите. Регионите със свързващи сайтове, които са с известни свързващи се белтъци са посочени. Структурата взаимодействие на М1Т и СНМР 1В са показани, както и структурата на ААА домена при *Drosophila*. Амино- (N) и карбокси-(C) терминирани спирали са дадени в розово и синьо; NBD – нуклеотид-свързващ домен; HBD – домен, свързващ се със спиралния остатък; **b** – Структура на домените на изоформи М1 и М87 на спастина и аминокиселинния номер. Позицията в екзон 4 за алтернативен сплайсинг е показана чрез тирета. (по Blackstone и сътр., Neuroscience 2011)

До момента са установени повече от 130 различни мутации в спастиновия ген. Спастинът се експресира повсеместно в организма. Открива се в невроните на главния мозък и в предноголовите клетки, но не и в глията. Спастинът се разполага, както в ядрото, така и в цитоплазмата на клетките. В пирамидните клетки се открива перинуклеарно и в цитоплазмата. При останалите нервни клетки и в дялящите се клетки се открива основно в ядрото. От това следва, че повечето клетки в човешкия организъм страдат от нарушения в микротубулния транспорт, но обективно не показват данни за дисфункция. Изследването на привидно нормални скелетни мускули е показало изненадващи резултати. На практика в тях се открива същото драматично засягане на микротубулните транспортни пътища, но те успяват да се съхранят без видими белези на смутена функция или клетъчна загуба. Това навежда на предположението, че мотоневроните са особено чувствителни към микротубулни дефекти, като тази концепция важи и за повечето известни мотоневронни болести, дължащи се на мутация на протеините, участващи в микротубулния транспорт. Измененията засягат само дългите проводници в ЦНС, тъй като те са най-зависими от правилното функциониране на транспортните системи.

Преобладаващата част от мутациите в спастиновия ген са безсмислени и мутации с изместване рамката на четене. Те представляват около 42% от мутациите в гена. На сплайс-сайт мутациите се падат 29%. Около 29% представляват и погрешно-смыслеите мутации (McDermott, 2006).

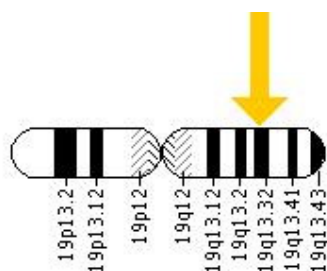
Различните типове НСП 4 генни мутации може да упражняват своя патогенен ефект по два различни молекулярни механизма – хаплонедостатъчност или доминантно негативен ефект. Безсмыслеите мутации, мутациите с изместване рамката на четене, делециите и част от погрешно-смыслеите мутации водят до липса на експресия на мутантния алел и загуба на функцията на му. Друга част от погрешно-смыслеите мутации водят до експресия на мутантен белтък. Мутациите в ААА домена на белтъците от семейството могат да имат два типа изява – в първия случай не позволяват свързването на белтъка с микротубулите, което води до натрупване в цитозола – белтъкът е нефункционален. Вторият вариант е свързан с нарушаване на АТФазната активност на белтъка - води до загуба на функция – белтъкът може да се свърже с микротубулите, но не може да протече последващото срязване. Подобно взаимодействие води до промяна във вътреклетъчния транспорт – например при митохондриите и пероксизомите. Нарушаването на този транспорт води до дегенерация на кортикоспиналните аксони (Slowska и сътр., 2010).

Счита се, че някои полиморфизми в гена за спастин могат да модифицират НСП фенотипа, в комбинация с патогенен вариант. Например при пациенти, които имат патогенна мутация в единия алел на спастиновия ген и някой от двата полиморфизма с.131С>Т или с.134С>А в другия, има по-ранно начало на заболяването (Svenson и сътр., 2004; McDermott и сътр., 2006; Dürr и сътр., 2003; Dürr и сътр., 2009). McDermott

посочва през 2006 г., че наличието на S44L полиморфизъм в комбинация със спастинова мутация води до по-тежък фенотип и значимо по-млада възраст на първите прояви на заболяването.

През 2011 г. за първи път е доказано, че мутациите в ретикулоните (РТН2), представители на прототипното семейство на морфогените на ендоплазмения ретикулум, са причина за изява на автозомно-доминантната форма НСП 12. РТН2 генът се локализира върху дългото рамо на 19 хромозома в позиция 13.32 (фигура 7; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на РТН2 гена върху хромозома 19  
Фигура 7



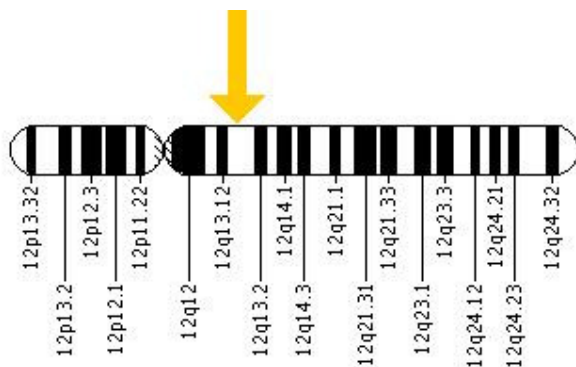
Ретикулоните са необходими за правилното изграждане на тубуларния ендоплазмен ретикулум и вероятно играят роля в интрацелуларния везикулен транспорт. Мутации водят до хаплоинсуфициентност, която е вероятният молекулен механизъм, лежащ в основата аксоналната патология.

Ендоплазменият ретикулум (ЕР) е непрекъснатата мембранна система, състояща се от проксимални листови и периферни тубули. Протеините от 2 класа – ретикулоните и REEP са фундаментални за формирането им. Ретикулоните съдържат ретикулон хомоложен домен, състоящ се от две хидрофобни последователности, разделени от една хидрофилна. Счита се, че всяка хидрофобна част се захваща за мембраните на ЕР като фиба. За подобни примков домени се счита, че са отговорни за формирането на мембранните извитости. Тези протеини са от критично значение за продуцирането и стабилизирането на мембранните извитости, откривани в тубулите и в краищата на листовите на ЕР. Ретикулоните и REEP са необходими за генерирането на тубуларния ЕР. В този процес участва и атластин. Една изоформа на спастина се локализира в ЕР и съдържа примков домен. REEP1 и атластин1 взаимодействат с тази изоформа на спастина. Експресията на АТФ-аза дефектна версия на тази изоформа, която е негодна да разделя микротубулите, води до неправилно формиране на ЕР, разкривайки че спастин служи и като морфоген на ЕР. Обобщено РТН2 участват в мрежа от взаимодействия с НСП протеините, включени в оформянето на ендоплазмения ретикулум. Откриването на мутации в РТН2 гена показва, че абнормната морфогенеза на ендоплазмения ретикулум е потенциален патологичен механизъм за развитие на НСП.

Kinesin heavy chain (KIF5A) белтъка, който не съдържа MIT домен, представлява част от хетеротетрамерен протеинов моторен комплекс, който участва в интрацелуларния транспорт на органелите и макромолекулите по микротубулите в anterogradna посока (Goldstein и Young, 2000). KIF5A генът се локализира върху дългото рамо на 12 хромозома в позиция 13.13 (фигура 8; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

## Локализация на KIF5A гена върху хромозома 12

Фигура 8

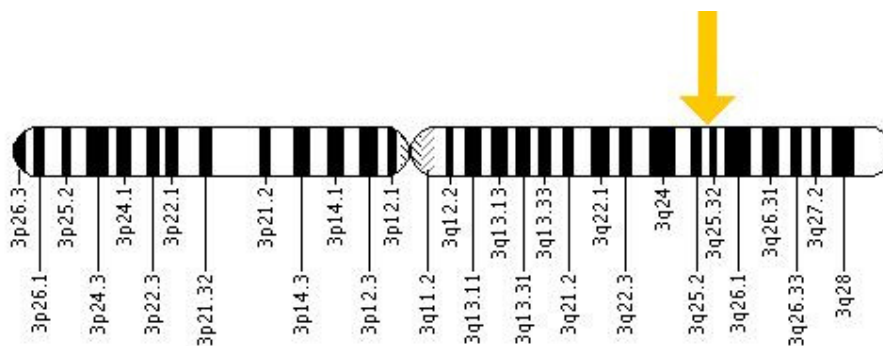


До момента е установена една мутация в KIF5A гена, свързана с локус НСП 10. Тя се локализира в моторния домен на молекулата, идентифициран при биохимичните изследвания като критичен за моторните функции на кинезиновите протеини. Водещи до функционални нарушения мутации в KIF гените, свързани с неврологични заболявания, са установени при много видове. При хора мутациите в KIF1B $\beta$  водят до развитие на болестта на Charcot-Marie-Tooth тип 2A. Така изучаването на кинезиновите мутации ясно потвърждава ролята на дефектния микротубулен транспорт, водещ до аксонална дегенерация, както в периферната, така и в централната НС и още веднъж изтъква необходимостта от интактни транспортни системи в дългите проводни пътища.

Мутациите в SLC33A1 гена (Solute Carrier Family 33, Member1; Ацетил-КоА Транспортър) водят до изява на автозомно-доминантната НСП 42 и конгенитална катаракта, хипакузис, невродегенерация синдром (ККХНС). Генът се разполага върху дългото рамо на хромозома 3 в позиция 25.31 (фигура 9; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

## Локализация на SLC33A1 гена върху хромозома 3

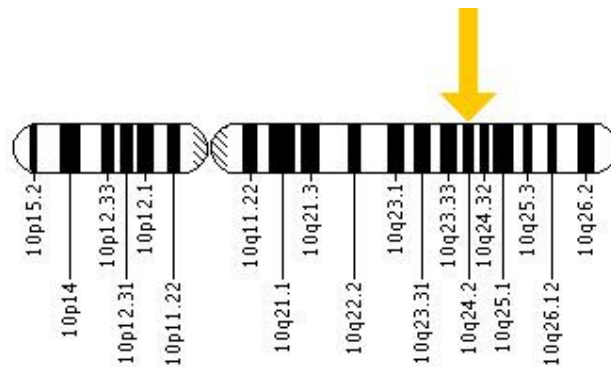
Фигура 9



Генът кодира белтък, локализиращ се в цитоплазмата, който функционира като ацетил-КоА транспортер, ангажиран в O-ацетилирането на ганглиозидите.

ZFYVE27 (Zinc Finger FYVE Domain Containing Protein 27) генът кодира белтък, известен като протрудин. Генът се локализира върху дългото рамо на хромозома 10 в позиция 24.2 (фигура 10; [Genetics Home Reference](#), US National Library of Medicine).

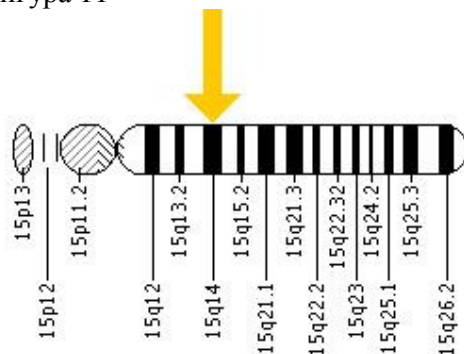
Локализация на ZFYVE27 гена върху хромозома 10  
Фигура 10



Той е идентифициран първоначално като потенциален партньор на спастина. Впоследствие посоченото взаимодействие е потвърдено. Спастинът взаимодейства с протрудина чрез N-терминалния си домен, който се състои от MIT (Взаимодействащ с микротубулите и транспортиращ) мотив. Счита се, че функцията на протрудина е свързана с опосредстване на мембрания транспорт при формиране на невритите.

Мутациите в спатаксиновия ген (НСП 11) са най-честата причина за развитие на асоциирана с хипоплазия на корпус калозум форма на заболяването. Генът се разполага върху дългото рамо на хромозома 15 в позиция 14 (фигура 11; [Genetics Home Reference](#), US National Library of Medicine).

Локализация на спатаксиновия ген върху хромозома 15  
Фигура 11



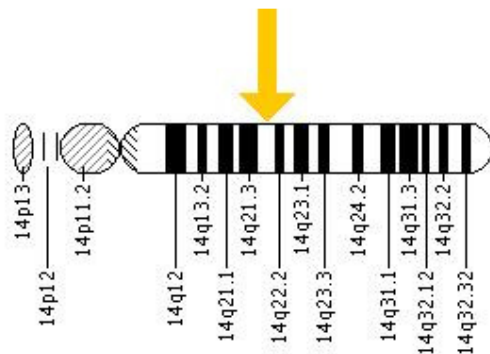
В спатаксиновия ген са открити над 65 мутации, които предизвикват НСП. Повечето от тези мутации променят структурата на спатаксиновия протеин. Въпреки че ролята на спатаксин остава ненапълно изяснена, експерименталните данни показват, че

той се експресира във всички тъкани и е високо консервативен сред видовете. Това подсказва, че е натоварен с осъществяването на основна биологична функция. Вероятното наличие на поне един трансмембранен домен говори, че спатаксин може би функционира като рецептор или транспортер. Предполага се, че функцията му е свързана с контрол върху активността на генната експресия или играе роля в транспортирането на протеини. Вероятно спатаксинът е ангажиран и с поддържане на аксоните.

Нарушен *ендозомен пренос* се установява при други три форми, свързани с мутации в атластин, спартин и маспардин.

Автозомно-доминантната форма на НСП, свързана с хромозома 14q, НСП 3А локус, представлява приблизително 10% от доминантно унаследяваните случаи на НСП. Генът се локализира върху дългото рамо на хромозома 14 в позиция 22.1 (фигура 12; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на атластиновия ген върху хромозома 14  
Фигура 12



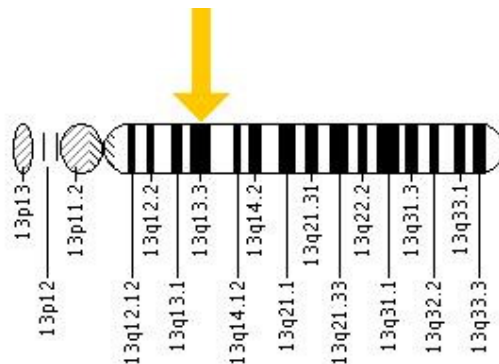
НСП 3А формата е втората по честота сред доминантно унаследяваните. НСП 3А генът кодира белтък, наречен атластин. Атластинът се открива в ендоплазмения ретикулум и апарата на Голджи, които са свързани с преноса на протеини и клетъчни компоненти вътре в клетката. Атластинът представлява трансмембранен белтък, който взаимодейства с други белтъци, модифициращи мембраната и микротубулите. Показва значителна хомоложност с някои ГТФ-ази, особено гванилад свързващия протеин 1. Последният принадлежи на динаминово семейство протеини, чиито функции са свързани с активността на много невротрофични фактори и процесите на бързо и ефективно “рециклиране” на синаптичните везикули. Те се свързват с актина и микротубулите и участват в поддръжката на цитоскелета. Структурната хомоложност на атластина с гванилад свързващия протеин 1 дава възможност да се предположи, че процесите на аксонална дегенерация при тази форма на НСП може би се опосредстват от дефектна преработка на синаптичните везикули, смутена невротрансмисия и променена активация от определени невротрофични фактори.

В човешкия организъм атластинът се експресира повсеместно. Той има три изоформи – атластин 1, атластин 2 и атластин 3. Атластин 1 взаимодейства с М1 изоформата на спастин. Мутациите в атластин 1 предизвикват доминантно негативен ефект и нарушават образуването на тубуларния ендоплазмен ретикулум и нарастването на аксона (Blackstone и сътр., 2011). До момента са установени над 30 мутации,

свързани със замяна на аминокиселини в структурата на атластина, които водят до АД форми с първа изява на симптомите в ранното детство.

Спартиновите мутации водят до изявата на НСП, асоциирана с дистална мускулна слабост (НСП 20, Синдром на Тройер). Този ген е наречен спартин (спастиносвързан автозомно-рецесивен Тройер протеин) поради наличието на терминална аминокиселинна зона, идентична с тази на спастина, чиито мутации водят до изява на НСП 4. Генът се разполага върху хромозома 13 в позиция 13.3 (фигура 13; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

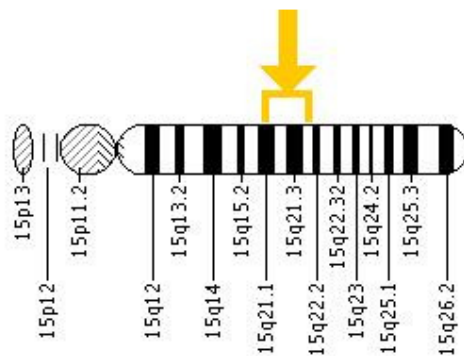
Локализация на спартиновия ген върху хромозома 13  
Фигура 13



Спартинът е хомоложен на протеините, ангажирани с ендозомната морфология и мембрания транспорт. Счита се, че участва в процесите на пренос на материали от повърхността на клетката към вътрешността ѝ (ендоцитоза). Откриването му потвърждава схващането, че биохимичната роля на някои протеини, продукт на мутирани гени при НСП, вероятно е свързана. Той е широко разпространен сред телесните тъкани, включително в мозъка. До момента е установена само една мутация (делеция) при болните със синдром на Тройер. Тя води до продукцията на абнормно скъсен, нефункциониращ протеин.

Мутациите в маспардин водят до клинична изява на НСП 21 (Маст синдром), представляваща комплицирана с деменция форма на заболяването. Генът е локализиран върху дългото рамо на хромозома 15 между позиции 21 и 22 (фигура 14; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на маспардиновия ген върху хромозома 15  
Фигура 14

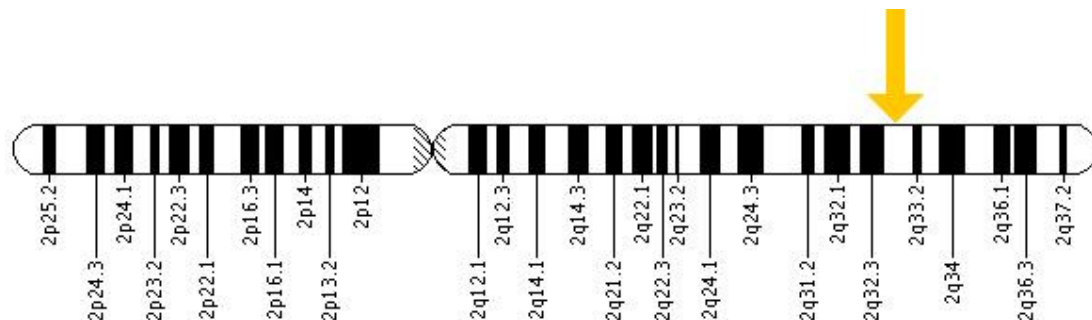


Маспардинът се свързва с С-терминалния аминокиселинен участък на CD4 клетките, свързани с подтискане на Т-клетъчната активация и вероятно играе роля като негативен регулиращ фактор в CD4 зависимата Т-клетъчна активация. До момента в този ген е установена една мутация. Протеинът се локализира в ендозомните структури на апарата на Голджи, което предполага и вероятната му ангажираност с везикуларно медиран транспорт.

Механизмът на възникване на аксоналната дегенерация се свързва с нарушен *енергиен метаболизъм* при формите, свързани с НСП 13, НСП 7 и най-вероятно при НСП 31 локуси. Тези форми са известни като шаперонинопатии.

Мутацията в митохондриалния протеин Heat shock protein 60 (шаперонин 60) предизвиква чиста форма на АД НСП, свързана с локус НСП 13. Генът е разположен върху късото рамо на хромозома 2 в позиция 33.1 (фигура 15; [Genetics Home Reference, US National Library of Medecine](#)).

Локализация на HSP60 гена върху хромозома 2  
Фигура 15

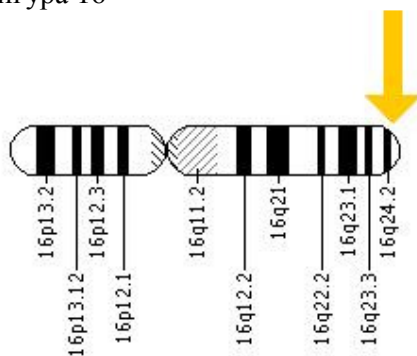


Той е митохондриален шаперонин, който структурно не е свързан с параплегина. Функцията му е свързана с участие в правилното нагъване на протеините в митохондриите. Доминантното унаследяване при тази форма може да е резултат от хаплоинсуфициентност, дължаща се на намаляване на общата шаперонинова активност. Поради откриването на мутации в гените, кодиращи шаперонините и тяхната роля като модулатори на фенотипа, все повече се разширява диапазона на невродегенеративните заболявания, при които се установява ключовата им роля, включително AP спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay и АЛС, имаща някои общи черти с НСП. Мутациите в Heat shock protein 60 са отговорни и за възникването на хипомиелинизираща левкодистрофия тип 4, наричана още митохондриална HSP60 шаперонинопатия.

НСП 7 генът кодира протеин, наречен парапегин. Това е първият описан рецесивен ген от De Michele през 1998 г. при Наследствените спастични парапарези. НСП 7 генът е съставен от 17 екзона и обхваща приблизително 52 kb.

Генът се разполага върху дългото рамо на 16 хромозома в позиция 24.3 (фигура 16; [Genetics Home Reference, US National Library of Medecine](#)).

Локализация на параплегиновия ген върху хромозома 16  
Фигура 16

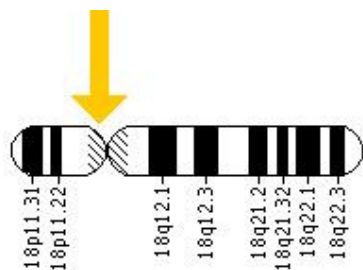


НСП 7 е една от най-честите автозомно-рецесивни форми на заболяването. Мутациите в НСП 7 гена водят до разгръщането на чисти или комплицирани фенотипи (Brugman и сътр., 2008). Най-чести комплициращи симптоми са церебеларната атаксия, ангажирането на оптичния нерв и полиневропатията (Casari и Marconi, 2010). Параплегиновият протеин се състои от 795 аминокиселини. Параплегинът е митохондриална металопротеаза, принадлежаща към AAA семейството (АТФази, свързани с разнообразни клетъчни активности) и се разполага на вътрешната митохондриална мембрана (Casari и сътр., 1998), формирайки комплекс с високо хомоложния AFG3L2 протеин (Atorino и сътр., 2003). Този комплекс играе важна роля в различни митохондриални процеси, включително контрол върху качеството на митохондриалния протеин, дислоциране на белтъка, ензимни процеси, рибозомна организация, протеинова синтеза и митохондриални взаимодействия. До момента в параплегиновия ген са установени над 10 различни мутации, предизвикващи НСП 7 форма. Повечето от параплегиновите мутации водят до единични аминокиселинни замени в структурата на белтъка, които възпрепятстват организирането му с останалите протеини в митохондриите за формиране на м-AAA-протеаза. Образуването на нефункционална м-AAA-протеаза нарушава митохондриалните функции и нервноклетъчната сигнализация, предизвиквайки изява на основните симптоми при НСП 7.

Комплицираните фенотипи на НСП 7 показват тенденция за известно припокриване с генетично близки заболявания като спиноцеребеларна атаксия тип 28 (СЦА28, предизвикана от мутации в AFG3L2) и оптична атрофия тип 1 (Di Bella и сътр., 2010; Yu-Wai-Man и сътр., 2010). Сходството във фенотипния спектър, предизвикан от мутации в AFG3L2 гена и НСП 7 гена подсказва идеята, че вероятно при СЦА28 определено влияние имат и абнормните нива на параплегина. Възможно е в малкия мозък това влияние да се отразява върху функциите на комплекса АТФ-аза, свързана с разнообразни клетъчни активности-протеаза, формирана от двамата участници в този биологичен тандем (Van Gassen и сътр., 2012).

Напоследък става ясно, че мутация в AFG3L2 гена в испанско семейство е отговорна и за развитието на AP спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay тип 5 (Pierson и сътр., 2011). AFG3L2 генът се разполага върху късото рамо на 18 хромозома (фигура 17; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)). Генът се разглежда като кандидат-причинител на други форми на НСП.

Локализация на AFG3L2 гена върху хромозома 18  
Фигура 17

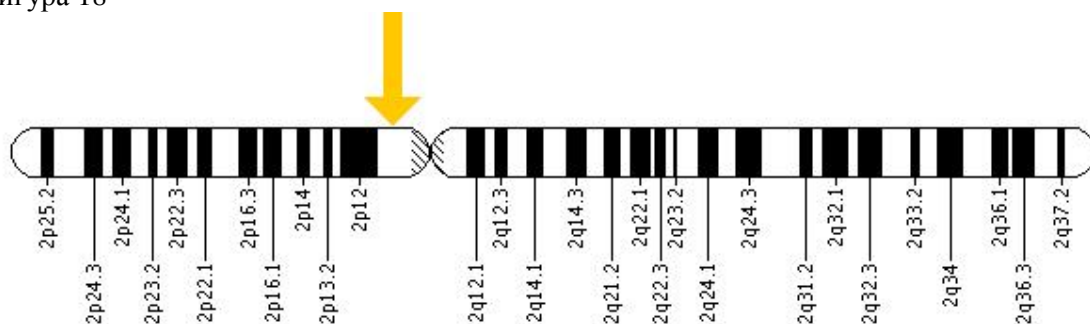


Мутантният генен продукт при Оптична атрофия тип 1 е известен като OPA1. Определени редки погрешносмислени мутации в НСП 7 гена в хомозиготно състояние водят основно до възникване на оптична атрофия. В този случай за разгръщане на припокриващите се фенотпи също се предполага взаимодействие между мутиралния вариант на параплегина и OPA1.

В съответствие с ролята на параплегина в митохондриалните функции, мускулните биопсии при пациенти с параплегинови мутации показват белези, типични за митохондриалните заболявания. Откриват се парцаливи червени влакна, интензивни сукцинат-дехидрогеназа оцветяващи се зони и цитохром оксидаза негативни влакна. Нещо повече степента на митохондриалните абнормности корелира с тежестта на заболяването. Взети заедно тези данни навеждат на мисълта, че в основата на тази форма лежат смутени митохондриални механизми. Електронната микроскопия при животински модели показва, че дълго преди да настъпи дегенерацията на аксоните, те се изпълват с абнормни митохондрии, което навежда на предположението, че митохондриалната дисфункция стартира процеса на невродегенерация чрез нарушаване на аксоналния транспорт.

Мутациите в REEP1 гена предизвикват изява на НСП 31 форма на НСП, която се асоциира с чист фенотип. На мутации в REEP1 гена се дължи и херeditарна дистална моторна невропатия тип 5B. Генът се локализира върху късото рамо на 2 хромозома в позиция 11.2 (фигура 18; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на REEP1 гена върху хромозома 2  
Фигура 18



REEP1 е митохондриален протеин, който опосредства експресията на одорантните рецептори на клетъчната повърхност. Транспортът на G протеиновата двойка рецептори до повърхностната мембрана на клетката е критичен за разпознаването рецептор-лиганд. При бозайници, когато тези одорантни рецептори се експресират в хетерозиготно състояние, са зле представени на клетъчната повърхност.

При търсенето на гени, индуциращи експресията на клетъчната повърхност на одорантни рецептори са идентифицирани човешкият и миши REEP1 гени. REEP1 протеинът е необходим за нормалното функциониране, оформяне и ремоделиране на ендоплазмения ретикулум. Той свързва тубулите на ендоплазмения ретикулум с цитоскелета.

Zuchner през 2006 г. установява, че мутации в REEP1 гена се откриват при 6.5% от неговите произволно избрани пациенти, което прави тази форма трета по честота сред всички форми на НСП.

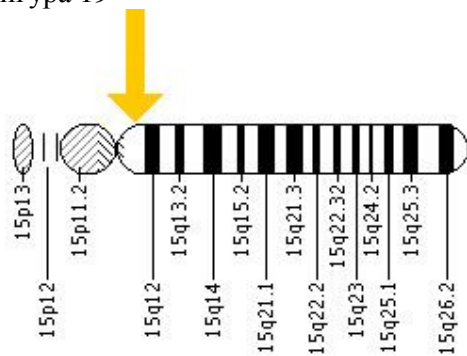
REEP1 се експресира широко и се локализира в митохондриите като откритието още веднъж потвърждава важноста на митохондриалните функции при невродегенеративните заболявания.

Той е част е от семейството на REEP протеините и чрез хидрофобния си домен взаимодейства с протеините спастин и атластин 1.

По не напълно изяснен механизъм, проявяват своите ефекти мутациите в два други гена: NIPA1 и BSCL2.

NIPA1 (невронален мембранен протеин с неизяснена функция) генните мутации водят до развитието на автосомно-доминантна НСП, свързана с хромозома 15q. Генът се разполага върху дългото рамо на хромозома 15 в позиция 11.2 (фигура 19; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)). Генът кодира магнезиев транспортер, който се асоциира с ранните ендозоми.

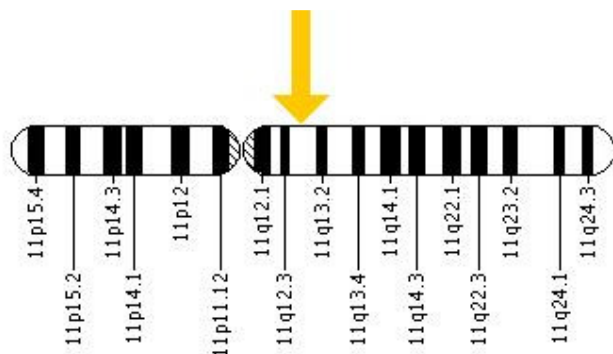
Локализация на NIPA1 гена върху хромозома 15  
Фигура 19



В исторически аспект Chaï идентифицира през 2003 г. гените от Прадер-Вили/Ангелман (NIPA) локус като възможни кандидати за мутация, водеща до тази форма на НСП. Rainer през 2003 г. открива специфичната за формата мутация в нов ген, който е наречен NIPA1. НСП 6 дебютира в юношеството или в зряла възраст, прогресира бавно и е с чист фенотип. NIPA1 се експресира широко в ЦНС. Наличието на 9 алтернативни хидрофилно-хидрофобни домена предполага, че кодира мембранен протеин. Протеинът може би играе роля в процесите на развитие и поддръжка в нервната система. Тази характеристика прави NIPA1 уникален сред НСП гените. Изглежда, че мутациите в гена упражняват доминантно негативен ефект. Това предположение се базира на факта, че пациенти, при които напълно липсва единият NIPA1 ген, т.е. такива които имат делеция в тази зона на хромозома 15q, развиват алелните синдром на Прадер-Вили и синдром на Ангелман, но не и НСП. Последният факт демонстрира, че 50% дефицит на NIPA1 протеин не е причина за развитие на НСП.

BSCL2 генът кодира белтък, наречен сеипин, който се локализира в мембраните на ендоплазматичния ретикулум. Генът се намира върху дългото рамо на 11 хромозома в позиция 13 (фигура 20; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

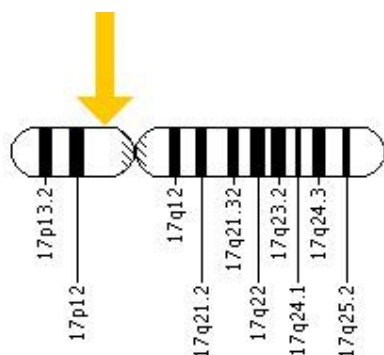
Локализация на BSCL2 гена върху хромозома 11  
Фигура 20



Експресира се в ЦНС и мастната тъкан. В този факт се крие и обяснението, че мутациите в него са открити първоначално при болни с конгенитална генерализирана липодистрофия. Механизмът, по който мутациите в гена водят до развитие на Силвър синдром, за момента не е установен. Мутациите в BSCL2 гена са отговорни и за развитието на херeditарна моторна и сетивна полиневропатия тип 2 и на дистална херeditална моторна невропатия тип V.

ALDH3A2 генът е член на семейството на алдехид дехидрогеназа гените. Този ген кодира ензим наречен мастна алдехид дехидрогеназа. Генът се разполага върху късото рамо на 17 хромозома в позиция 11.2 (фигура 21; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на ALDH3A2 гена върху хромозома 17  
Фигура 21

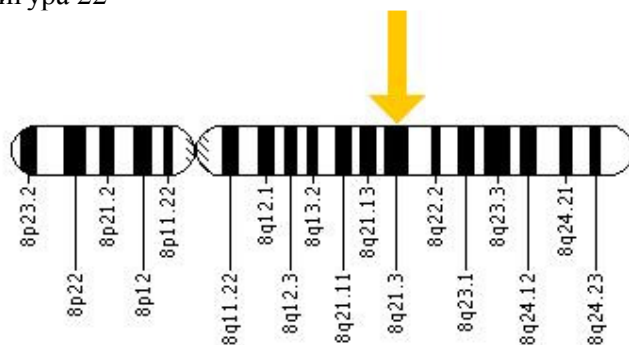


Установени са повече от 80 мутации в гена, които предизвикват автозомно-рецесивният синдром на Съогрен-Ларсън. При него се открива дефицит на НАД+ оксиредуктаза, ензим, който катализира оксидацията на хексадеканола до мастни

киселини. Той е комплексен ензим, който се състои от 2 отделни протеина, които последователно катализират оксидацията от мастен алкохол до алдеhid и след това до мастна киселина. Проведени са изследвания за установяване дали при синдрома е нарушен първият етап от процеса – мастната алкохол дехидрогеназа (МАДХ) или респективно вторият етап – мастната алдеhid дехидрогеназа (МАЛДХ). През 1991 г. е установено, че от селективен дефицит страда МАЛДХ, а МАДХ е нормална.

Мутациите в CYP7B1 (Цитохром P450, Семейство 7, Подсемеjство В, Полипептид 1) гена водят до развитие на аутозомно-рецесивната НСП 5А форма на НСП. Генът съдържа 6 екзона. Позицията на 5-те интрона е аналогична на CYP7A1. Тесните връзки между двата гена и общите им екзонно-интронни структури предполагат, че са възникнали на базата на древно дупликационнo явление. Генът е разположен върху дългото рамо на хромозома 8 в позиция 21.3 (фигура 22; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

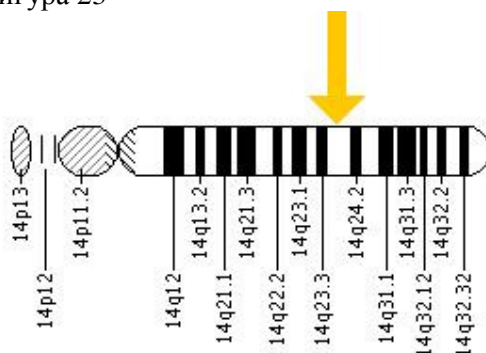
Локализация на CYP7B1 гена върху хромозома 8  
Фигура 22



Генът кодира ензим, принадлежащ към семейството на цитохром P450. Те са монооксигенази, катализиращи редица реакции, свързани с лекарствения метаболизъм и синтезата на холестерол, стероиди и други липиди. CYP7B1 протеинът играе роля в първичния метаболитен път на модифициране на невростероидите, което демонстрира значимостта на смутения холестеролов метаболизъм в патогенезата на мотоневронните дегенеративни заболявания.

ZFYVE26 генът кодира белтъка спастицин. Мутациите му водят до изява на НСП 15. Генът е разположен върху дългото рамо на хромозома 14 в позиция 24.1 (фигура 23; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

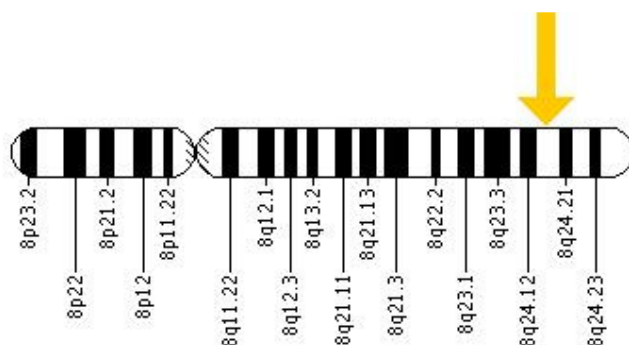
Локализация на ZFYVE26 гена върху хромозома 14  
Фигура 23



Експресира се във всички тъкани, най-вече в адреналните жлези, костния мозък, главния мозък и феталния мозък, простата, скелетни мускули и тимус. Имунореципитационните анализи показват, че ZFYVE26 съществува в ядрен протеинов комплекс, включващ KIAA0415 и SPG11 (Slabichki и сътр., 2010).

Генът KIAA0196 кодира белтъка щрюмпелин. Той се разполага върху дългото рамо на хромозома 8 в позиция 24.13 (фигура 24; [Genetics Home Reference, US National Library of Medicine](#)).

Локализация на KIAA0196 гена върху хромозома 8  
Фигура 24



Мутациите му водят до развитие на автозомно-доминантната НСП 8, която е с чист фенотип. Точната функция на белтъкът щрюмпелин е неизяснена, но се предполага, че участва във взаимодействия с цитоскелета и вероятно има свързваща роля по отношение на други протеини. До момента са установени 8 мутации, които предизвикват изявата на НСП 8. Белтъкът се експресира във всички тъкани и клетъчни линии, най-вече в скелетните мускули. Хиперекспресия се наблюдава в клетъчни линии при простатен карцином. Съществува в ядрен протеинов комплекс съвместно с ZFYVE26 и спатаксин (Slabichki и сътр., 2010).

## I.5 ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

### I.5.1 ЧИСТИ ФОРМИ НА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА

Чистите форми на заболяването се характеризират със спастичност в долни крайници, слабост, проявена в различна степен, хиперрефлексия, екстензорни плантарни отговори и леко смутен вибрационен усет в дисталните части на долни крайници (Coutinho и сътр., 1999; Fink, 2006; Harding, 1983). Чистите форми допълнително могат да се разделят според възрастта на начало на заболяването. Формите с ранно начало (преди 35 годишна възраст; тип I) показват бавна и вариабилна еволюция. Формите с късно начало (след 35 годишна възраст; тип II) демонстрират по-бърза прогресия, обикновено с по-изразена мускулна слабост, тазоворезервоарни и сетивни смущения (Espinosa и Palau, 2009; Fink, 2006; McDermott и сътр., 2000). Изказано било и предложение 35 годишната възрастова граница да бъде намалена на 20 години, за да се избегне припокриването между тип I и тип II, но забележителните вариации във възрастта на началните симптоми вътре и между семействата, са показали, че този нозологичен критерий не е подходящ за подкласифициране. Възрастта при дебюта, темповете на прогресия и степента на инвалидизация показват различия не само между отделните генетични субтипове на НСП, но и между отделните индивиди в една фамилия, които са носители на еднаква мутация (Fink и Hedera, 1999). Това вероятно е индикация за въздействието на модифициращи гени и/или различна експозиция на фактори на средата.

Фактът, че над 25% от носителите на мутации са асимптомни демонстрира непълната пенетрантност на изявата на генетичния дефект. В повечето случаи заболяването започва с дискретни затруднения при ходене, дължащи се на спастично повишен мускулен тонус в долни крайници. Спастичността е основната клинична находка при неврологичното изследване. Тя е отговорна за характерната промяна в походката и ходенето на пръсти. Характерно е наличието на симетрия – спастичността и степента на засягане на долни крайници са еднакви. Все пак терминът “симетрично засягане” се отнася за степента на нормална, физиологична симетрия, която позволява разлики от порядъка на 25-35% в двете телесни половини. Често пациентите с чиста форма на НСП отбелязват, че единият крак е по-засегнат, но при неврологичното изследване се установява винаги двустранно ангажиране. Нарушенията в походката варират от леки, без функционални последствия, до тежка спастична параплегия и необходимост от използване на инвалидна количка.

С напредване на заболяването към постепенно прогресиращата долна спастична парапареза се добавят тазоворезервоарни смущения и намалени вибрационен и позиционен усет. Основен инвалидизиращ симптом е спастичността при само набелязана мускулна слабост в долни крайници. Слабостта, когато е налице е изявена основно в м. илиопсоас и м. тибалис антериор. Дисоциацията между изразената спастичност и само набелязаната мускулна слабост се демонстрира особено добре при пациенти, приковани на инвалидна количка, които при мануалното мускулно тестване демонстрират нормална мускулна сила (McDermott, 2000). Това наблюдение налага да се отчетат основните характеристики на спиналната и супраспиналната спастичност. Докато при първата спастичността се съпровожда с болестно оживяване на СНР и набелязана мускулна слабост, при втората спастичността и паретичните явления са приблизително еднакво проявени. Всичко това подкрепя схващането, че заболяването започва от поясния отдел на гръбначния мозък, обхващайки постепенно по-високи нива и достигайки до клетките на Betz в моторната кора и се обяснява с ретроградна дегенерация, дължаща се на спинална патология (Young, 1994).

Сетивни смущения се установяват при 10-65% от болните с чиста форма и са по-чести при по-голяма давност на заболяването. Обикновено се среща смутен вибрационен и позиционен усет в долни крайници. Тъй като скоростта на провеждане по периферните нерви е нормална, се предполага, че това по-скоро е резултат от аксонопатия, отколкото от перифернонервно засягане.

Тазоворезервоарните смущения се откриват при над 50% от болните (McDermott, 2000). Типични са честите, императивни позиви за уриниране, характерни за по-напредналите стадии на заболяването.

Описани са и сексуални дисфункции, но те не са свързани с драматично понижаване на репродуктивните възможности.

Засягането на горни крайници е нетипично и обикновено се изчерпва до лека хиперрефлексия.

Възможно е наличието на дискретна дисметрия, но по-изразени церебеларни белези не са типични.

Особено важна находка при изследването е нормалната функция на ЧМН и липсата на засягане на кортикобулбарния тракт.

Независимо от големия брой НСП локуси, идентифицирани до момента, единствената правеща впечатление клинична разлика между чистите форми, е средната възраст на изява на заболяването. Двигателните смущения при автозомно-доминантните некомплицирани форми, свързани с хромозоми 12 (НСП 10), 14 (НСП 3А) и 19 (НСП 12) започват на възраст преди 11 години.

Смущенията в походката при чистите автозомно-доминантни форми, свързани с хромозоми 2p (НСП 4), 2q (НСП 13), 8 (НСП 8) и 15 (НСП 6) са с начало след 20 годишна възраст. За отбелязване е все пак, че при различните чисти форми има значително припокриване на възможните възрасти на първоначална изява (Fink, 2001).

До скоро съществуваше схващането, че АД форми имат предимно чиста фенотипна изява и късно начало, докато АР показват тенденция за по-ранно начало и комплицирана клинична картина (Derienne и сътр., 2007; Espinos и Palau, 2009; Stevanin и сътр., 2008). Нарастващият брой проучвания през годините значително разшири клиничния спектър на различните подвидове на заболяването и показва, че различията между отделните генетични форми съвсем не са толкова рязко разграничени. Сега е известно, че НСП 4 и НСП 10 формите, освен с чиста могат да се представят и с комплицирана клинична картина (Goizet и сътр., 2009; Heinzlef и сътр., 1998; Mead и сътр., 2001; Nielsen и сътр., 2004; Ribai и сътр., 2008; Stevanin и сътр., 2008). От друга страна, за автозомно-рецесивната НСП 5 са характерни и чисти фенотипи (Goizet и сътр., 2009; Stevanin и сътр., 2008).

Критериите, предложени за диагностика на чистите форми са:

**ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ:**

Фамилност;  
Прогресивно смущение на походката;  
Спастичност в долни крайници;  
Хиперрефлексия в долни крайници;  
Екстензорни плантарни отговори

**ЧЕСТИ:**

Пареза в долни крайници;  
Тазоворезервоарни разстройства;  
Лека задностълбцова симптоматика;  
Пес кавус;  
Хиперрефлексия в горни крайници;  
Лека дисметрия;  
Загуба на Ахилевите рефлeksi

**РЕДКИ:**

Пареза в горни крайници;  
Дистална амиотрофия

**КРИТЕРИИ, НАЛАГАЩИ РЕВИЗИЯ НА ДИАГНОЗАТА:**

Пареза, по-изразена от спастичността;  
Доминираща атаксия;  
Доминираща амиотрофия;  
Доминиращо ангажиране на горни крайници;  
Периферна невропатия;  
Асиметрично засягане;  
Ретинална пигментация;  
Екстрапирамидни прояви

## 1.5.2 КОМПЛИЦИРАНИ ФОРМИ НА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА

При комплицираните форми на заболяването спастичната парапареза е само един от компонентите на един много по-разнообразен фенотип. Могат да бъдат наблюдавани редица неврологични и екстраневрологични симптоми и белези като ментална ретардация, ихтиоза, пигментна дегенерация на ретината, оптична атрофия, амиотрофия, екстрапирамидни белези, сензорна невропатия, церебеларна атаксия, дизартрия и епилепсия (Harding, 1983; Coutinho и сътр., 1999).

Асоциирани белези могат да бъдат епилепсията с прости и комплексни парциални пристъпи, миоклонични, генерализирани и абсансни пристъпи. Тя се среща при автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Дебюта на епилептичната симптоматика може да бъде преди или след появата на смутената походка. Често в засегнатите семейства се описва ментална ретардация и когнитивни смущения.

Няколко комплицирани форми се свързват с изразена амиотрофия, периферна невропатия и моторна невропатия. При повечето амиотрофията се локализира в дисталните части на горни и долни крайници или перонеалната мускулатура.

Амиотрофията е характерна черта за синдрома на Troyer (спастична квадрипареза, псевдобулбарна парализа, хореоатетоза и дистална амиотрофия) и на автозомно-рецесивната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (АРСАКС), наблюдавана при френско-канадски пациенти от североизточен Квебек (Proukakis и сътр., 2004). Клинично автозомно-рецесивната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay се характеризира със спастична атаксия, дизартрия, нистагъм, аксонална невропатия и хипермиелинизация на влакната на ретиналния нерв. Резултат е от мутация в белтък, наречен саксин. Амиотрофия на малките мускули на ръцете и значително по-рядко на стъпалата в съчетание със спастична парапареза се наблюдава и при синдрома на Silver. Синдромът се характеризира с голяма фенотипна вариабилност. Независимо, че най-отличителната черта е отслабването на малките мускули на ръцете, при някои индивиди може да има смущения в походката, деформации на стъпалата или да са асимптомни носители. Началото на заболяването е в детска възраст или през първите години на втора декада (Warner и сътр., 2004).

Амиотрофията е част от фенотипната изява и на синдрома на Kjellin, който представлява АР форма на НСП, проявена с амиотрофия, периферна невропатия и ментална ретардация.

Тези форми на НСП, протичащи със съчетание на спастична парапареза и мускулна атрофия, носят клинични прилики с моторната невронна болест, при която едновременно съществуват белези на засягане на централния и периферен двигателен неврон. Все още не е ясно дали това клинично сходство се дължи на загуба на предногови клетки. Доказателствата в полза на тази хипотеза биха показали, че тези комплицирани синдроми на НСП са всъщност част от по-широк спектър мотоневронни болести. От друга страна е възможно дисталната мускулна атрофия да представлява дистална моторна аксонопатия, която не е свързана със загуба на предногови клетки.

Като комплициращи фенотипни прояви са описани амблиопия и амавроза, дължащи се на оптична атрофия. Съществува известно фенотипно припокриване между комплицираните форми на НСП тип 7 и Оптичната атрофия тип 1. Погрешно смислените мутации в екзон 10 на параплегиновия ген предизвикват основно оптична атрофия (Van Gassen и сътр., 2012). Невропатологичното изследване установява тежка дегенерация на оптичната система и по-слабо изразена дегенерация на асцендиращите

пътища в гръбначния мозък и церебелума, асоциирани на фенотипно ниво, освен с амавроза, с цервикална дистония, вертикална погледна пареза, птоза и тежък интелектуален дефицит. Така възниква хипотезата, че този мутантен вариант на параплегина вероятно взаимодейства с ОРА 1 протеина, който всъщност е мутиралият генен продукт на Оптична атрофия тип 1.

Описани са комплицирани форми на НСП в асоциация с екстрапирамидни белези като хореоатетоза, дистония и ригидност. Има съобщения за кръвнородствено турско семейство с мутация в спатаксиновия ген (НСП 11), при което двама индивиди наред с проявите на долна спастична парапареза развиват тремор на покой и акинезия, слабо или изобщо неповлияващи се от терапия с L-Dopa (Paisan-Ruiz и сътр., 2010).

Наблюдавани са и съчетания със сърдечни дефекти, глухота, ихтиоза и церебеларни белези.

Сензорната невропатия може да бъде асимптомна, да се прояви в детска или зряла възраст. Тежките форми се характеризират с трофични кожни промени и язви по стъпалата.

Комбинацията от фенотипните характеристики на „чиста“ НСП със сензомоторна полиневропатия в никакъв случай не е уникална. Подобно съчетание е описано при редица автозомно-доминантни форми (НСП 3, НСП 9, НСП 10, НСП 17, НСП 36 и НСП 41) и автозомно-рецесивни форми (НСП 7, НСП 11, НСП 14, НСП 15, НСП 21, НСП 25, НСП 26, НСП 27 и НСП 30). През 2009 г. Shule подчертава, че в една немска специализирана клиника приблизително 1/3 от пациентите с различни генетични форми на НСП имат клинични белези на полиневропатия и че при приблизително 50% от тях полиневропатията е единствен комплициращ белег.

Счита се, че за фенотипа на комплексните форми е характерна деменция с белези на субкортикална (McDermott и сътр., 2000). Среща се при автозомно-доминантен и при автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Тук се включват различни комбинации от смущения в паметта за скорошни събития, във вниманието, лоша перцептуална скорост, лоша зрително-моторна координация, забравяне. Липсват белези на кортикално засягане.

Разбирането на едно друго невродегенеративно заболяване, а именно Болестта на Алцхаймер (БА) е значително подпомогнато от идентифицирането на мутации в 3 гена при фамилии с ранно начало – амилоид прекурсорен протеин, пресенелин 1 и пресенелин 2. През 1997 г. е направено едно ключово наблюдение, а именно, че БА в резултат на мутации в PSEN1 гена често се асоциира със спастична парапареза (СП). През 1998 г. се установява, че при тези фамилии е налице невропатологична находка, характеризираща се с т. нар. памук/вълна плаки. Невропатологичните изследвания при част от тези пациенти са установили загуба на пирамидни клетки в моторната кора и дегенерация на кортикоспиналните пътища в гръбначния мозък, наред с наличието на описаните плаки. При някои индивиди с PSEN1 мутации заболяването дебютира със спастична парапареза и те остават незасегнати от деменция в продължение на над 10 години. Едно обяснение на този феномен е наличието на протективен модифициращ фактор. За да се отговори на този въпроси в 3 големи семейства с БА, дължаща се на мутации в PSEN1 гена, са потърсени вариации в девет, предизвикващи НСП гена: маспардин, спастин, атластин, параплегин, спартин, саксин, HSP60, NIPA1 и KIF5A. X-свързаните гени в случая не са изследвани, защото този начин на унаследяване не се среща при трите фамилии. При това изследване секвенирането на деветте гена не е успяло да установи никакви мутации или полиморфизми в тях.

До момента има данни за над 25 фамилии, които развиват БА и СП и при 1/3 от тях е налице делеция в екзон 9 на PSEN1 гена. Затова е предположено наличието на

протективен модифициращ фактор, който се унаследява с фенотипа за НСП при болни с БА, който не е свързан с PSEN1 гена, но взаимодейства с него.

Направен е и друг опит за обяснение, а именно увеличено количество на Аβ1-42 или дозов ефект. При БА повечето свързани със спастична парапареза мутации селективно увеличават продукцията на Аβ1-42 в сравнение с мутациите, водещи до по-типичен дементен фенотип. Докато това предположение може да обясни наличието на памук/вълна плаки при фамилиите с НСП и БА, то не успява да даде задоволително обяснение за нетипичните места на невропатологични промени - дегенерацията на моторната кора, която нормално е пощадена при БА и дегенерацията на кортикоспиналните пътища.

Същевременно разнообразните съчетания на НСП и БА при представителите на едно и също семейство, за които се предполага, че са изложени на въздействието на приблизително еднакви фактори на средата, навежда на мисълта, че последните не са от първостепенно значение, въпреки че влиянието им не може да се изключи напълно.

Затова за момента най-доброто обяснение остава наличието на модифициращи гени. В случая със семействата с БА се предполага, че модифициращият ген забавя изявата на деменция при носителите като вероятно предпазва клетките в немоторните корови региони, независимо от депозирането на амилоидβ в амилоидните плаки. Изучаването и на други кандидат гени, ангажирани в Аβ дегенерацията и изчистването, както и в тау-фосфорилирането би било от голям интерес, защото ако подобен модифициращ фактор бъде открит, то това би означавало нови терапевтични стратегии, базирани на наподобяване или засилване на ефектите на тези естествени модификатори.

Интелектуалният дефицит, унаследяван по автозомно-рецесивен модел, представлява важна част от тежките заболявания, протичащи с когнитивен дефицит. Когнитивните нарушения с ранно начало имат честота в световен мащаб около 2% и представляват най-честата причина за тежка инвалидизация и са водещ социалноикономически здравен проблем в западния свят. Около 30% от случаите с тежък интелектуален дефицит се свързват с хромозомни промени. Дефектите в X-свързаните гени са отговорни за около 10% от случаите с интелектуален дефицит при мъже. На практика много малко се знае за автозомно-рецесивно унаследяваните форми на интелектуален дефицит (АРИД).

През 2011 г. Rami Abou Jamra и сътр. описват 8 засегнати индивида в 3 близкородствени семейства с израело-арабски и сирийски произход, които страдат от тежък интелектуален дефицит, никога не са проговаряли, имат срамежлив характер, стереотипен смях, мускулна хипотония, която в хода на живота прогресира до спастична квадриплегия, микроцефалия, деформация на стъпалата, мускулни хипотрофии в долни крайници, невъзможна самостоятелна походка и забавен растеж.

Авторският колектив установява мутации в адапторен протеинов комплекс 4 (АП4) – една безсмислена, една сплайс-сайт и една мутация с изместване рамката на четене в изследваните семейства.

Адапторните протеинови комплекси (АП1, АП2, АП3, АП4) играят ключова роля в сигнално-медирания транспорт на интегралните мембранни протеини. Те медираат различните типове на формиране на везикулите и селектират транспортните молекули, подходящи за включване в тези везикули. Тези еволюционно консервативни хетеротетрамерни комплекси имат обща структурна организация и се състоят от 4 субединици: 2 големи субединици (или адаптори), 1 средна и 1 малка субединица. АП1-АП3 комплексите са разпространени при всички еукариоти и при човека. АП4 се експресира в различни фетални тъкани и тъкани на възрастни, включително има повсеместна експресия в тъканите на феталния и на зрелия мозък. Експериментите

показват, че при кучета АП4 комплексът е свързан с транспортиране на амилоид прекурсорния протеин от транс-Голджи мрежата до ранните ендозоми. При мишки изследванията показват, че АП4 медира транс-Голджи транспорта на d2 и АМРА до глутаматните рецептори в клетките на Пуркиние в малкия мозък и в хипокампаалните неврони.

При хора двигателните нарушения, свързани с мутации на АП4 комплекса вероятно се дължат на церебеларна дисфункция в резултат на нарушено разпознаване на глутаматните рецептори. По същият начин нарушеното АМРА рецепторно сортиране може би влияе върху синаптичната пластичност на хипокампаалните неврони и предизвиква интелектуален дефицит.

Вече е описано, че мутациите в другите адапторни протеинови комплекси водят до заболявания при човека. Мутациите в АП1С2 водят до X-свързан синдром на интелектуален дефицит в комбинация с мускулна хипотония, забавени прохождение и проговаряне, агресивно поведение, мозъчни калцификати и повишен ликворен белтък. Мутациите в АП3В1 предизвикват Хермански-Пудлак синдром тип 2, заболяване характеризиращо се с хипопигментация на ирисите и кожата, пролонгирано кървене и цероидни натрупвания в лизозомите.

Интерес предизвиква фактът, че хомозиготната сплайс-сайт мутация в АП4М1 води до автозомно-рецесивна спастична квадриплегия, интелектуален дефицит и абнормности в бялото вещество. Делециите в АП4Е1 се асоциират с церебрална парализа, микроцефалия и интелектуален дефицит.

Авторите обобщават, че съчетанието от описаните фенотипи при мутации в АП4М1 и АП4Е1 и клиничната изява, предизвикана от трите новооткрити мутации в АП4 комплекса в изследваните от тях семейства дава възможност да бъде изказана хипотезата, че медирианият от АП4 комплекс транспорт играе критична роля в развиващия се мозък. Нещо повече, наблюденията демонстрират наличието на клиничен синдром, дължащ се на дефицит на АП4 комплекс, обозначен от изследователите като: Автозомно-рецесивно унаследяван синдром на интелектуален дефицит, прогресираща спастична парапареза, срамежлив характер и нисък ръст.

### **I.5.3 СПОРАДИЧНИ НЕКОМПЛИЦИРАНИ ФОРМИ НА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА**

Наред с чистите и комплицирани форми на НСП при пациентите с фамилна история на заболяването, съществуват и голям брой болни, които имат всички симптоми и белези на некомплицирана НСП с изключение на това, че нямат засегнати роднини. Може да се приеме, че тук се включва една хетерогенна в етиологично отношение група заболявания, включително и негенетични, а също и такива, при които заболяването е автозомно-рецесивно, X-свързано или дори автозомно-доминантно. Липсата на фамилна история може да е резултат на непълни данни от фамилната анамнеза, късна възраст на дебюта, когато родителят, носител на мутацията е починал, непълна или възраст-зависима пенетрантност, АР или X-свързано унаследяване в малки фамилии или *de novo* мутация (Derienne и сътр., 2007).

Значителен брой заболявания като глободноклетъчната левкодистрофия с късно начало (болест на Krabbe), адреномиелоневропатията, бавно прогресиращите форми на болестта на Pelizaeus-Marzbacher при възрастни, първичната латерална склероза и АЛС могат да преминат през своето развитие през стадии, в които прогресиращите спастичност и слабост са основна клинична черта.

Освен ако не се направи специфична диагностика, прогнозата за тези спорадични случаи остава неясна. При провеждане на генетично изследване при приблизително 10% от случаите се установяват мутации в спастиновия ген (Derienne и сътр., 2006). След години симптоми могат да се появят и при други представители на фамилията и заболяването формално да се класифицира като НСП. Други могат да развият слабост в горни крайници и кортикобулбарно засягане и да се причислят към първичната латерална склероза, а трети да са в ранна фаза на АЛС. Накрая някои индивиди ще продължат да развиват бавно прогресираща спастична парапареза, асоциирана с леки задностълбцови и тазоворезервоарни прояви, които освен липсата на фамилна история са клинично неразличими от некомплицирана НСП.

## I.6 НЕВРОПАТОЛОГИЯ

Отличителна черта при всички форми на НСП е аксоналната дегенерация на терминалните части на дългите аксони в ЦНС. Това най-добре се наблюдава в тораколумбалния регион при десцендиращите кортикоспинални пътища и в цервикалния регион при асцендиращите влакна на *fasciculus gracilis* (McDermott и сътр., 2003). Влакната на *fasciculus cuneatus* и на *tractus corticospinalis anterior* изглеждат пощадени. Аксоналните загуби могат да се съпътстват от демиелинизация и глиоза. Неврофизиологичните и невропатологични проучвания сочат, че смущенията в походката и нарушеният вибрационен усет при чистите форми са резултат по-скоро от аксонална дегенерация, отколкото от демиелинизация. Степента на демиелинизация е съотносима към степента на аксоналната дегенерация, което предполага, че демиелинизацията е вторична на аксоналната дегенерация. Смущенията в кортикоспиналните пътища се обективизират чрез транскраниална магнитна стимулация, която установява намалена скорост на провеждане и намалена амплитуда на евокирания потенциал в тораколумбалния дял. Нарушенията в задните стълбци се обективизират електрофизиологично чрез соматосензорни ЕП, разкриващи забавени скорости на провеждане. В 50% от случаите се описва и въвличане на спиноцеребеларните пътища. По-рядко се наблюдава невронална загуба в колоната на Кларк.

При количествени изследвания е установено значително намаляване на обема на пирамидите и редукция на общия брой миелинизирани влакна (McDermott и сътр., 2000).

Сред японски и европейски фамилии, живеещи около средиземноморски басейн са описани рецесивни форми на заболяването с изтъняване на корпус калозум (Casali и сътр., 2004; Orlacchio и сътр., 2004). Известни са шест локуса, които се свързват с развитието на АР НСП с изтъняване на корпус калозум – НСП 11, НСП 15, НСП 21, НСП 44, НСП 46 и НСП 18. Напоследък става ясно, че между 41% и 77% от случаите се дължат на мутации в 15-та хромозома, които водят до развитие на НСП 11 формата на заболяването (Durr и сътр., 2008). При 83% от тези болни се установяват неспецифични перивентрикуларни лезии в бялото вещество, а фронталната корона атрофия се наблюдава в напредналите стадии на заболяването. Зони на хипомиелинизация се наблюдават и при пациентите с НСП 44.

Друга находка е намаляване броя на клетките на Бец в 5-ти слой на моторната кора (McDermott и сътр., 2000). Възможна е и загуба на предногови клетки, която обаче е строго субклинична и не се обективизира от рутинното ЕМГ (Fink, 2001).

Като цяло телата на мотоневроните са съхранени и липсват данни за първична демиелинизация. Изглежда, че клетъчното тяло не може да поддържа дългите си аксони и в резултат настъпва ретрограден дегенеративен процес. Няма съмнение, че поддръжката на толкова дълги аксони изисква значими количества енергия и ако енергийния баланс на клетката е нарушен, тя няма да може да поддържа аксона си. На базата на всички тези данни се счита, че НСП представлява ретроградна дегенеративна аксонопатия, като дегенерацията започва дистално и прогресира към клетъчното тяло (Behan и сътр., 1974; Schwarz и сътр., 1956).

## **I.7 ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА ФЕДЕРАЦИЯ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ДРУЖЕСТВА ЗА ДИАГНОСТИКА НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ СПАСТИЧНИ ПАРАПАРЕЗИ**

През 2009 г. са публикувани препоръките на Европейската федерация на неврологичните дружества за диагностика на НСП. Критериите дават насоки в кои случаи и за кои гени трябва да се проведе генетично изследване.

### **I.7.1 ДОМИНАНТНИ ФОРМИ**

Пациентите с чиста форма на НСП и фамилна история за спастична парапареза на първо място трябва да бъдат изследвани за мутации в НСП 4 гена. Ако директното секвениране на СПАСТ гена е негативно, тогава се провежда MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification assay).

Третата стъпка е секвенирането на атластин (НСП 3) при пациенти с чиста форма и ранно начало преди 20 годишна възраст.

При останалите, негативни за мутации пациенти от доминантни семейства, се препоръчва секвениране на REEP1 и KIF5A гените, като изследването на последния ген има смисъл, ако е налице и полиневропатия.

### **I.7.2 X-СВЪРЗАНИ И РЕЦЕСИВНИ ФОРМИ**

Изследване за мутации в L1CAM и PLP гените (НСП 1 и НСП 2) се препоръчва за комплицирани форми на НСП с ранно начало и типична картина от образните изследвания (абнормна миелинизация).

Молекулярно-генетично изследване на първо място за НСП 11 и на второ за НСП 15 се препоръчва при рецесивни форми с хипоплазия на корпус калозум. НСП 7 гена може да бъде изследван в случаите, когато са налице церебеларни белези. За останалите рецесивни и X-свързани форми не могат да бъдат дадени общи препоръки.

### **I.7.3 СПОРАДИЧНИ ФОРМИ НА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА**

Спорадичните пациенти с прогресираща спастична парапареза, при които внимателно са изключени всички останали възможни причини за спастичност, трябва да бъдат тествани за НСП 4, включително с MLPA. В негативните случаи се препоръчва секвениране на НСП 7 гена.

## **I.8 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИТЕ, АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИТЕ И Х-СВЪРЗАНИТЕ ФОРМИ НА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПРЕЗА**

### **I.8.1 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИТЕ ФОРМИ**

По данни на Европейската федерация на неврологичните дружества от 2009 г. мутациите в три доминантни гена – спастин, атластин и REEP1 са причина за повече от 50% от случаите на автозомно-доминантна НСП. Всички останали доминантни гени (KIF5A, HSP60, NIPA1, KIAA1096, BSCL2 и ZFYVE27) изглежда причиняват съответно по под 1% от случаите с автозомно-доминантна НСП (Reed и сътр., 2002; Hansen и сътр., 2002).

#### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парепреза, дължаща се мутации в спастиновия ген (НСП 4)**

През 1994 г. Hazan описва при пет френски и едно голямо датско семейства автозомно-доминантна форма на НСП, свързана с локус, който нарича НСП 4. Мутациите в НСП 4 гена, кодиращ спастиновия протеин представляват около 45% от случаите с автозомно-доминантна НСП (Stivenon и сътр., 2001; Cipra и сътр., 2006), а според данни на Европейската федерация на неврологичните дружества (EFNS) от 2009 г. честотата ѝ достига дори 50%. Това е най-честата форма на автозомно-доминантна НСП, а може би и най-честата форма изобщо. До момента са установени над 130 мутации в спастиновия ген. Най-чести са безсмислените мутации и мутациите с изместване рамката на четене – 42% от случаите. На сплайс-сайт и погрешносмислените мутации се падат по 29%. Според голямо проучване на генотип-фенотип корелациите при пациенти с мутации в спастиновия ген е установено, че на практика всички типове ДНК модификации, включително инсерции, погрешносмислени, безсмислени, сплайс и делеции, се откриват в почти всички екзони на гена (Fonknechten и сътр., 2000).

Схематичното представяне на локализацията на известните до момента мутации в спастиновия ген е представено на фигура 25 (Fonknechten и сътр., 2000)

Фигура 25



Имунофлуоресцентни проучвания показват, че спастинът е локализиран както в ядрото, така и в цитоплазмата на клетките. Открива се в невроните на главния мозък и в предноголовите клетки, но не и в глията. Повечето НСП 4 семейства са с чиста форма, но е описано и семейство с комплициран с епилепсия, булбарни прояви и амиотрофия фенотип (McDermott и сътр., 2006).

Това значително разширява фенотипа, считан за типичен за мутациите в спастиновия ген. При пациенти с генетично доказана мутация в спастиновия ген са описани АЛС-подобни фенотипи и такива с бързо развиващи се булбарен и спинален синдром, прогресиращи до АЛС. Тази асоциация на спастинови мутации с ПЛС/АЛС-подобен фенотип налага болните с ПЛС и клиника на хронично смесено засягане на горен и долен мотоневрони, особено при доминиране на спастичността, да бъдат скринирани за спастинови мутации.

При семействата с чист фенотип се наблюдават изразени интер- и интрафамилна вариабилност на тежестта на симптомите и на наличието или липсата на допълнителни симптоми като тазоворезервоарни смущения и смутен вибрационен усет.

Все по-многобройни и категорични стават напоследък съобщенията за ангажиране на долния мотоневрон с установена цитопатология в преднороговите клетки при пациенти с идентифицирани спастинови мутации. Те биха могли да намерят обяснение в новото схващане, че мутациите в спастина нарушават микротубулната регулация и интрацелуларния транспорт, процеси от жизнена важност за нормалното функциониране на горния и долен мотоневрони.

Изследването на големи серии от пациенти със спастинови мутации позволява да се направят някои обобщения по отношение на клиничната презентация на тази форма на заболяването (McMonagle и сътр., 2000):

1. Около 25% от носителите на гена са клинично асимптомни или имат белези, които игнорират и които се установяват само при клинично изследване. Някои остават асимптомни дори до осмата си декада;

2. Средната възраст на дебюта е 29 години, но с големи вариации от 1 до 74 години;

3. Прогресията е вариабилна, но средно 31% от пациентите не могат да се движат самостоятелно на възраст 48 години. Прогресията е значително по-бърза при късно начало (след 35 г.), както е било предположено първоначално от Harding.

През 2004 г. Chinnery описва клиничен случай на 6 годишно момиче със забавено моторно развитие от 10 месечна възраст, но със съхранено когнитивно функциониране. Родителите му били асимптомни при клиничното изследване, като единствено дядо му по майчина линия имал изразени трудности при ходене от възраст 35 години. При молекулярно-генетичния анализ директното секвениране на гена установява две мутации в пробанда: в екзон 7, налична и при майката и дядото и в екзон 1, открита при бащата. Така за първи път е установена възможността в един и същи индивид да са налице две погрешносмислени мутации в различни алели на гена, които предизвикват тежка фенотипна изява в ранното детство.

Аналогичен случай с идентифицирани две мутации при 12 годишно дете с тежка фенотипна изява е описан през 2006 г. и от McDermott.

Значителната тежест на клинична картина в тези случаи подсказва, че спастиновите мутации могат да взаимодействат помежду си по кодоминантен маниер и че секвенирането на спастиновия ген не трябва да спира при идентифицирането на една патогенна мутация, особено когато е налице тежък фенотип.

Някои изследвания сравняват тежестта на моторните дисфункции при пациентите със спастинови мутации в зависимост от конкретния тип мутация. По този начин се прави опит за осъществяване на точна корелация между определен мутационен генотип и специфичен клиничен фенотип. Описани са две семейства с различни спастинови мутации, които показват много голяма клинична близост по отношение на възрастта на дебюта, прогресията и тежестта на симптомите. Моторната система е изследвана чрез транскраниална магнитна стимулация (ТМС) с цел да се установи дали различните мутации в спастиновия ген водят до изява на специфични

клинични белези и как подобни молекулни промени се пренасят в различен клиничен фенотип. Изследвани са централното и периферно моторно проводно време и амплитудите на моторните евокирани потенциали след ТМС. Сравнението между двете семейства показало различия в централното моторно проводно време в зависимост от типа на мутацията. Нещо повече, в първото семейство са наблюдавани МЕР, неразличими от тези при здравите контроли, докато при второто семейство МЕР показват значителни абнормности. Това позволява да се обобщи, че втората мутация обуславя тежки промени в МЕР и че ТМС може да се използва за фенотипна оценка при пациенти с НСП по отношение на функционалното значение на дадена спастинова мутация (Bonsch и сътр., 2003).

Интересен е и фактът, че спастиновите мутации се асоциират с когнитивни смущения. Леки и с късно начало когнитивни смущения се срещат значително по-често от очакваното за популацията от НСП семейства с “чист” фенотип. Развиват се след 40 години като лекият когнитивен спад дори може да бъде първа изява на заболяването.

В Ирландия и Франция са описани две фамилии с чиста форма на НСП, асоциирана с деменция и епилептични припадъци. В Англия в семейство с чиста форма с ранно начало е описан пациент с деменция с късен дебют в хода на живота му (White и сътр., 2000). Изследванията установяват, че и двама представители на предходната генерация в това семейство също имали интелектуални дисфункции. Патологоанатомичната находка при изследвания пациент показала наличието на специфични кортикални промени. Налице била невронална загуба и тау-имунореактивни неврофибрилерни сплитания в хипокампа. Тау-имунореактивни балонирани клетки са открити и в лимбичната кора и в неокортекса. В субстанция nigra се описват телца на Леви. Тази патологична находка не е характерна за нито една от известните до момента тау-патии. Въз основа на тези наблюдения се предполага, че чистата НСП се съчетава доста често с деменция. Същевременно деменцията не е неотменен симптом на НСП. Моделът на дементната болест в това семейство предполага наличието на тежка смесена деменция, явяваща се късно в хода на болестта. Предстои да се потвърди дали тези промени са резултат от действието на абнормния спастин.

През 2004 г. McMonagle достига до заключението, че при НСП 4 леки когнитивни смущения се наблюдават след 40 годишна възраст, които след 60 г. възраст могат да прогресират до изразен когнитивен дефицит.

При фамилиите със спастинови мутации е установена и вариабилно проявена антиципация (по-ранна възраст на дебюта или по-голяма тежест на симптомите в следващите поколения). Налице са както интер-, така и интрафамилни различия във възрастта на дебюта. Антиципацията се среща при редица невродегенеративни заболявания и е свързана с абнормни тринуклеотидни повторения. Спастиновият ген не съдържа подобни абнормни повторения. Предстои да се установява точната причина за антиципацията. Съществува и възможността “антиципацията” да е резултат от по-ранно диагностициране на заболяването при деца на засегнати родители. (Behan и сътр., 1974; McDermott и сътр., 2000)

Правени са опити и за осъществяване на фенотипни корелации между болни с автозомно доминантна НСП с мутации в спастиновия ген от една страна и без подобни мутации от друга. Обобщено може да се каже, че СПАСТ (+) семейства показват по-голяма възраст на дебюта, по-тежка инвалидизация, по-бърза прогресия на парепарезата и по-тежки когнитивни смущения. Независимо от различните мутации тези семейства имат близък фенотип, който може да бъде разграничен от другите генетични групи.

През 2004 г. Orlacchio и сътр. правят анализ на 15 шотландски семейства с автозомно-доминантен модел на унаследяване. При 9 от тях се установява връзка с НСП 4 локус и е открита нова мутация N3865. Хаплотипните анализи навеждат на мисълта, че в южношотландската папулация е налице ефект на прародителя. Някои от пациентите, носители на мутациите се преселват в Италия и в канадските провинции Онтарио и Нова Скотия.

Широките вариации във възрастта на начало и вариабилното наличие на други неврологични симптоми като ментална ретардация предполагат наличието на други генетични и негенетични фактори, които модифицират фенотипа на мутацията.

Интерес представлява факта, че при двама от пациентите, носители на новооткритата мутация са налице хипоплазия на корпус калозум и лека церебеларна атрофия, типични за някои автозомно-рецесивни форми на заболяването. Това повдига въпроса дали N3865 мутацията и генетичните дефекти при НСП с хипоплазия на корпус калозум споделят общ биологичен път, водещ до непълноценно развитие и/или невродегенерация на корпус калозум, малкия мозък и кортикоспиналния път.

Анализът на десетките различни мутации в спастиновия ген навежда на следните предположения (Fink, 2001):

1. Не съществува отделна мутация или група от мутации, които могат да се нарекат "типични";
2. В спастиновия ген не съществуват високо критични домени, в които мутациите да показват тенденция към кластериране;
3. Не съществува явна корелация между определена спастинова мутация и уникален НСП фенотип;
4. Мутациите са патогенни по-скоро поради загуба на функцията на спастиновия протеин, отколкото поради възникване на доминантно негативен ефект;

Трябва да бъде отбелязан и фактът, че нараства броя на съобщенията за установени спастинови варианти при пациенти без фамилна история за заболяването, въпреки че според първоначалните данни е изглеждало, че *de novo* мутациите са доста редки. Това би могло да се обясни с наличието на 25% асимптомни носители на мутациите и на забележителната многоликост на клиничната изява по отношение на възраст на начало и тежест на симптомите.

#### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се мутации в атластиновия ген (НСП 3А)**

Мутациите в НСП 3А гена, кодиращ белтъка атластин водят до изява на приблизително 40% от доминантно унаследяваните случаи на НСП, при които е изключена мутация в спастиновия ген (Dug и сътр., 2004). Атластинът се експресира предимно в ЦНС - пирамидните неврони и хипокампа. Генът, отговорен за развитието на тази форма на заболяването е идентифициран от Zhao през 2001 г. До момента са описани повече от 30 мутации в гена, свързани с единични аминокиселинни замени в структурата на атластин.

Първото клинично описание на семейство с мутация в атластиновия ген е направено през 1879 г. от Bayley. Днес това може да се твърди със сигурност, защото фамилията е изследвана отново от Schwarz и Liu и броят на засегнатите индивиди през 1956 г. в нея вече наброявал 22 и мутацията е разпространена в 6 поколения.

Въз основа на фенотипните данни на многобройните семейства с атластинови мутации могат да се направят следните обобщения по отношение на клиничната картина при тази форма на заболяването:

Първата изява на симптоми е в детството – между първа и втора декада. При тази форма липсват данни за наличието на антиципация. Първоначално изглеждало, че фенотипът е значително по-тежък от този при останалите субтипове на НСП. Последвалите наблюдения върху по-обширни групи от пациенти показали, че тежестта не се отличава значимо от семействата със спастинови мутации. Характерна за фенотипа на атластиновите мутации е липсата на тазоворезервоарни и сетивни смущения. Прогресията на смущенията в походката е бавна и много от по-възрастните болни се обслужват самостоятелно. При начало на НСП в детството диагнозата често се греша с детска церебрална парализа. Прогресията на симптомите обикновено разграничава двете заболявания. Това често не важи за случаите с атластинови мутации, където поради бавната прогресия на симптомите диференциалната диагноза е доста трудна и се налага провеждане на генетично изследване.

Транскраниалната магнитна стимулация е полезен инструмент за оценка на интегритета на моторните пътища. През 1991 г. е проведено изследване на централната моторна проводимост при 25 пациента от 17 фамилии с мутации в атластиновия ген. При него се установява, че СМАП, отведени от долни крайници са абнормни по амплитуда или латентност при 83% от болните. При повечето пациенти потенциалите, отведени от горните крайници са нормални или съвсем леко смутени. Централното моторно проводно време не се различава при подгрупите с нормални и болестно оживени рефлексии в горни крайници. При тропическата спастична парапареза, множествената склероза и болестта на Фридрайх, например, процентът на абнормни проводни времена, евокирани от горни крайници е значително по-голям, отколкото при НСП. Не е напълно ясно защо ТМС при тези заболявания е по-чувствителна при откриване на моторни дисфункции в горни крайници в сравнение с НСП. Едно обяснение би могло да бъде различното разпространение на лезиите, което потвърждава, че при НСП процесът на невродегенерация започва от лумбалния миелон и прогресира проксимално. Друго обяснение може да бъде изключително бавната прогресия на НСП в сравнение с изброените заболявания. Не се установяват корелации между промените на централното моторно проводно време и възрастта на изява и продължителността на заболяването. Само при едно от семействата е установено значително увеличено централно моторно проводно време, отведено при стимулация на горни и долни крайници, откъдето е изведено предположението, че ТМС би могла да се използва за диференцирането на отделните типове атластинови мутации (Schady и сътр., 1991).

Интерес представлява фактът, че за първи път е описано афроамериканско семейство с мутация в атластиновия ген. Началото на заболяването е в детска възраст и са засегнати три последователни генерации в една фамилия. Нито един от засегнатите индивиди на практика никога не е имал нормална походка. При всички е налице бавна прогресия на трудностите при ходене и пес кавус. При никой от болните не се установяват сетивни и тазоворезервоарни смущения. Паралелно с това през 2004 г. Alexandra Durr установява, че във Франция 39% от случаите на НСП с ранно начало се дължат на мутации в атластиновия ген. През 2007 г. Иванова и сътр. съобщават резултатите от проследяването на 182 семейства, при което установяват, че 6.6% от пациентите имат *de novo* мутации. Това предполага, че скринингът за НСП 3 мутации е препоръчителен при спорадични случаи с ранно начало и полиневропатия.

**Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се  
мутации в гена, кодиращ митохондриалния протеин Heat shock protein 60  
(шаперонин 60; НСП 13)**

Heat shock protein 60 генът кодира митохондриален шаперонинов протеин. Генът е идентифициран от Hansen през 2002 г. Мутациите в него предизвикват чиста форма на автозомно-доминантна НСП, свързана с локус НСП 13.

До момента е описана само една френска фамилия с девет засегнати индивида (Fontain и сътр., 2000). Дебюта на заболяването е на възраст между 17 г. и 68 г. През 2000 г. е направено сравнително изследване на фенотипа на френското семейство спрямо 12 фамилии, носители на мутации в спастиновия ген. Изводите от изследването показват, че при HSP60 позитивното семейство е налице значително по-голям процент пациенти без патологични рефлексии, повече са болните, които имат хиперрефлексия в горни крайници, а степента на инвалидизация е значително по-висока.

Едно наскоро проведено изследване си поставя за цел да идентифицира честотата на мутациите в HSP60 като причина за НСП и да опише потенциалните взаимодействия между полиморфизмът в HSP60 и спастиновите мутации. За целта са селектирани 100 индексни пациенти от семейства с НСП, които при директния секвениращ анализ са негативни за спастинови мутации и е проведено директно секвениране на кодиращия регион на HSP60. Така е установена погрешносмислена мутация и това, че тя е изключително рядка причина за развито на заболяването. Открит е и полиморфизъм, при носителите на който обаче е наблюдавана значително по-ниска възраст на начало на болестта.

Допълнително са изследвани 63 болни позитивни за мутации в НСП 4. При 11 от тях се установява, че са носители и на посочения полиморфизъм в HSP60 като възрастта на дебюта била отново значително по-малка в сравнение с болните, негативни за него (16.8 г. +/- 3.2; n=11; 30.8 г. +/-2.27; n=52).

Въз основа на това е преценено, че HSP60 е рядка причина за развитие на заболяването и рутинното му изследване не е препоръчително. Полиморфизмът в HSP60 явно модифицира спастиновия фенотип и предизвиква по-ранна изява на симптомите. Възможно е това да се осъществява чрез ефект върху АТФ-азната активност. Ефектът на полиморфизма най-вероятно е недостатъчен да предизвика самостоятелно заболяване, но може да задълбочи неврологичните дисфункции при вече налична спастинова мутация чрез смущения в митохондриалната биогенеза. Посоченото изследване е твърде показателно за генетичните взаимодействия между два гена, предизвикващи НСП.

**Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се  
мутации в Kinesin heavy chain (KIF5A) гена (НСП 10)**

През 1999 г. Reid изследва голямо семейство с чиста форма на НСП, при което е изключена връзката с всичките 4 известни до този момент НСП локуси. В описаното британско семейство е налице чиста форма, при която възрастта на дебюта е по-ранна от тази при фамилиите със спастинови мутации – 10-11 години. Фенотипът се характеризира с голяма вариабилност на тежестта на симптомите като някои пациенти се нуждаят от инвалиден стол, а други остават асимптомни на възраст 40 години. Чрез мутационен анализ през 2002 г. Reid и сътр. идентифицират погрешносмислена мутация в моторния домен на KIF5A гена. Мутациите в него водят до изява на доминантна НСП, свързана с локус НСП 10.

През 2004 г. Fichera и сътр. откриват при засегнатите в 4 генерации членове на едно голямо семейство хетерозиготна мутация в гена.

През 2006 г. Blair и сътр. също идентифицират хетерозиготна мутация в KIF5A гена. Всички засегнати представители на фамилията имат късно начало на заболяването – след 35 години. През същата година е описано още едно голямо италианско семейство, при което е налице хетерозиготна мутация и при всички засегнати се наблюдава късен дебют на оплакванията.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в NIPA1 (Невронален мембранен протеин с неизяснена функция) гена (НСП 6)**

NIPA1 протеинът се експресира широко в ЦНС. NIPA1 генните мутации водят до развитието на автозомно-доминантна НСП с дебют в юношеството или в зряла възраст, с характерна бавна прогресия и чист фенотип.

През 1995 г. Fink описва фамилия, в която от НСП са засегнати 31 индивида. Фенотипната изява е на бавно прогресираща спастична парапареза с начало между 12 г. и 35 г. Част от пациентите демонстрират и хипотрофия на мускулатурата на подбедриците. Въпреки че фенотипът е чист, той се отличава с относително по-голяма тежест. Почти 1/3 от засегнатите индивиди се нуждаят от инвалиден стол на средна възраст 40 години. При всички пациенти е налице пес кавус.

Fink установява връзката с хромозома 15q, а описаният локус бива означен като НСП 6.

През 2003 г. Rainier и сътр. описват мутацията при 28 пациенти.

През 2005 г. Reed и сътр. съобщават за британско семейство с 14 изявилия заболяването представители и с автозомно-доминантен модел на унаследяване. Средната възраст на началото на заболяването била 16.5 г. Фенотипната изява включвала тежка спастична парапареза, придружена от тазоворезервоарни смущения и пес кавус при почти всички пациенти. При 5 от болните била налице епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи, а 5 развили постурален тремор в 3-та декада.

Reed описва и голямо британско семейство, при което мутацията е в хетерозиготно състояние.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в KIAA0196 гена (НСП 8)**

При изследване на семейство с кавказки произход през 1999 г. Hedera описва нов локус за автозомно-доминантна НСП, локализиран върху хромозома 8q. Предложено е новият локус да бъде означаван като НСП 8.

През 2000 г. Россо изследва бразилско семейство, 16 представители на което имат чиста форма на НСП, с късно начало и за която не са характерни особени интерфамилни вариации във фенотипа.

Интересен е коментарът на Valdemanis през 2007 г., че НСП е едно от най-хетерогенните генетични заболявания, което може да възникне в резултат на мутации в над 31 различни гена. Това означава, че е достатъчна мутация в 0.1% от ген в човешкия геном, която да предизвика един инвариабилен неврологичен изход – дегенерация на аксоните на горния мотоневрон.

През 2007 г. изследователският екип на същия автор открива три мутации в KIAA0196 гена, които се картират върху НСП 8 локус и кодира белтък, наречен щрюмпелин. Мутация V626F е открита в 3 северноамерикански семейства с европейски корени и в 1 британско семейство. При описаното от Росо през 2000 г. бразилско семейство е установена мутация L619F, а третата мутация, N471D, е открита при представителите на малобройно семейство с европейски произход.

**Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 10q23-q24 (Синоними: НСП 9; Катаракти с моторна невропатия, нисък ръст и скелетни аномалии; Спастична парапареза с амиотрофия, катаракти и гастроезофагиален рефлукс)**

През 1996 г. Slavotinek и сътр. описват семейство, в което са засегнати пациенти в 4 генерации и в което заболелите индивиди имат катаракта, моторна невропатия, засягане на горния мотоневрон, нисък ръст, забавено развитие и скелетни аномалии. Сред засегнатите жени се появява мускулна слабост по време на бременност, която отзвучава след раждане. Заболяването се унаследява автозомно-доминантно. При пациентите се открива ламеларна катаракта през първата година от живота. Описват се забавено костно развитие, плитък ацетабулум, къси карпални кости. Недобре развита мускулна маса, слабост на дисталните мускулни групи на ръцете и на проксималните на краката допълват фенотипната изява. При жена, развила слабост и хипотрофия на малките мускули на ръцете през 7-я месец на бременността, е описана и дисплазия на базата на черепа. При нея е преценено, че се касае за бенигна форма на мускулна дистрофия, но диагнозата била отхвърлена, когато на 6-я месец след раждането, слабостта изчезнала и били налице нормални сухожилни рефлексии. Аналогични оплаквания жената имала и при втората си бременност. Децата, родени от двете бременности също били засегнати. Преценено е, че в семейството е налице антиципация, тъй като децата демонстрират неврологично засягане още през първата година от живота си, докато майката проявява първи признаци на болестта на възраст 22 години, а в предходната генерация е налице индивид, който имал слабост в краката на 37 годишна възраст. Майката била висока 147 см и имала скъсен V пръст с клинодактилия.

Така описаното заболяване е с комплициран фенотип, а формата на НСП се означава като НСП 9.

През 1999 г. е съобщено за зрителни абнормности при всички представители на голямо италианско семейство (Serì и сътр.). При двама пациенти е установен гастроезофагиален рефлукс. Чрез езофагиална ендоскопия при четирима пациенти е установена хиатална херния. Спастичната парапареза при засегнатите индивиди показва непълна пенетрантност или вариабилна изявеност. При част от болните са налице пес кавус, патологичен рефлекс на Бабински, наред с различна по степен на изразеност мускулна хипотрофия на ръцете и подбедриците. Електрофизиологичните изследвания потвърждават засягането на централните моторни пътища и откриват периферна невропатия, ангажираща предимно моторните аксони. Спастичната парапареза се развива през I-III декада. Налице са и някои белези на антиципация.

Описан е пациент с трудности в самообслужването на зряла възраст. Неговата дъщеря има мускулна слабост и трудности при ходене по време на бременност на възраст 25 години, а на 35 години има тежко изразени трудности при самообслужването. Нейният син демонстрира нарушена походка и пес кавус на 4 годишна възраст.

В това семейство с нова форма на рядка автозомно-доминантна спастична парапареза, изглеждаща идентична на заболяването, описано от Slavotinek, Seri открива връзка с хромозома 10q в 12-сМ региона. За отбелязване е, че и няколко други неврологични заболявания се картират в същия регион, а именно – Ochoa синдром, спиноцеребеларна атаксия с ранно начало (спиноцеребеларна атрофия-8) и прогресивната външна офталмоплегия.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 19q13 (НСП 12)**

През 2000 г. Reed открива при уелско семейство с автозомно-доминантна НСП, връзка с нов локус върху хромозома 19, който означава като НСП 12. Тази форма се характеризира с ранно начало през I-II декада от живота и чист фенотип. Отличителна черта е бързата прогресия, която в рамките на няколко години, води до необходимост от използване на инвалиден стол. Налице е антиципация.

Orlascchio и сътр. през 2002 г. изследват 16 засегнати индивида в 4 генерации на италианско семейство. Средната възраст на дебюта е 14 години, а повечето болни след 4 години са приковани на инвалиден стол. Фенотипната изява включва оживени СНР в долни крайници, двустранен патологичен рефлекс на Бабински, тазоворезервоарна императивност и смутен вибрационен усет. Налице е тенденция за по-ранно начало на заболяването в следващите генерации.

Отново Orlascchio и сътр. през 2011 г. установяват, че мутациите в РТН2 са отговорни за развитието на тази форма на заболяването. Изследователите обобщават, че в Северна Европа и Северна Америка най-често се срещат чистите автозомно-доминантни форми. Мутациите в 3 гена, кодиращи протеини, участващи в морфогенезата на ендоплазмения ретикулум са отговорни за около 60% от тези случаи. Тези протеини са спастин, атластин 1 и REEP 1. До този момент, обаче не е описвано заболяване, дължащо се на мутации в гени, кодиращи ретикулоните (РТН) – прототипни ЕР-формиращи протеини. Мрежа от взаимодействия е установена между спастин, атластин 1 и REEP 1: спастинът взаимодейства с атластин 1, а REEP 1 взаимодейства със спастин и с атластин 1. РТН3 и РТН4 взаимодействат с атластин 1, докато РТН1 взаимодейства със спастин. Всички тези протеини имат мембранен домен, формиращ примка и това е критичен момент във взаимодействието им. Спастинът има 2 основни изоформи – дълга (М1) и къса (М86). Примков домен е наличен само в М1 и тя се локализира в ендоплазмения ретикулум. Дефектният М1 спастин нарушава структурата на ендоплазмения ретикулум с абнормно уплътнени и издължени тубули.

Авторите обобщават, че мутациите в РТН2 са рядка причина за НСП. Клиничните черти при семействата са типични за чиста форма с ранно или късно начало и са много подобни на тези, наблюдавани при мутациите на останалите гени от ЕР морфогенен комплекс.

**Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в BSCL2 гена (Синоними: Спастична парапареза с амиотрофия на мускулите на ръцете и краката; Синдром на Silver)**

Това е автозомно-доминантна форма на НСП с комплициран фенотип и вариабилна възраст на изява, дължаща се на мутации в BSCL2 гена, чиито продукт е белтъка сеипин.

През 1966 г. Silver описва две семейства с автозомно-доминантен модел на унаследяване със спастична парапареза и амиотрофия на мускулите на ръцете. В по-голямото семейство, с повече засегнати индивиди възрастта на началните симптоми варира между 8 г. и 40 г., а възрастта на въвличане на ръцете в болестния процес - между 14 г. и 60 г. При повечето пациенти е налице долна спастична парапареза, но всички са засегнати от слабост в малките мускули на ръцете и тежка хипотрофия, основно на мускулите на тенара. При по-възрастните пациенти се открива нарушен вибрационен усет в долни крайници.

Windpassinger през 2003 г. съобщава за четири свързани помежду се австрийски семейства с 19 засегнати представители, които имат от леко до тежко изявена спастичност в долни крайници и слабост и хипотрофия на малките мускули на ръцете, а понякога и на стъпалата. Приблизително 1/3 от болните са много леко засегнати. Началото варира между 11 г. и 63 г. Смушенията в походката са основна проява при 9 болни. При също толкова се открива едно- или двустранна хипотрофия на малките мускули на ръцете с преференциално засягане на тенара и м. интеросеус I. Почти всички пациенти имат деформитети на стъпалата, оживени сухожилни рефлeksi и патологичен рефлекс на Бабински. Сетивността е нормална с изключение на леко нарушен вибрационен усет. Скоростта на провеждане по моторните влакна на н. медианус е нормална или леко забавена. Авторът обръща специално внимание на голямата фенотипна вариабилност на заболяването и изказва предположение за наличието на непълна пенетрантност.

През 1993 г. Bruyn описва брат и сестра с НСП и тежка амиотрофия в мускулите на крайниците. Амиотрофията се демонстрирала през първата декада от живота. Спастичността била по-изразена от парапарезата. Тежката хипотрофия на тенар и хипотенар била съпътствана от хипотрофия на дисталните мускули в долни крайници.

Интересно е, че Silver (1966) и Bruyn (1993) отбелязват, че подобно заболяване е било описано още през 1904 г. от Ormerod и през 1905 г. от Holmes.

През 2006 г. са описани две несвързани помежду си холандски семейства със синдром на Silver и дистална моторна невропатия. В първото са засегнати 5 индивида в три генерации. Всички са с пес кавус, дистална мускулна слабост и хипотрофия на възраст между 11 г. и 26 г. Заболяването прогресира бавно с постепенно проявяващи се мускулна хипертония, хиперрефлексия и екстензорни плантарни отговори в долни крайници. Някои имат хипотрофия на м. интеросеус I и м. абдуктор полицис бревис без ангажиране на мускулите на хипотенара.

Във второто семейство има множество засегнати индивиди в три поколения. Началото е преди 20 годишна възраст. При приблизително половината болни заболяването започва със слабост и хипотрофия на мускулатурата на стъпалата или подбедриците. При преобладаващата част се добавят оживени рефлeksi и патологичен рефлекс на Бабински. Спастичност се наблюдава само при по-възрастните пациенти. Всички засегнати индивиди са носители на една и съща мутация в BSCL2 гена.

През 2001 г. Patel установява връзката на едното от описаните от Silver семейства с хромозома 11q12-q14. Четирите описани от Windpassinger семейства показали връзка със същата хромозома. През 2004 г. Windpassinger идентифицира

хетерозиготна мутация в BSCL2 гена при едно английско и четирите австрийски семейства.

Дисталната спинална мускулна атрофия тип V, която се характеризира с мускулна слабост и хипотрофия, изяви основно в ръцете, но без спастичност в долни крайници, е алелно заболяване с близък фенотип.

#### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 9q33-q34 (НСП 19)**

Valente през 2002 г. описва италианско семейство, в което е наблюдавал 10 засегнати от спастична парапареза индивиди. Заболяването е разпространено в три поколения. Започва през IV-VI декада от живота при средната възраст на изява 47 години. Фенотипно се проявява с хиперрефлексия и спастичност в долни крайници, прогресивно нарушение в походката, двустранно патологичен рефлекс на Бабински, клонуси на пателата или стъпалото и тазоворезервоарна императивност. Спастичността се засилва на фона на стрес, психо-емоционално напрежение и при ходене след по-продължителна почивка. ЕМГ при част от болните показва забавяне на скоростите на провеждане по сетивните и двигателни влакна на периферните нерви в долни крайници. Като цяло прогресията е бавна и заболяването е с бенигнен ход като само 1 пациент от семейството е инвалидизиран до необходимост от използване на инвалиден стол.

През 2002 г. Valente публикува становището си, че се касае за автозомно-доминантна форма на заболяването, при която като възможна причина са изключени всички известни до момента НСП локуси. Установява, че този вариант на болестта е свързан с хромозома 9q, идентифицира 36сМ интервал, съдържащ локуса на заболяването и го означава като НСП 19.

#### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 1p31.1-p21.1 (НСП 29)**

Това е форма с автозомно-доминантен модел на унаследяване, комплициран фенотип и ранно начало.

До момента е описано само едно семейство, носител на мутация в локус НСП 29 (Orlacchio и сътр., 2005). Семейството е от шотландски произход. От НСП с автозомно-доминантен път на унаследяване страдат 19 нейни представители. Началото е ранно, в I-III декада от живота, със средна възраст на дебюта 15 години. При болните са налице спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Други отличителни белези са сензонеурални слухови нарушения, пес кавус, клонуси и неонатална хипербилирубинемия, без керниктер. При 6 пациенти има императивни позиви за уриниране поради детрузорна хиперактивност. При 13 болни е налице хиатална херния като при 10 е параезофагиална, а при 3 десцендираща. В семейството е налице общо впечатление за антиципация поради по-ранната възраст на изява и по-голямата тежест на заболяването в следващите поколения.

През 2005 г. Orlacchio идентифицира кандидат локуса за заболяването върху хромозома 1p31-p21.1 и го означава като НСП 29.

## **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в REEP1 гена (Receptor expression-enhancing protein 1); НСП 31**

Тази форма е кандидат да се окаже третата по честота сред автозомно-доминантните НСП. Асоциира се с чист или комплициран фенотип. Преобладаващият брой от засегнатите семейства демонстрират ранно начало на заболяването, но има и такива с късен дебют.

През 2006 г. Zuchner описва две кавказки семейства с автозомно-доминантна форма на некомплицирана НСП. Всички пациенти имат типичен фенотип с проксимална слабост в долни крайници, живи рефлексии и спастична промяна в походката. Тонусът в горни крайници е нормален и има леко набелязана слабост в малките мускули на ръцете. Сензорната система не е засегната. Средната възраст на дебюта при първото семейство е 27.7 г., а при второто 11.8 г., но някои индивиди демонстрират първи прояви на заболяването през V-VI декада.

През 2009 г. Nawamadduma и сътр. съобщават за три несвързани помежду си английски семейства с генетично верифицирана НСП 31. При първото началото е между 15 г. и 30 г. и се асоциира със спастичност, ангажираща четирите крайника, пес кавус, тежка спастична трансформация на походката, мускулна хипотрофия в долни крайници и загуба на вибрационния и позиционен усет в краката. Всички болни изискват инвалиден стол на възраст 30-35 години.

Пробандът на второто семейство развива прогресивна нестабилност на походката, повишен мускулен тонус и хиперрефлексия в четирите крайника на възраст 25 години. Походката ѝ прогресивно се влошава и тя скоро става зависима от инвалиден стол. При нея също са налице леки дистални сетивни смущения, но липсват мускулни хипотрофии.

Пробандът на третата фамилия има трудности при бягане и ходене от 9 годишна възраст. На 27 г. има тежка спастична квадрипареза с булбарна дисфункция с дизартрия и дисфагия.

За първи път Nawamadduma през 2009 г. отбелязва, че формата може да се асоциира, както с чист, така и с комплициран фенотип.

Първите геномни изследвания в насока НСП 31 са проведени от Zuchner през 2006 г. и е открита връзката с хромозома 2p. Zuchner избира 9 кандидат гена в критичния регион и установява делеция в REEP1 гена при първото семейство и сплайс-сайт мутация при второто.

С цел откриване на допълнителни мутации в гена Zuchner скринира 90 независими пациенти от засегнати от НСП фамилии с европейски произход, без да ги подбира според фенотипа - чист или комплициран и които не са били изследвани за други мутации в НСП гените (2006). Така били идентифицирани още 4 мутации в REEP1 гена.

Zuchner установява, че мутации в REEP1 гена се откриват при 6.5% от техните произволно избрани пациенти, което прави тази форма трета по честота сред всички форми на НСП (2006). Според данните на Европейската федерация на неврологичните дружества от 2009 г. честотата на тази форма е 8% от всички автозомно-доминантни форми.

REEP1 протеинът се експресира широко и се локализира в митохондриите като откритието още веднъж потвърждава важността на митохондриалните функции при невродегенеративните заболявания.

През 2008 г. Veetz и сътр. установяват още 16 различни мутации, в това число 14 нови в REEP1 гена при 16 (3.0%) засегнати индивиди от общо изследвани 535 пациенти, които са несвързани помежду си и с фамилна или спорадична форма на НСП.

Най-често срещани били малките мутации с изместване рамката на четене. Повечето болни били с чист фенотип, въпреки че при някои били налице смутен вибрационен усет в долни крайници, императивни позиви за уриниране и дистална амиотрофия.

При НСП 31 е налице бимодална форма на кривата на възрастта на дебюта като 71% от болните имат начало през I и II десетилетие от живота, а при 29% началото е след 30 годишна възраст. Установените до момента мутации са разпространени в целия ген, без да засягат екзон 3 и понастоящем не са забелязани ясни генотип/фенотип корелации.

През 2008 г. Beetz прави заключението, че основният молекулярно-генетичен механизъм при тази форма на заболяването е свързан с хаплоинсуфициентност.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в ZFYVE27 гена, кодиращ белтъка протрудин (НСП 33)**

С тази форма е описано едно немско семейство с некомплицирани фенотип от Mannan през 2006 г. Индексната пациентка имала дълги години пес еквинус, когато на 50 годишна възраст забелязала, че походката ѝ се променя. Фенотипно при нея били налице хиперрефлексия и спастичност в долни крайници, патологичен рефлекс на Бабински двустранно и клонуси на стъпалата. Сетивността била незасегната. За сравнително кратко време тя става зависима от инвалиден стол и накрая е прикована на легло. Нейните дъщеря и син също имат пес еквинус, спастичност в краката и променена походка. Когнитивен дефицит и допълнителни неврологични симптоми не се откриват.

Mannan през 2006 г. установява при разглежданото семейство погрешносмислена мутация в ZFYVE27 гена. Той кодира белтък, наречен FYVE-finger domain protein или протрудин, който нормално взаимодейства със спастина. Проведените *in vivo* имунопреципитационни изследвания показват, че в случая взаимодействието на мутантния ZFYVE27 протеин със спастина е силно нарушено.

Още два НСП локуса се картират в близост с ZFYVE27 гена върху хромозома 10q: НСП 9 върху 10q23.3-q24.2 и НСП 27 върху 10q22.1-24.1. При своето изследване през 2006 г. Mannan и сътр. са изключили ZFYVE27 гена и от двата локуса. Така подтипът на НСП, предизвикан от мутации в ZFYVE27 гена е означен като НСП 33.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 12q23-24 (НСП 36)**

Тази форма на заболяването е описана от Schule и сътр. през 2009 г. при пациенти от многобройно немско семейство. Средната възраст на проява на първите симптоми варира между 14 г. и 33 г. При болните са налице типичните прояви на „чиста“ НСП – спастична походка, хиперрефлексия и патологични рефлексии на Бабински. Допълнително се наблюдават сетивни абнормности в долни крайници – смутени са усетите за допир и температура, за вибрация и позиция. При никой от пациентите не се наблюдават невропсихологични абнормности. Всички имат завършено средно или висше образование и професионалната им ангажираност е съответна на доброто образование. При всички засегнати продължителността на заболяването показва строга корелация с неговата тежест, спазвайки линейна прогресия. МРТ на главен мозък при всички пациенти е нормален, не се установяват хипоплазия на корпус калозум или малкомозъчна атрофия, както и изтъняване на

цервикалния миелон. Централното моторно проводно време е забавено, а ЕМГ демонстрира ангажиране на сетивните и моторни влакна на периферните нерви на долни крайници – удължени дистални моторни латентности, намалени моторна и сензорна скорост на провеждане, удължена латентност на F-вълните, съответстващи на сензомоторна полиневропатия.

Авторите установяват, че при семейството се касае за нов локус (НСП 36), който те локализиращ върху хромозома 12q23-24. Наличието на сензомоторна полиневропатия в комбинация с проявите на „чиста“ НСП, говори, че НСП 36 всъщност се характеризира с комплициран фенотип.

Тази комбинация в никакъв случай не е уникална за НСП 36. Подобно съчетание е описано при редица автозомно-доминантни форми (НСП 3, НСП 9, НСП 10, НСП 17 и НСП 41) и автозомно-рецесивни форми (НСП 7, НСП 11, НСП 14, НСП 15, НСП 21, НСП 25, НСП 26, НСП 27 и НСП 30). Авторите подчертават, че в една немска специализирана клиника приблизително 1/3 от пациентите с различни генетични форми на НСП имат клинични белези на полиневропатия и че при 50% от тях полиневропатията е единствен комплициращ белег.

НСП 36 е третият НСП локус, който се картира върху хромозома 12. Освен автозомно-рецесивната НСП 26 върху хромозома 12p1-12q14, тук се разполага и KIF5A (НСП 10) върху хромозома 12q13. Никой от тези локуси обаче не се припокрива с локуса за НСП 36. Локус НСП 36 съдържа 153 гена, няколко от които са обещаващи кандидати за НСП според техните известни или предполагаеми функции.

Интерес представлява и фактът, че НСП 36 локус се припокрива или е в тясно съседство с локусите за още 5 двигателни разстройства. СЦА 2 се характеризира с церебеларна атаксия в комбинация със забавени очни сакади, хипорефлексия и титубацио. Описани са обаче и фенотипи, показващи изразено пирамидно ангажиране. В разглежданото германско семейство не са наблюдавани нито абнормни САГ повтори, нито вариации в АТХN2. Останалите 4 двигателни разстройства, чиито локуси се припокриват с НСП 36 се различават по един кардинален белег – липсата на пирамидно ангажиране. Тук се отнасят скапуло-перонеалната спинална мускулна атрофия, вродената спинална мускулна атрофия в долни крайници, херeditарната моторна и сензорна невропатия тип 2с и херeditарната моторна невропатия тип 2.

Тези данни говорят, че броят на двигателните разстройства, свързани с гените и локусите на хромозома 12 е изненадващо голям. Само бъдещи изследвания биха отговорили на въпроса дали част от заболяванията не са алелни и по този начин да дадат нови гледни точки за разбирането на патофизиологията на НСП.

### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парепареза, скачена с хромозомен локус 8p21.1-q13.3 (НСП 37)**

Тази форма е описана от Hanein през 2007 г. при изследване на 13 пациенти от 4 поколения на едно френско семейство. Началото е твърде вариabilно между 8 г. и 60 г., със средна възраст на дебют 31.6 години. Клиничната картина включва спастична походка и екстензорни плантарни отговори. Вариabilно са проявени хиперрефлексия в горни крайници, слабост на м. илипсоас, намален вибрационен усет в долни крайници и уринарна императивност. Заболяването прогресира бавно. Никой от засегнатите не използва помощни средства при придвижване, а МРТ находка е нормална. Няколко индивиди са окачествени като възможно или вероятно засегнати, което говори за непълна пенетрантност.

Чрез геномен анализ Hanein идентифицира през 2007 г. кандидат-локуса за заболяването, нарича го НСП 37 и открива връзката му с хромозома 8p21.1-q13.3. Генетичните анализи изключват мутации в кодиращите региони на KIF13B и NRG1 гените. Хаплотипът върху хромозома 8 е открит при всички болни и възможно/вероятно засегнати индивиди. При всички засегнати и при голяма част от незасегнатите индивиди в семейството е установена сегрегация и в друг регион върху хромозома 10q22.3-q23.31. Такава обаче не е установена при никой от възможно/вероятно засегнатите представители на семейството, което говори, че тя вероятно играе роля на фенотипен модификатор.

#### **Автозомно-доминантна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в SLC33A1 ген (НСП 42)**

Мутацията е описана в китайско семейство при поне 20 индивида с диагностицирана автозомно-доминантна НСП. Налице е поне един случай на непълна пенетрантност при облигатен носител. Възрастта на началото варира широко между 4 г. и 42 г., въпреки че повечето засегнати индивиди развиват първи симптоми през II десетилетие от живота. Класическите клинични прояви включват спастична походка, повишен мускулен тонус, хиперрефлексия, слабост и хипотрофия на мускулатурата на долни крайници, патологичен рефлекс на Бабински двустранно и пес кавус. Никой от засегнатите не е на инвалидна количка и липсват допълнителни неврологични симптоми.

През 2008 г. Lin картира отговорния за заболяването locus върху хромозома 3q24-q26. През същата година идентифицира и хетерозиготна мутация в SLC33A1 гена. Механизъмът на възникване на заболяването е определен като дължащ се на хаплоинсуфициентност.

#### **СПАР (Спастична парапареза, атаксия, ментална ретардация)**

През 2002 г. е описано семейство с шест засегнати представители в три генерации с доминантно унаследявано неврологично заболяване, манифестиращо се с некомплицирана спастична парапареза, с или без атаксия, или със спастична парапареза, атаксия и ментална ретардация (Hedera и сътр.). Клиничният фенотип бил изключително разнообразен както между, така и в отделните поколения. Мъж и жена от първите две генерации имали чиста спастична парапареза, характеризираща се със спастичност, хиперрефлексия, патологичен рефлекс на Бабински, уринарна дисфункция и дискретни сетивни смущения в долни крайници. Две жени от II и III генерация имали спастично-атактичен фенотип, характеризиращ се с атаксия, дизартрия, абнормни екстраокуларни движения и лека дистония, асоциирани към симптомите на спастична парапареза. Двама мъже от III поколение имали спастичност, атаксия, дистония и ментална ретардация. Трима от изследваните имали гръбначномозъчна атрофия на МРТ, а двама болни с клинично изявена атаксия имали атрофия на малкия мозък. Налице била антиципация. Чрез генетични изследвания били изключени множество форми на спиноцеребеларна атаксия и НСП. Не са открити абнормни тринуклеотидни повтори.

## **1.8.2 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИТЕ ФОРМИ**

### **Автозомно-рецесивна херeditарна спастична парапареза, дължаща се мутации в параплегиновия ген (НСП 7)**

НСП 7 генът е първият, открит от De Michele през 1998 г. автозомно-рецесивен ген, свързан с НСП. Той кодира протеин, наречен параплегин. НСП тип 7 е една от най-честите АР форми на заболяването. Мутациите в параплегиновия ген водят до изявата на клинично чист фенотип или на комплициран с дизартрия, дисфагия, оптична атрофия, аксонална невропатия и наличие на “съдови” лезии, церебрална или церебеларна атрофия на МРТ. Средната възраст на дебюта на заболяването е 25 години. За първото описано семейство с тази мутация е преценено, че е с чист фенотип, независимо от наличието на дизартрия, която нормално не се среща при чистите форми.

До 2007 г. в параплегиновия ген са описани 16 мутации и няколко хетерозиготни аминокиселинни замени, включително полиморфизми и редки варианти с неизяснен ефект (Casali и сътр., 1998; McDermott и сътр., 2001; Wilkinson и сътр., 2004; Elleuch и сътр., 2006; Warnecke и сътр., 2007). През 2001 г. McDermott описва и хетерозиготна микроделеция при семейство с НСП с доминантно унаследяване. На базата на тези проучвания общата честота на НСП 7 мутациите в рецесивните семейства се изчислява между 1.5% и 4%, ако се вземат предвид и случаите с единични хетерозиготни мутации (Elleuch и сътр., 2006). Независимо от тях се наблюдава и висока честота на редки нуклеотидни варианти (27 полиморфизма и 14 варианта с неизяснено значение). Тези наблюдения, сравнени с ниската честота на откриване на мутацията водят до значително комплициране при интерпретацията на генетичните резултати (Elleuch и сътр., 2006).

При изследване на по-обширни групи от пациенти с мутации в параплегиновия ген се установява средна възраст на дебюта между 11 и 19 г. и бавна прогресия на заболяването. Налице е вариабилно комплициран фенотип като наред със спастичността в долни крайници се наблюдават церебеларни белези с атаксия в крайниците, дизартрия и нистагъм. В изследваните групи пациенти не се открива оптична атрофия. МРТ на главен мозък при болните с атаксия показва наличие на церебеларна атрофия. Често пациентите са деца на инбредни бракове.

В изследваните серии холандски пациенти, честотата на НСП 7 мутациите в спорадични случаи с късно начало достига до 7% (Vrugman и сътр., 2008).

В мускулната тъкан на пациенти с мутации в параплегиновия ген се установяват белези за митохондриални дисфункции. Не случайно комплицираната фенотипна изява при тези пациенти представлява реминисценция на наблюдаваната при митохондриалните заболявания. Това навело изследователите на мисълта, че митохондриалните дисфункции могат да бъдат общ фактор в патогенезата на НСП и при други автозомни локуси. За целта са проведени изследвания при болни с доказани мутации в НСП 4 гена, в НСП 7 гена, без мутации в нито един от тях (не-НСП 4/НСП 7) и при здрави контроли на съответстваща възраст. Осъществена е иглена мускулна биопсия от м. vastus lateralis. Получената тъкан е изследвана с рутинни хистологични и хистохимични реакции, цитохром С оксидаза (СОХ) и сукцинат дехидрогеназа реакции, спектрофотометричен анализ на комплекси I, II, IV и на цитрат синтетазните активност.

Изследването за цитрат синтетазата показало значимо намаление на активността на комплекс I – 38% и на комплекс IV – 37.5% при не-НСП 4/НСП 7 групата в

сравнение със здравите контроли. Отчетена е и намалената мускулна активност, за която се счита, че отразява митохондриалната активност. За целта активностите на комплекси I и IV са изследвани като отношение на комплекс II. Отново били налице значими намаления на активностите на комплекси I и IV при не-НСП 4/НСП 7 групата. Нещо повече, при последните се оформили и допълнителни групи с изразено намаление на комплекс I или намалена активност на комплекс IV.

Спектрофотометричният анализ не открил сигнификантна разлика между контролите и НСП 4 групата по отношение на активността на респираторните верижни комплекси I и IV.

Досега беше известно, че мутациите в параплегиновия ген водят до смутени митохондриални функции. Вече е ясно, че митохондриални смущения съществуват и при пациенти, при които са изключени мутации в НСП 4 и НСП 7 гените. Диференцираното намаление на активностите на комплекси I и IV в не-НСП 4/НСП 7 групата подсказва вероятността поне още 2 от неустановените гени, чиито мутации водят до НСП да са свързани с митохондриална дисфункция (McDermott и сътр., 2003).

През 2001 г. McDermott описва семейство с параплегинова мутация в Англия. Обръща специално внимание на някои „стряскащи“ особености във фенотипа на болните, а именно амиотрофия, повишени стойности на СРК в серума, сензомоторна полиневропатия и дефекти в окислителното фосфорилиране при мускулна биопсия.

Една от ключовите функции на митохондриите е генерирането на АТФ чрез активността на респираторните комплекси. При нарушена активност на митохондриалните респираторни комплекси ще настъпи вътреклетъчен енергиен дефицит. Други вътреклетъчни последствия са увеличеното генериране на свободни радикали, оксидативен стрес и нарушена вътреклетъчна калциева хомеостаза. Ролята на оксидативния стрес и митохондриалните смущения е известна и при други невродегенеративни заболявания като атаксия на Friedreich, мотоневронна болест и хорей на Huntington. Следователно няма да бъде изненада да се открие митохондриална дисфункция и при други НСП гени, имайки предвид уникалната уязвимост и ранимост на мотоневроните. Нарушените митохондриални функции могат да се дължат на директен ефект от митохондриален протеин, кодиран от ядрена ДНК, както е при НСП 7. Алтернатива е варианта при хорейта на Huntington, където митохондриалната дисфункция може да се дължи на индиректните ефекти на мутацията върху немитохондриални протеини.

Повод за размисъл дава и публикуваното през 2008 г. изследване на обширна група от 135 италиански семейства, проведено от Arnoldi. Изследвани са както спорадични, така и фамилни случаи и са описани 7 нови мутации. Установено е, че по-голяма част от пациентите са с чиста форма, а останалите имат комплициран фенотип. Комплициращите симптоми са: вариабилен по тежест когнитивен дефицит, корова атрофия, дистална амиотрофия, особено в ръцете и леки малкомозъчни симптоми. Петдесет процента от болните имат тазоворезервоарни смущения.

От хистологична и морфологична гледна точка резултатите от мускулните биопсии са далеч от възможността за пълно изясняване. Това се дължи на факта, че малка част от пациентите се биопсират, още по-малка част от резултатите се съобщават, а и самите получени резултати са противоречиви. В италианската серия пациенти са установени промени, говорещи за смутено окислително фосфорилиране. Те потвърждават резултатите, получени от Casali през 1998 г. и McDermott през 2001 г., но противоречат на резултатите на Wilkinson от 2004 г., които откриват само денервационни промени.

Специфичното намаление на активността на митохондриалния комплекс I, установено от Atorino и сътр. през 2003 г., тук се открива само при част от пациентите и

резултатите по-скоро са в подкрепа на данните, съобщени от Коррен през 2007 г., които ясно показват, че липсата на параплегин не се свързва със загуба на м-ААА. Това е така, защото параплегинът се открива само като компонент на хетеро-олигомерни комплекси, съставени от AFG3L2 и AFG3L1, участващи поотделно или заедно. Разнообразните компоненти на м-ААА-протеазните комплекси навеждат на предположението, че съставът на протеолитичния комплекс се определя от експресията му в различните тъкани. Така липсата на параплегин води до откриването на 2 типа м-ААА-протеазни комплекси в мозъка на мишки – хетеро-олигомерен AFG3L2/AFG3L1 комплекс и хомо-олигомерен AFG3L2/AFG3L2. Изказано е схващането, че мутациите в AFG3L2 и AFG3L1 могат да доведат до фенотипи, различни от този на НСП (Коррен и сътр., 2007).

Взети заедно биохимичните наблюдения на Коррен (2007 г.) и нарастващия брой НСП 7 хетерозиготни пациенти по-скоро подкрепят хипотезата за възможен двугенен модел на унаследяване при някои НСП 7 свързани случаи, отколкото изказаното от McDermott предположение през 2001 г. за възможен смесен – автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен модел на унаследяване на заболяването.

Всъщност двете хипотези не се изключват взаимно и може би обясняват два различни аспекта на комплексния механизъм, лежащ в основата на НСП 7 форма на заболяването.

Комплицираните фенотипи на НСП 7 показват в известна степен сходство с други генетично близки заболявания. През 2012 г. Van Gassen и сътр. представят изследване на голяма група холандски пациенти, носители на различни мутации в параплегиновия ген. Изследователите установяват известно припокриване между фенотипите на НСП тип 7 и СЦА28 от една страна и НСП тип 7 и Оптична атрофия тип 1 от друга. Хомозиготните погрешносмислени мутации в екзон 10 на параплегиновия ген водят до фенотипна изява с тежка оптична атрофия. Тежка оптична атрофия, асоциирана с фенотипа на НСП тип 7 е описана и от Casari през 1998 г. и McDermott през 2001 г. Тъй като OPA1 е мутантният протеинов продукт, отговорен за възникването на Оптична атрофия тип 1, авторите изказват хипотеза за възможно взаимодействие между конкретният мутирал вариант на параплегина и OPA1 протеина.

Известно е, че генът, отговорен за възникване на СЦА28 е AFG3L2. От друга страна той участва във функционален комплекс с параплегина на вътрешната митохондриална мембрана. Предполага се, че при СЦА28 абнормните количества на параплегина се отразяват върху функциите в малкия мозък на комплекса митохондриална АТФ-аза - протеаза, формиран от двамата участници в биологичния тандем.

Според някои автори поради изразената церебеларна симптоматика НСП 7 формата може да бъде разглеждана като един от вариантите на спастична атаксия (Bettencourt и сътр., 2012).

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапарезалегия, дължаща се мутации в спартиновия ген (НСП 20; Синдром на Troyer)**

Спартиновите мутации водят изявата на НСП, асоциирана с дистална мускулна слабост (НСП 20; Синдром на Troyer). Синдромът на Troyer е описан през 1967 г. при популация амиши, последователи на Стария завет в САЩ, щата Охайо. Те практикуват строга ендогамия и имат големи семейства като по този начин представляват изключително подходяща група за изследване на рецесивно унаследяваните заболявания. Синдромът представлява комплицирана форма на рецесивна НСП с бавна

прогресия. Кардиналните му белези са спастична парапареза, псевдобулбарна парализа и дистална амиотрофия в съчетание с лека ментална ретардация и скелетни аномалии. Всички пациенти прохождат и проговарят на малко по-късна възраст в сравнение със здравите си роднини. Говорът и походката са абнормни още от самото начало. Сред болните често се откриват емоционална лабилност и афективни смущения. Епилепсията не е характерна за този синдром. При всички, включително и при децата се среща спастична дизартрия, която се влошава с възрастта. Без изключение се среща и дисталната амиотрофия на ръцете и краката с прогресиращо влошаване с възрастта. Церебеларните смущения са също обща черта за всички пациенти. При по-напредналите случаи се срещат и дисфагия, дистонични и хореоатетозни движения в крайниците. МРТ на главен мозък показва наличието на промени в перивентрикуларното бяло вещество фронтопариетално за разлика от обичайно нормалната находка при повечето останали форми на НСП.

### **Автозомно-рецесивната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (АРСАКС)**

Групата на спастичните атаксии включва широк спектър от неврологични синдроми, дължащи се на засягане на пирамидните и спиноцеребеларните пътища. До момента са установени 6 локуса, свързани с тези заболявания: SPAX3 (2q33-q34; MIM# 611390); SPAX4 (10p11.23; MIM# 613672); SPAX5 (18p11.21; MIM# 614487); и SPAX6 (13q11; MIM# 270550), известна като Автозомно Рецесивна Спастична Атаксия на Charlevoix-Saguenay (АРСАКС). До момента са идентифицирани 3 гена: MTPAP, AFG3L2 и SACS, отговорни съответно за развитието на SPAX4, SPAX5 и АРСАКС. Мутациите в MTPAP гена, открити в семейство амиши, са отговорни за развитието на SPAX4 (Crosby и сътр., 2010). Важно е да се отбележи, че AFG3L2 гена, за чиито мутации е известно, че предизвикват СЦА28, е установен като отговорен и за възникването на SPAX5 при испанско семейство (Pierson и сътр., 2011).

АРСАКС е спастична атаксия с ранно начало с висока честота (1/22) в Charlevoix-Saguenay-Lac-Saint-Jean региона на Quebec (Engert и сътр., 2000). Синдромът е честа причина за церебеларна атаксия с ранно начало в Европейските страни (Vermeeg и сътр., 2008).

Заболяването се характеризира със спастичност, дизартрия, нистагъм, хипотрофия на дисталните мускули на крайниците, деформитети на пръстите и стъпалата, сензомоторна невропатия и ретинална хипермиелинизация (Breckpot и сътр., 2008; Pedroso и сътр., 2011). Спастичността в долни крайници обикновено възниква много преди да се появят церебеларните белези (Breckpot и сътр., 2008), което още веднъж демонстрира възможността за припокриващи се фенотипи между две заболявания.

В исторически план във френска Канада през 1978 г. е идентифицирана отделна форма на спастична атаксия с ранно начало. Никой от пациентите никога не е ходил нормално. Заболяването има дълъг ход и слаба прогресия след 20 годишна възраст. При изследваните пациенти били налице атаксия, дизартрия, спастичност в долни крайници, отслабване на дисталните мускули, нистагъм, нарушени плавно проследяващи очни движения, стрираност на ретината от проминенция на ретиналния нерв и наличие при 57% от болните на пролапс на митралната клапа. Заболяването носи известни прилики със синдрома на Tgoyer, въпреки че при последният не се наблюдават нистагъм и нарушение в плавно проследяващите движения.

Заболяването се унаследява автозомно-рецесивно. През 1978 г. Bouchard изказва предположението, че мутантният ген, отговорен за болестта произхожда от двойка живяла през 1650 г. в Quebec City. През 1985 г. вече са известни почти 200 болни с АРСАКС. Установени са ЕМГ различия между пациентите с атаксия на Friedreich и АРСАКС. При последният се наблюдават по-изразени белези на денервация и по-забавена скорост на провеждане. Също така се отбелязват значително по-голяма честота на ЕЕГ промените и по-нисък коефициент на интелигентност в сравнение с атаксията на Friedreich. През 1979 г. с КТ на главен мозък и пневмоенцефалография при 9 изследвани болни е установена малкомозъчна атрофия, ограничена в предните части на вермиса и в предните лобове.

През 1999 г. Richter обръща внимание на клиничната хомогенност на АРСАКС – с ранно начало на спастичната парапареза и отличителна черта проминиращи миелинизирани влакна на ретиналния нерв при изследване, направено при над 300 болни. Повечето семейства произхождат от район в североизточен Quebec, известен като Charlevoix-Saguenay, където честотата на носителството се определя като 1:22.

През 2003 г. са описани четири тунизийски семейства, при три от които е налице кръвно родство, с автозомно-рецесивна атаксия, показваща връзка с локусът на АРСАКС. Средната възраст на началото е 4.5 години и е налице хомогенен фенотип с прогресираща церебеларна атаксия, пирамиден синдром с оживени коленни, но липсващи Ахилови рефлексии и периферна невропатия. Някои от пациентите имат пес кавус, палец-чукче и сколиоза.

През следващите години са описани четири пациента от Италия и две семейства от Япония със същото заболяване, потвърдено и с генетичен анализ.

При проведените генетични изследвания са установени две групи на АРСАКС-асоциирани хаплотипи: голяма група, носител на чест алел на SGCG (γ-саркогликанов ген) и малка група, носител на рядък SGCG алел. Двете групи хаплотипи не изглеждат тясно свързани. През 2000 г. Eugert описва две мутации в SACS гена. Те кореспондират на двата описани хаплотипа.

### **Автозомно-рецесивна херeditарна спастична парапареза, дължаща се мутации в спатаксиновия ген (НСП 11)**

До момента са установени шест локуса, които се свързват с развитието на АР НСП с изтъняване на корпус калозум – НСП 11, НСП 15, НСП 21, НСП 44, НСП 46 и НСП 18. Напоследък става ясно, че между 41% и 77% от случаите се дължат на мутации в 15-та хромозома, които водят до развитие на НСП 11 формата на НСП (Durr и сътр., 2008). Според тези данни НСП 11 се разглежда като най-честата рецесивна форма на НСП. НСП 11 генът кодира белтък, наречен спатаскин. Функциите му все още не са известни, но експерименталните данни сочат, че е разпространен във всички тъкани и че е високо консервативен сред различните видове, което предполага, че е отговорен за важна биологична функция. Възможното наличие на поне 1 трансмембранен домен навежда на мисълта, че е ангажиран с рецепторна или транспортна дейност.

При 65% от болните е налице ясен автозомно-рецесивен модел на унаследяване, докато според различните проучвания между 35% и 40% от случаите са спорадични. Последните съобщения сочат, че 72% от семействата имат хомозиготна мутация в НСП 11 гена, а при 28% тя е в хетерозиготно състояние.

Клиничната картина се характеризира с първоначално нормално развитие, начало на симптомите през първа-трета декада от живота, бавно прогресираща

спастична парапареза, ментална ретардация и изтъняване на корпус калозум. В допълнение могат да бъдат наблюдавани вариабилно проявени екстрапирамидни симптоми, церебеларна атаксия, епилептични пристъпи, сензомоторна полиневропатия с комбинирани прояви на аксонална загуба и демиелинизация. Може би най-характерни черти на тази форма обаче са изтъняването на корпус калозум, показващо прогресия в хода на заболяването, фронтотриеталната кортикална атрофия с паралелно развиващ се когнитивен спад и симетричните лезии в перивентрикуларното бяло вещество.

За първи път тази форма е описана в Япония и дълго е считана за специфична за японската популация. Сред японските фамилии е доказана връзка с хромозома 15q13-15. Първоначално е господствало схващането, че в европейските страни и в Америка е сравнително рядка, тъй като до 2004 г. са описани само 6 семейства, съответно по едно в САЩ, Испания, Португалия, Германия и 2 в Бразилия. Впоследствие следват описания на голям брой семейства в Европа и понастоящем тази форма се счита за много типична за страните от Средиземноморския басейн.

Средната възраст на изява е 14.9+/-5.9 г. Дебютът обичайно е със смущения в походката, но не са редки съобщенията и за първоначална изява на когнитивен дефицит. След средно 14.9+/-6.6 г. от началото на заболяването 53% от болните са приковани на легло или в инвалиден стол, сравнено с 26.6+/-15 г. при болните с мутация в НСП 4 гена (Derienne и сътр., 2006; 2007). Заболяването започва с ангажиране на долни крайници, но в хода му спастична парапареза може да се наблюдава и в ръцете. С напредване на заболяването при всички болни е налице дизартрия и леко до умерено изразени когнитивни нарушения, свързани с намаление на концентрацията и вниманието, които обичайно следват в появата си пирамидните симптоми.

Описани са серии от болни, при които когнитивните смущения предхождат развитието на спастична парапареза. Те се появяват в детството и неотменно прогресират до тежък когнитивен дефицит от фронтален тип за период от 10-20 години. Някои болни демонстрират псевдобулбарно ангажиране с дизартрия и дисфагия. Абнормни сакадирани очни движения и нистагъм се наблюдават при давност на заболяването над 15 години.

Друга отличителна черта на тази форма е аксоналната полиневропатия, асоциирана понякога с преднорогови белези и наблюдавана при 81% от болните след средна продължителност 14.4+/-4.9 години. Те говорят категорично за ангажиране на периферния двигателен неврон и за необходимостта от диференциране от АЛС, особено когато амиотрофията е по-изразена.

При доминиращия брой пациенти (95%) е налице атрофия на корпус карозум, максималнокато изразена в ростралните му части. Счита се, че при част от пациентите може да липсва хипоплазия на корпус калозум при давност под 10 години и че това е белег за значителната фенотипна вариабилност на заболяването.

Кортикална атрофия, особено изразена фронтално, се открива при 81% от болните. Дифузни хиперинтенсни лезии в бялото мозъчно вещество се наблюдават при 69% от засегнатите. Започват от перивентрикуларните области в близост с фронталните или окципитални рога на латералните вентрикули и нарастват по брой и конfluират в хода на заболяването като могат да наподобят левкодистрофия. Повторните МРТ изследвания недвусмислено говорят за постепенна прогресия на описаните промени.

При част от болните зрителните евокирани потенциали също показват абнормности, което говори за значително по-широко разпространение на лезиите. PET разкрива кортикален и таламичен глюкозен хипометаболизъм.

Впечатление прави и фактът, че синдромът на Andermann, който е автозомно-рецесивно заболяване, характеризиращо се с частична или пълна агенезия на корпус

калозум, сензомоторна полиневропатия и ментална ретардация, се картира върху хромозома 15q14. НСП с хипоплазия на корпус калозум се картира близо до отговорния за развитието на синдрома на Andermann регион като при това двете заболявания имат близки клинични характеристики. До момента обаче не са открити достатъчно убедителни клинични и генетични доказателства, че посочените заболявания са алелни.

#### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в СУР7В1 ген (НСП 5А)**

През 2003 г. Wilkinson съобщава за английско семейство, в което шест индивида са засегнати от автозомно-рецесивна НСП. Фенотипът се характеризира с тежко изразена спастичност в долни крайници, вариabilно проявена слабост, хиперрефлексия, задностълбцови сетивни смущения и тазоворезервоарна императивност. Възрастта на първите симптоми варира от 8 г. до 40 г. При мускулните биопсии на двама от засегнатите индивиди не са установени индикации за дефекти в окислителното фосфорилиране.

При геномен анализ Wilkinson установява връзка с локус НСП 5А, разположен върху хромозома 8q.

През 2008 г. Tsaousidou установява при засегнатите индивиди от 6 фамилии хомозиготна мутация в СУР7В1 ген. Откритието демонстрира първичния метаболитен модел на трансформирането на невростероидите в мозъка и водещата роля на смутения холестеролов метаболизъм в патогенезата на мотоневронните дегенеративни заболявания.

При изучаването на пет тунизииски семейства с чиста форма на автозомно-рецесивна НСП Hentati през 1994 г. открил, че четири показват връзка с НСП 5А локус върху 8 хромозома, а при една фамилия такава връзка липсва. Локусът за автозомно-рецесивна НСП, несвързана с хромозома 8 се означава като НСП 5В. Възможно е, разбира се, несвързаното семейство да има мутация в локуса, отговорен за автозомно-доминантната НСП върху хромозома 14 или за автозомно-доминантна НСП, която не е свързана с хромозома 14 (НСП 4 например) или да има мутация в локус върху хромозома 8, различен от този, където се картира НСП 5А. Съществуват десетки примери, при които автозомно-доминантните и автозомно-рецесивни форми на заболяванията възникват от различни мутации в един и същи ген, например алелните варианти на родопсина, на растежния хормон, на инсулиновия рецептор, на фактора на von Willebrand.

#### **Автозомно-рецесивна наследствена спастича парапареза, скачена с хромозомен локус 3q27-q28 (НСП 14)**

През 2000 г. Vazza изучава италианско семейство с НСП със средна възраст на начални оплаквания 30 години. Първите прояви при всички пациенти са от нарушена походка. “Тихите” клинични прояви включвали хиперрефлексия и лека спастичност в долни крайници, патологичен рефлекс на Бабински двустранно и пес кавус. Всички имали лека ментална ретардация и белези на дистална моторна невропатия. Биопсията на сурален нерв при един от пациентите показала нормален резултат. Всички пациенти се придвижвали без помощни средства. След изключване на НСП 5, НСП 7 и НСП 11 Vazza провел геномен анализ и установил връзка с нов локус върху хромозома 3q, който означил като НСП 14.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в спастициновия ген. (Синоними: Спастична парапареза и ретинална дегенерация; Синдром на Kjellin; НСП 15)**

Louis-Bar и Pirot описват през 1945 г. двама братя с дегенерация на макулата и спастична парапареза и ги отнасят към заболяванията от групата на наследствените спастични парапарези. Третият брат също имал променена походка. Авторите не могли да открият други съобщения за подобни случаи.

През 1959 г. Kjellin публикува данни за две двойки братя от две семейства, които имат спастична парапареза, дистална амиотрофия в ръцете, ментална ретардация, олигофрения и централна дегенерация на ретината. Менталната ретардация била налице още от раждането, а спастичната парапареза се изявила през III декада.

Mahloudji и Chuke съобщават през 1968 г. за жена със спастична парапареза с късно начало и ретинална дегенерация. Тя имала две сестри, едната от които имала идентична клиника, а при третата била налице само спастична парапареза. Stieffel и Тодоров продължили наблюдението на семейството и през 1974 г. установили, че третата сестра също развила типични ретинални промени. Всички индивиди били умствено изостанали. Началото на заболяването било между 30 г. и 36 г.

Hughes описва през 2001 г. две ирландски фамилии с автозомно-рецесивна НСП, комплицирана с пигментна макулопатия, дистална амиотрофия, дизартрия, ментална ретардация и задълбочаващ се през годините интелектуален дефицит.

През 2007 г. Elleuch изследва 3 големи арабски фамилии с автозомно-рецесивна НСП, свързана с локус НСП 15. Началото на заболяването варира между 10 г. и 19 г. Фенотипната изява включва спастична парапареза, сакадирани очни движения, когнитивен дефицит и церебеларни белези, а МРТ установява хипоплазия на корпус калозум. Вариабилно били проявени аксонална периферна невропатия, екстрапирамидни белези и абнормности в бялото мозъчно вещество. Намалена зрителна острота не е установена. Изследователят обръща внимание на голямата клинична хетерогенност на тази форма на НСП.

Boukhris описва през 2008 г. три тунизииски семейства от арабски произход с НСП 15. Началото на заболяването е между 8 и 16 годишна възраст с бавно прогресираща спастичност в долни крайници и ментална ретардация. При част от пациентите са проявени дистална амиотрофия, пес кавус, леко ангажиране на горни крайници, дизартрия и аксонална или демиелинизираща невропатия. Липсва зрително засягане.

Изследвайки тази форма на заболяването през 2001 г., Hughes открива връзката му с локус върху хромозома 14q. През 2008 г. Hanein идентифицира 6 различни хомозиготни мутации в ген ZFYVE26 при семействата описани по-рано от Hughes, Elleuch, Casali и Boukhris.

Счита се, че това е втората по честота причина след НСП 11 за развитие на автозомно-рецесивна НСП с хипоплазия на корпус калозум.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в ERLIN2 гена (НСП 18)**

Заболяването се дължи на хомозиготни мутации в ERLIN2 гена. НСП тип 18 е тежко автозомно-рецесивно заболяване с начало в ранното детство и спастична параплегия, водеща до двигателна инвалидизация. Повечето пациенти имат тежка

психомоторна ретардация. При повечето се наблюдават изразени контрактури в ставите (Alazami и сътр., 2011, Yildirim и сътр., 2011).

За първи път заболяването е описано през 2006 г. при две несвързани омански семейства. Началото на симптоматиката е между 2 и 6 годишна възраст. При пациентите се откриват спастичност и слабост в долни крайници, хиперрефлексия и патологичен рефлекс на Бабински. Възможна е лека спастичност в горни крайници. Наблюдават се ментална ретардация, забавено психомоторно развитие и агенезия на корпус калозум. При малка част от пациентите са описани и епилептични припадъци. На ЕЕГ се открива общо забавяне на трасето и генерализирани нискоамплитудни спайкове и вълни, съвместими с атипична абсансова епилепсия.

През 2011 г. Yildirim публикува данни за голямо инбредно турско семейство. Наблюдаваното заболяване при засегнатите индивиди е наречено: «Синдром с интелектуален дефицит, моторна дисфункция и ставни контрактури». Първите прояви са между 6 месечна и 2 годишна възраст със спиране на развитието и регресия на моторните функции. Част от болните имат инфантилни фебрилни гърчове. Деформитетите в дисталните отдели на долни крайници стават отчетливи на 1-2 годишна възраст и прогресират бавно, но в крайна сметка винаги се стига до специфична фиксирана позиция на крайниците. Изглежда контрактурите започват от дисталните отдели на долни крайници и се разпространяват в асцендентна посока, ангажирайки глезени, колене, лакътни стави като накрая обхващат гръбнака и врата. Никой от пациентите не може да ходи. Единици са тези, които могат да седят седнали. Абсолютно всички пациенти имат интелектуален дефицит и никой не може да говори, чете или пише. Мускулната биопсия и ЕМГ са нормални. Електронната микроскопия на бели кръвни клетки открива в 7-10% от тях големи, свързани с мембраните на ендоплазмения ретикулум, вакуоли.

Анализите са установили, че кандидат-локусът за заболяването е локализиран върху хромозома 18p12-p11.21. Идентифициран е и отговорният ген – ERLIN2, в който се открива хомозиготна мутация. Изследванията сочат, че този ген е ангажиран с функции, свързани с разграждането на ендоплазмения ретикулум (ЕРР). Загубата на функциите на ERLIN2 гена може би води до непрекъсната активност на IP3 сигнализацията и на невроналните канали, тъй като ЕРР нормално разграждат IP3 рецепторите.

#### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в гена, кодиращ маспардин (НСП 21; Маст синдром)**

В САЩ, щата Охайо през 1967 г. сред изолирана популация амиши са описани 20 случая на рецесивно унаследявана форма на пресенилна деменция, наречена Маст синдром (Cross, McKusick). Началото на заболяването е във II-III декада с бавно прогресираща спастична парапареза и белези на ангажиране на базалните ганглии.

През 2003 г. Simpson изследва 29 представители на същото семейство и открива заболяването при 14 от тях. Налице била прогресия при всички пациенти до степен акинетичен мутизъм при най-тежко засегнатите. Изоставане в развитието, включително двигателни затруднения с лека дискоординационна симптоматика, били забелязвани в някои случаи още от детството. При част от пациентите трудностите при ходене и менталната ретардация започвали в началото на II декада, докато при други липсвали сигурни данни за подобно ангажиране преди III-IV десетилетие от живота.

При всички болни неврологичното изследване открило пирамидни белези с мускулна хипертония, оживени рефлексии и екстензорни плантарни отговори.

Пирамидното засягане било по-тежко в краката, отколкото в ръцете. МРТ на главен мозък демонстрирала хипоплазия на корпус калозум и абнормности в бялото мозъчно вещество.

Провеждайки генетични анализи през 2003 г. Simpson открива връзката на заболяването с хромозома 15q22.31. При всички болни е установена инсерция в ACP33 гена. Идентифициран е и белтъчният му продукт, наречен маспардин, който притежава транспортни и сортиращи функции.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 1q24-q32 (Синоними: Спастична парапареза с пигментни аномалии, витилиго, преждевременна депигментация на косата и абнормен фациес; Синдром на Lison; НСП23)**

През 1980 г. и през 1981 г. независимо един от друг Adballat и Lison описват йорданско семейство, в което двама братя и сестра, родени от брак между първи братовчеди, развиват спастична парапареза и периферна невропатия, промени в кожата и пигментацията на косата, включващи витилиго, хиперпигментации и преждевременна депигментация на косата. Биопсията на н. суралис показала аксонална дегенерация, а кожната биопсия разкрила абнормна пигментация на епидермиса. Пробандът имал дифузна депигментация на косата още от самото раждане. На шест месечна възраст развил петниста пигментация по изложените на слънчева светлина кожни зони. Прогресиращата долна парапареза е забелязана на възраст 6 години. Конфигурацията на лицето му била фина, с “остри” черти. Въз основа на това описание е преценено, че се касае за автозомно-рецесивно заболяване.

През 1981 г. Stewart описва две сестри, техният брат и две дъщери на по-голямата от сестрите със спастична парапареза, перонеална невропатия и хипопигментация, основно около коленете и горната претибиална зона.

Daras през 1983 г. съобщава за двама братя и сестра, родени от брак между първи братовчеди с прогресираща спастична парапареза и церебеларна симптоматика, които развиват големи хиперпигментирани невуси в долни крайници.

През 1985 г. Mukamel публикува наблюденията си върху инбредно арабско семейство с четири засегнати индивиди. Всички имат тежко инвалидираща спастична парапареза от ранното детство в съчетание с абнормности в пигментацията на кожата и косата. При един от засегнатите са налице микроцефалия и многобройни петна тип “café au lait”. Депигментация на косата е налице от самото раждане. През 2003 г. Blumen продължава наблюдението върху описаното семейство. На възраст между 22 г. и 32 г. пациентите били преждевременно състарени, с бяла коса, вежди и мигли. Кожата им била хипопигментирана в закритите зони, а в изложените на светлина части от тялото имало подобни на витилиго депигментации. Всички пациенти имали тежко инвалидираща спастична парапареза и лек когнитивен дефицит.

През 2003 г. е описано момиче от Северна Европа с хипопигментации на кожата и спастична парапареза, което не е продукт на инбреден брак и има 4 здрави братя и сестри. Фенотипно при родителите се наблюдават нисък ръст, спастична походка, хиперрефлексия в долни крайници, витилиго и нормален интелект. Типът на унаследяване не е изяснен.

При описаното арабско семейство е установена връзка с хромозома 1q24-q32. Хаплотипният анализ разкрива хомозиготност на алелите при всички болели индивиди.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 13q14 (НСП 24)**

В литературата има съобщения само за едно семейство от Саудитска Арабия с НСП, дължаща се на ангажиране на НСП 24 локус. Боледуват пет представители на фамилията. Първите прояви са забелязани на възраст 1 година, когато пациентите започват да стоят изправени. По-късно се добавила тенденция за ходене на пръсти, походка тип “ножица”, хиперрефлексия и клонуси. Геномният анализ установил връзка с хромозома 13q14.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 6q23.3-q24.1 (Спастична парапареза с дискови хернии; НСП 25)**

В литературата с това заболяване е описано само едно семейство от Zortea през 2002 г. Касае се за италианско семейство, в което четири индивида развиват спастична парапареза в долни крайници на възраст между 30 г. и 46 г. При всички парапарезата се придружава или предхожда от болки в гръбнака с ирадиация към горни или долни крайници и всички при невроизобразяване имат дискови хернии и спондилоза.

Геномният анализ при това семейство установил връзка с локус НСП 25 върху хромозома 6q23.3-q24.1.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 12p11.1-q14(НСП 26)**

До момента съществуват данни за едно кувейтско семейство, при което е установена връзка с локус НСП 26. Пет негови членове развили прояви на комплицирана форма на НСП с ранно начало.

При пробандът на 8 годишна възраст се появяват прогресираща дизартрия и трудности при ходене, съпроводени с чести падания. Неврологичното изследване на 13 годишна възраст показало наличие на спастична парапареза, ходене на пръсти, хиперрефлексия, екстензорни плантарни отговори, пес кавус и хипотрофия на малките мускули на ръцете и краката. Налице бил интелектуален дефицит. Малкомозъчните функции, ЕЕГ и скоростите на провеждане в периферните нерви били нормални.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 10q22.1-q24.1 (НСП 27)**

През 2004 г. е описано многобройно семейство от френско-канадски произход със засегнати седем индивида и чиста форма на НСП с късно начало (Meijer и сътр.). Всички пациенти имат умерена до тежка спастична парапареза с хиперрефлексия, патологичен рефлекс на Бабински, тазоворезервоарни смущения и умерено до тежко смутен вибрационен усет в стъпалата. Някои пациенти имат дизартрия. Само един пациент е прикован на инвалиден стол. ЕМГ показала нормални скорости на провеждане. В ЕП на двама пациенти са установени абнормности. Генетичните изследвания демонстрирали връзка с локус НСП 27 върху хромозома 10q22.1-q24.1.

Този локус частично се припокрива с локуса за НСП 9, мутациите в който водят до автозомно-доминантна НСП с допълнителни неврологични прояви.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 14q21.3-q22.3 (НСП 28)**

През 2005 г. е описано мароканско семейство с чиста форма на НСП с ранно начало. Засегнати са трима представители на фамилията. Началото е на възраст между 6 г. и 15 г. Фенотипът се характеризира със спастична парапареза, дистални сетивни смущения в долни крайници и дискретно ангажиране на горни крайници. Пациентите с по-ранно начало имат пес кавус и сколиоза. Геномният анализ открил връзката на тази форма с НСП 28 локус върху хромозома 14q21.3-q22.3.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 2q37.3 (НСП 30)**

Тази форма е описана при алжирско семейство, в което четири индивида страдат от НСП. Средната възраст на дебюта е 17.5 г. (между 12 г. и 21 г.). Наблюдават се хиперрефлексия в краката и екстензорни плантарни отговори, сетивни разстройства в дисталните отдели на долни крайници и сакадирани очни движения. Налице са церебеларни белези, а МРТ показва лека дифузна малкомозъчна атрофия. Прогресията е бавна. Всички могат да се самообслужват 15 години след началото на заболяването. Преценено е, че това е комплицирана с церебеларно ангажиране и периферна полиневропатия форма.

През 2006 г. Klebe установява връзката на заболяването с НСП 30 локус върху хромозома 2q37.3

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 16q21-q23 (НСП 35)**

През 2008 г. е идентифицирано голямо оманско семейство, в което седем индивида са засегнати от НСП (Dick и сътр.). Заболелите са на възраст между 6 г. и 11 г. и имат дистална слабост в долни крайници и трудности при ходене. През следващите 2-4 години е налице бърза прогресия със задълбочаваща се спастичност, първоначално в долни, а после и в горни крайници с хиперрефлексия, патологичен рефлекс на Бабински, като на възраст 25 години стават абсолютно зависими от обгрижване. Вариабилни прояви са клонус на стъпалото, дизартрия, епилептични пристъпи и enuresis nocturna. При повечето е налице прогресиращ когнитивен дефицит. В ранна зряла възраст пациентите са приковани на инвалиден стол. МРТ на главен мозък при пробанда не показва абнормности.

През 2008 г. е идентифициран и хомозиготният кандидат регион, причиняващ заболяването върху хромозома 16q21-q23.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в PNPLA6 гена (Невронтоксична естераза свързано моторно невронно заболяване; НСП 39)**

Тази форма на заболяването се дължи на мутации в PNPLA6 гена, кодиращ белтък, наречен невронтоксична естераза (НТЕ).

Описана е от Reinier през 2008 г. и представлява НСП, асоциирана с хипотрофии на мускулите в дисталните отдели на горни и долни крайници. Заболяването е наблюдавано в семейство на евреи Ашкенази и при несвързано с първото северноевропейско семейство. Засегнатите индивиди развиват от детството прогресираща спастична парапареза в долни крайници и хипотрофия на малките мускули на ръцете и краката. Електрофизиологичните изследвания насочват към моторна аксонопатия в крайниците. МРТ демонстрира атрофия на гръбначния мозък, максимално проявена в торакалния отдел. Описаният фенотип напомня за този при полиневропатия, индуцирана от фосфорноорганични съединения и на синдрома на Troyer. Тук обаче не се откриват допълнителните белези и симптоми, характерни за последния.

Reinier открива връзката на заболяването с хромозома 19p13. Той установява мутации в НТЕ гена, като при първото семейство тя е в хомозиготно състояние, а при второто в хетерозиготно.

**Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в GJC2 гена (НСП 44)**

Тази форма е описана през 2009 г. (Orthmann-Murphy и сътр.). Засегнати са трима пациенти в голямо италианско семейство. Началото на заболяването е през I-II декада от живота, но по-отчетлива прогресия се наблюдава през третото десетилетие. Болните имат пес кавус, дизартрия, дисметрия и интенционен тремор. Описани са поясна хиперлордоза и сколиоза. Особен интерес представлява фактът, че МРТ на главен мозък при всички пациенти демонстрира хипомиелинизиращи зони в бялото вещество и хипоплазия на корпус калозум. Така тази форма става петата, след НСП 11, НСП 15, НСП 21 и НСП 18, която показва хипоплазия на корпус калозум. При всички пациенти е удължено централното моторно проводно време при МЕР, а скоростта на провеждане в периферните нерви е нормална.

При всички болни е установена хомозиготна мутация в GJC2 гена. Хетерозиготните носители на мутацията в семейството са асимптомни. Авторите отбелязват, че фенотипно заболяването е по-леко от хипомиелинизиращата левкоенцефалопатия 2, която се явява алелна болест.

Отговорният за заболяването ген – GJC2 е локализиран върху хромозома 1q42. Той кодира белтък, състоящ се от 436 аминокиселини, който принадлежи към семейството на Gap junction протеините. От своя страна gap junction протеините са представители на голямото семейство на хомоложните конексини. GJC2 протеинът се експресира в олигодендроцитите на приматите и регулацията на неговата експресия е паралелна с тази на останалите миелинови протеини. Състои се от 4 трансмембранни, 2 екстрацелуларни и 3 цитоплазмени домена.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 10q24.3-q25.1 (НСП 45)**

Тази форма е описана при турско инбредно семейство, при която белезите на ангажиране на централния двигателен неврон се съчетават с ментална ретардация. Първите прояви са налице още при раждането. Моторното развитие е забавено. Засегнатите индивиди прохождат на възраст между 5 и 8 години. Описани са контрактури в ставите, миопия, пендуларен нистагъм и оптична атрофия. Никой от пациентите не се е научил да чете или пише. Не са установени намалена мускулна сила, малкомозъчни и тазоворезервоарни смущения.

През 2009 г. Dursun и сътр. идентифицират отговорния локус и го обозначават като НСП 45. Той се локализира върху хромозома 10q24.3-q25.1.

### **Автозомно-рецесивна наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус 9q21.2-q21.12 (НСП 46)**

НСП 46 е автозомно-рецесивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с начало в детството, бавно прогресираща спастична парапареза, асоциирана с малкомозъчни белези, леко когнитивно нарушение и хипопластичен корпус калозум (Boukhris и сътр., 2010).

Заболяването е наблюдавано при инбредно тунизийско семейство, в което пет индивида са диагностицирани с комплицирана форма на НСП с ранно начало. Първите прояви на заболяването са незабележимо прогресиращи стегнатост и слабост в краката с начална изява на възраст между 2 г. и 10 г. При част от пациентите се наблюдават слабост и спастичност в горни крайници, спастична дизартрия и тазоворезервоарни смущения. Интелектуалното развитие първоначално е нормално, но с прогресията на спастичната парапареза се отбелязва и лек когнитивен упадък. Всички пациенти имат малкомозъчна атаксия и конгенитална билатерална катаракта. Мозъчната МРТ при двама пациенти показва изтъняване на корпус калозум и леки малкомозъчна и церебрална атрофия. Изключена е връзка с локуси НСП 11 и НСП 15.

Отговорният за заболяването ген е локализиран през 2010 г от Boukhris върху хромозома 9q21.2-q21.12.

### **Синдром на Sjogren-Larsson (Ихтиоза, спастично неврологично заболяване и олигофрения)**

През 1957 г. Sjogren и Larsson описват 28 пациенти с произход от Северна Швеция с характерен фенотип, включващ спастична парапареза, ментална ретардация и ихтиоза. Те изказват предположението, че всички са носители на една и съща мутация, възникнала преди около 600 г. и че 1.3% от населението на Северна Швеция е хетерозиготен носител на патологичния ген. През 1958 г. Bunnell определя неврологичното заболяване като спастична квадриплегия. Кожните промени при синдрома на Сьогрен-Ларсън (ССЛ) са подобни на тези при вродената ихтиоформена еритрозермия, при все че се описват и вариации в тежестта им. Те са проучвани от Goldsmith и сътр. през 1971 г. Около половината от болните имат пигментна дегенерация на ретината. Лезиите на очното дъно са изследвани от Gilbert през 1968 г.

Той описва ретиналните бели петна и екхимозите, които са налице още при раждането или се появяват скоро след това.

Повечето пациенти никога не са проходили. Ръстът е нисък. Приблизително половината от засегнатите имат епилептични пристъпи. Клинично подобрение настъпва при ограничаване на хранителния прием на мазнини и обогатяване на диетата със средновеижни триглицериди.

Авторският колектив на Jagell описва през 1981 г. в Швеция 41 фамилии със засегнати 58 пациенти, от които 35 са живи. От тези 58 болни, 45 произхождат от ограничена област на Североизточна Швеция. Така в провинция Vasterbotten честотата на заболяването е определена като 8.3/100 000, честотата на хетерозиготното носителство на 2.0%, а честотата на носителство на гена на 0.01.

При проследяването на посочените пациенти е установено, че леката до умерена хиперкератоза е по-слабо проявена по лицето и е налична още при раждането. Ихтиозата се развива по-късно през детството. Кожните промени са концентрирани по врата, долната част на корема и в сгъвките на ставите. Косата, ноктите и потоотделянето не са засегнати. Петната на очното дъно били задължителен и ранен белег при всички пациенти.

През 2000 г. са изследвани 15 пациенти със ССЛ с доказан дефицит на алдехид дехидрогеназа и при всички е установена ювенилна макулна дегенерация. При болните били налице високо специфичните двустранни жълто-бели ретинални петна от 1-2 годишна възраст. Броят на петната нараствал с възрастта. Степента на макулните абнормности не корелирала с тежестта на ихтиозата или на неврологичните прояви. Повечето пациенти имали фотофобия.

Култивирани кожни фибробласти от болни със ССЛ показват смутена хексадеканолова оксидация, дължаща се на дефицит на НАД+ оксиредуктаза. Този дефицит може да бъде установен и в левкоцити на болните и на хетерозиготни носители. Изучаването на липидния метаболизъм в култивирани кожни фибробласти показва абнормно повишени нива на хексадеканол. През 1988 г. е потвърден и дефицитът на НАД+ оксиредуктаза, ензим, който катализира оксидацията на хексадеканола до мастни киселини.

НАД+ оксиредуктазата е комплексен ензим, който се състои от 2 отделни протеина, които последователно катализират оксидацията от мастен алкохол до алдехид и след това до мастна киселина. Проведени са изследвания за установяване дали е нарушен първият етап от процеса – мастната алкохол дехидрогеназа (МАДХ) или вторият етап – мастната алдехид дехидрогеназа (МАЛДХ). През 1991 г. е установено, че от селективен дефицит страда МАЛДХ, а МАДХ е нормална.

През 2006 г. е описано арабско семейство със заболяването като пациентите били на възраст между 16 г. и 36 г. Независимо, че всички носели характерните белези на заболяването, тежестта на симптомите не показвала корелация с възрастта. Макулната дегенерация прогресирала, но кожните и неврологични промени – не. Затова е предположено и съществуването на модифициращи болестта фактори, които биха могли да обяснят клиничната вариабилност.

Отговорният за заболяването ген е обозначен като ALDH3A2 и е картиран върху хромозома 17p11.2. В него са установени 11 различни мутации, чиито спектър включва 5 нуклеотидни субституции, довели до замяна на аминокиселини, 5 мутации с изместване рамката на четене, водещи до възникване на стоп кодон и 1 делеция. Идентифицирани са и полиморфизми.

## **СПОАН (Спастична парапареза, оптична атрофия и невропатия)**

През 2005 г. Macedo-Souza изследва бразилско семейство със засегнати 25 представители от неврологично заболяване, характеризиращо се с конгенитална оптична атрофия, прогресираща спастична парапареза с ранно начало и дистална аксонална сензомоторна невропатия. Моделът на унаследяване бил автозомно-рецесивен. Засегнатите индивиди показвали леко моторно изоставане в ранното си детство като на 25 годишна възраст демонстрирали пълна невъзможност за самообслужване. При повечето били налице оживени проксимално и липсващи дистално рефлексии и смутени вибрационен и позиционен усет. На 20 годишна възраст имали дизартрия и дистална амиотрофия. При повечето е установена сколиоза. Липсват атаксия, дистония, инконтиненция на урината и когнитивен дефицит. ЕМГ разкрила аксонална невропатия, а биопсията на н. суралис намален брой на миелинизираните и немиелинизираните влакна.

Заболяването се среща често в Serrinha dos Pintos, изолирана зона в североизточна Бразилия с честота 1:9.

Чрез генетичен анализ е идентифициран и кандидат генният регион върху хромозома 11q13

## **Макроцефалия на Fryns (Макроцефалия със спастична парапареза и необичайни краниофациални пропорции)**

През 1994 г. Fryns описва брат и сестра, съответно на 8 г. и 15 г., с подтип на комплицирана НСП, отличаваща се от останалите форми по наличието на макроцефалия и необичайни краниофациални пропорции – високо и широко чело, дълбоко поставени очни ябълки, къса горна устна, проминаращи резци на горната зъбна редица.

През 1998 г. е описан още един пациент, страдащ от заболяването, който по рождение има изразена психомоторна ретардация. Първоначално е налице вяла парализа, но на 15 години развива спастична параплегия в долни крайници. Тонусът в ръцете също бил увеличен. Започнал да получава епилептични пристъпи в зряла възраст. Развил прогресивна кифосколиоза и бил прикован на легло. МРТ разкрила мозъчна атрофия.

През 2003 г. е описан още един случай на жена с макроцефалия, ментална ретардация, епилептични припадъци и променени краниофациални пропорции, силно наподобяващи на описания от Fryns пациент.

Авторите изказват предположението, че се касае за автозомно-рецесивна форма на НСП.

## **Детска прогресираща наследствена спастична парапареза (ДПНСП)**

През 2002 г. са публикувани 4 фамилни случая на спастична параплегия с начало в ранна детска възраст, тежко клинично протичане и задълбочаваща се инвалидизация (Eumard-Pierre и сътр., 2002). Симптомите на спастична параплегия се появяват през първите 2 години от живота. До 7 годишна възраст заболяването прогресира до тетраплегия и анартрия. Наблюдават се дисфагия и забавени очни движения. На 10 годишна възраст всички пациенти са на инвалидна количка. Въпреки това е налице относително добра преживяемост до 30-40 г. възраст. Пациентите са със

запазен когнитивен статус. КТ е в норма или показва различна степен на увреждане на главния мозък. Генотипирането и анализът за скаченост в тези семейства показват, че Детската прогресираща наследствена спастична парапареза е заболяване алелно на ювенилната форма на амиотрофична латерална склероза – 2q33-q35. В този локус е картиран гена “алсин”. Дефектите в него водят до развитие на две заболявания - АЛС2 и ДПНСП. В началото на 2003 г. са публикувани данни за още едно семейство с клинична картина на ДПНСП и дефект в алсиновия ген.

### 1.8.3 КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА X-СВЪРЗАНИТЕ ФОРМИ

#### **X-свързана наследствена спастична парапареза, дължаща се мутации в гена, кодиращ протеолипидния протеин (НСП 2)**

През 1962 г. е съобщено за семейство със заболяване, започващо като чиста форма на спастична парапареза, при което в по-късна възраст засегнатите развиват нистагъм, дизартрия, сетивни смущения и ментална ретардация (Johnson и McKusick). Половината болни имат оптична атрофия. По-късно се добавят мускулни хипотрофии, контрактури в ставите и необходимост от инвалиден стол в ранна зряла възраст. Авторите отбелязват ранно начало, бавна прогресия и евентуално засягане на церебелума, мозъчната кора и оптичните нерви. Моделът на унаследяване бил X-рецесивен.

През 1974 г. е проведено патологоанатомично изследване на един от пациентите от посоченото семейство и е установена изразена дегенерация на кортикоспиналните и спиноцеребеларните пътища.

През 1987 г. е съобщено за семейство, в което 12 мъже имат X-свързана спастична парапареза. В долни крайници били налице хиперрефлексия и спастичност. Интелектът бил съхранен. Нямащо засягане на оптичните нерви и спиноцеребеларни прояви.

Нови съобщения има през 1993 г. за засягане на три поколения в семейство с комплицирана НСП. Някои от представителите имат ментална ретардация, а други съхранен интелект.

През 1997 г. е описан случай на момче на 3.5 години, което ходи на пръсти и има чести падания. Когницията била съхранена, а ходенето смутено. Неврологичното изследване установило наличие на спастична парапареза и конгенитален нистагъм. При него е открита същата мутация в PLP1 гена, както при оригинално описаното от Johnson и McKusick семейство. МРТ на главен мозък показал белези на левкодистрофия, но по-слабо изразена от наблюдаваната при болестта на Pelizaeus-Marzbacher. Пациентът имал лизинурия, каквато имали и неговите иначе здрави сестра и майка.

През 2007 г. Gorman описва момче с НСП, дължаща се на мутации в PLP1 гена. Началото е на 10 годишна възраст с изява понижен успех в училище, диплопия и непохватност, започващи след прекарана респираторна инфекция. МРТ на главен мозък показал мултифокални хиперинтенсни зони в бялото мозъчно вещество на T2. През следващите години се добавили нистагъм, дисметрия, атаксия, тремор и прогресиращ когнитивен дефицит. Тези прояви частично отговаряли на лечение с метилпреднизолон и момчето дори покрило критериите за пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Налице били включително и олигоклонални линии при ликворното изследване. Дядо му, който имал същата мутация, бил асимптомен с изключение на лек тремор.

През 1987 г. е локализиран локусът НСП 2 на заболяването върху средната част на дългото рамо на X хромозомата (Kerpen и сътр.). Vonnean през 1993 г. локализира отговорният ген върху Xq21. Отново той посочва PLP1 като вероятният кандидат ген за болестта.

PLP1 генът кодира 2 миелинови белтъка PLP и DM20. Мутацията his139-to-tyr засяга протеолипидния протеин, но не и DM20. Друга мутация ile186-to-thr засяга и двата протеина.

През 1994 г. е направено заключението, че НСП 2 и болестта на Pelizaeus-Marzbacher са отделни заболявания (Sangier-Weber и сътр.).

**X-свързана наследствена спастична парапареза, дължаща се мутации в гена, кодиращ L1CAM (L1 клетъчната адхезионна молекула); Синоними: MASA синдром; CRASH синдром; НСП 1**

Вероятно най-пълното описание на синдрома е оригиналното, направено от Bianchine и Lewis през 1972 година, където основните клинични черти са обобщени с акронима MASA (ментална ретардация, нестабилна походка, афазия и аддуцирани палци). Нестабилната походка вероятно била предизвикана от спастичната парапареза. Аддуцираните палци вероятно се дължали на хипопластични или липсващи м. екстензор полицис лонгус или бревис. Засегнатите мъже проговаряли на по-късна възраст. Описаният фенотип бил отнесен към НСП тип 1.

MASA синдром е алелно заболяване с X-свързаната акведуктна стеноза или хидроцефалия (XCAC).

Семейството, което описват двамата автори е от мексикано-американски произход, в което 6 мъже и 1 жена имат ментална ретардация, нестабилна походка и аддуцирани палци. Допълнителни находки са niskият ръст, микроцефалията, лумбалната хиперлордоза и хиперрефлексията в краката. Те разграничават MASA от X-свързаната акведуктна стеноза, характеризираща се с конгенитална хидроцефалия, по липсата на такава при техните пациенти.

През 1989 г. Winter съобщава за семейство с MASA с трима засегнати мъже в две поколения. Основни черти били лека ментална ретардация, прохождане и проговаряне на по-късна възраст, аддуцирани палци, спастичност и хиперрефлексия в долни крайници и нестабилна походка.

През 1990 г. е описано семейство с MASA при представителите, на което КТ на главен мозък показал силно разширени латерални вентрикули и умерено разширен трети вентрикул.

Fryns описва през 1991 г. семейство, в което са болни 5 мъже от 3 поколения. Те имат ментална ретардация, която е силно вариабилна по тежест и клинични прояви. Двама имат X-свързана акведуктна стеноза (XCAC), един е болен от MASA, двама имат спастична парапареза и граничен интелект. Болните с по-тежка спастична парапареза имат по-изразен когнитивен дефицит.

През 1994 г. е описано семейство със засегнати жени. Аддуцирани палци са налице при две облигатни носителки, а ментална ретардация е налице при три. Проведените X-инактивационни анализи в лимфоцитни култури демонстрирали преференциално инактивиране на едната X хромозома, което предполага, че неравномерната X-инактивация може би е отговорна за заболяването при жени.

Генетичните анализи показали връзката на заболяването с хромозома Xq28. През 1992 г. Rosenthal изказал предположението, че както и при X-свързаната хидроцефалия, мутациите в L1CAM гена могат да предизвикат MASA синдром. Правотата му била доказана през 1994 г. от Jonet.

През 1995 г. Franssen отбелязва, че интер- и интрафамилната вариабилност в семействата с мутации в L1CAM гена е толкова голяма, че в едно семейство може да има болни с хидроцефалия, MASA и хипоплазия на корпус калозум. Поради това е предложено клиничната изява при семействата с мутации в L1CAM гена да бъде означавана с акронима CRASH (хипоплазия на корпус калозум, ментална ретардация, аддуцирани палци, спастична парапареза и хидроцефалия).

### **X-свързана наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус Xq11.2-q23 (НСП 16)**

През 1994 г. Steinmuller описва 4 поколения на фамилия, засегната от комплицирана X-свързана НСП. В настоящия момент в нея има пет живи засегнати индивиди. Всички са квадриплегични и имат моторна афазия, намалено зрение, лека ментална ретардация и тазоворезервоарни разстройства. Обиколката на главата при всички е нормална и няма данни за хореоатетоза. Началото на заболяването е през първите 3 месеца от живота. Първите забелязани симптоми са нистагъм, който изчезнал в по-късна възраст и дорзална флексия на големия пръст на краката. Моторното развитие било забавено. Спастичността се проявявала първо в краката, а после в ръцете. Пациентите никога не са проходили. Всички жени в семейството били здрави.

Генетичните изследвания установили, че локусът на заболяването е върху хромозома Xq11.2-q23. Молекулните анализи изключили PLP гена като възможен причинител на заболяването и навели на предположението за съществуването на трети X-свързан локус, който бил наречен НСП 16.

### **X-свързана наследствена спастична парапареза, скачена с хромозомен локус Xq24-q24 (НСП 34)**

През 1976 г. е описано бразилско семейство с 24 болни мъже в пет поколения с чиста форма на НСП, засягаща само долни крайници. Типът на унаследяване бил X-свързан. Началото било в късното детство или в юношеството. Заболяването прогресирало много бавно. Всички засегнати имали спастична парапареза и хиперрефлексия в краката без допълнителни белези.

През 2008 г. Macedo-Souza проследява отново описаната фамилия. Неврологичното изследване при 11 засегнати мъже показва начало между 12 г. и 25 г. Фенотипът е изключително хомогенен. Заболяването бавно прогресира и често пациентите имат нужда от подкрепа при ходене през втората декада от началото на болестта, а през третата и четвъртата повечето са на инвалиден стол. Силата в горни крайници никога не е била променена, но понякога се наблюдава хиперрефлексия в тях. През 6-та декада вибрационният усет е често намален. Нерядко срещано оплакване са спонтанните болки в краката. Тазоворезервоарните функции не са засегнати при никой от болните.

Генетичните изследвания установяват, че отговорен за заболяването е НСП 34 локус, локализиран върху хромозома Xq24-q24.

### **Синдром на Allan-Herndon-Dudley**

Заболяването се предизвиква от мутация в гена, кодиращ монокарбоксилат транспортер-8. През 1944 г. е описано родословие, включващо 24 мъже в 6 генерации, засегнати от тежка ментална ретардация (Allan и сътр.). При раждането имат мускулна хипотония, а на 6-месечна възраст се появява слабост на мускулатурата на врата и увисване на главата. Моторното развитие показва изразена забавеност. Единици са проходилите, а повечето имат генерализирана мускулна атрофия, контрактури и хипорефлексия в зряла възраст. Поне 15 жени в семейството в репродуктивна и по-млада възраст са потенциални хетерозиготи.

През 1990 г. Stevenson се връща отново към изследване на семейството и открива още пет засегнати мъже в две поколения. Общо от заболяването страдат 29 мъже и то е разпространено в седем поколения. Фенотипните им характеристики включват ментална ретардация, дизартрия, атаксия, атетозни движения, мускулна атрофия, спастична параплегия с хиперрефлексия, клонуси и патологични рефлексии на Бабински. Лицата им изглеждат издължени, с битемпорално намален размер, но със запазена обиколна на главата. Ушите са големи и грубо моделирани. Контрактури се откриват в малките и големи стави. Ръстът е нормален. Хромозомният анализ, серумната СРК и аминокиселинният анализ са нормални.

През 1992 г. е описано семейство с 8 мъже, засегнати от тежка ментална ретардация, спастична парализация, дизартрия, мускулна атрофия, сколиоза, широк плитък *rectus excavatum*, издължено лице, големи уши, деформации на стъпалата, слабост на мускулите на шията и увисване на главата (Bialer и сътр.). Издълженото лице и астеничния хабитус вероятно се дължат на мускулната хипотрофия. На основата на типичния фенотип е изказано становището, че това е второто семейство със синдром на Allan-Herndon-Dudley.

Впоследствие са описани и две ямайски семейства, живеещи в Birmingham с фенотип на синдром на Allan-Herndon-Dudley.

Постепенно през годините са изследвани още няколко семейства, показващи описаните фенотипни характеристики – в Бразилия със 7 засегнати мъже, през 2004 г. Dumitrescu докладва за още 2 семейства, а Frisema описва още 5 болни момчета.

На базата на всички тези описания през 2005 г. Schwartz обобщава клиничните черти на синдрома на Allan-Herndon-Dudley. Детството на пациентите се характеризира с изразена хипотония, слабост, намалена мускулна маса и забавено психомоторно развитие. Лицето е удължено, а ушите големи и грубо моделирани. Някои болни имат миопатен фациес. Генерализираната слабост се характеризира с увисване на главата напред, загуба на способността за самостоятелно придвижване или атаксия при тези, които се движат самостоятелно. Говорът е дизартричен или невъзможен. В зряла възраст хипотонията се замества със спастично повишен мускулен тонус. В ръцете се появяват дистонични пози и атетозни движения. Когнитивното развитие е тежко смутено. Не се установяват изразени малформации. Интраутеринното развитие не е нарушено. Половите белези се развиват нормално. Обиколката на главата е съхранена. Поведението е пасивно, понякога се забелязват белези на агресия.

Чрез МРТ и МР спектроскопия през 2008 г. е установено, че две деца с МСТ-8 мутация имат увеличен холин и миоинозитол и намален N-ацетил аспартат в суправентрикуларното сиво и бяло вещество. Посоченият феномен се асоциира със зони на дисмиелинизация. Авторите обобщават, че вероятно различните мутации в МСТ-8 гена водят до различен по тежест клиничен фенотип, дисмиелинизация и установими чрез МР спектроскопия промени в мозъчния метаболизъм.

През 2009 г. е установена и мутация в МСТ-8 гена при 6 от общо 53 семейства, в които мъжете са засегнати от хипомиелинизираща левкоенцефалопатия с неизяснена етиология. Дванадесет от пациентите първоначално били с Pelizeus-Marzbacher-подобен фенотип, а по-късно са демонстрирали необичайно подобрене по отношение на МР промените в бялото вещество, но не и по отношение на клиничната картина. При всички болни заболяването започва преди 6 месечна възраст със забавено моторно развитие, нистагъм и/или хореоатетоза, атаксия, пара-/квадрипареза и дистония. Всички имат лош контрол на мускулатурата на врата. МРТ показва демиелинизации, ангажиращи първите миелинизирани преди 2 годишна възраст зони на мозъка, които търпят обратно развитие в хода на живота, но не се съпътстват от клинично подобрене. Тези промени съответстват по-скоро на забавена миелинизация, отколкото

на хипомиелинизация, наблюдавана при класическата болест на Pelizeus-Marzbacher. Тиреоидният панел при някои пациенти показва висок Т3, нисък Т4 и нормален TSH. В заключение се препоръчва всички мъже с Pelizeus-Marzbacher-подобен фенотип да бъдат изследвани за МСТ-8 мутации.

През 1990 г. Schwartz идентифицира локуса на Allan-Herndon-Dudley синдром върху хромозома Xq21. През 1993 г. същият автор отбелязва, че 35% от картираните върху X-хромозомата локуси, които се асоциират с ментална ретардация, показват връзка с маркери в регион Xq12-q21. Изобщо проследяването на мъже с цитогенетично установена делеция в Xq21 и ментална ретардация се свежда до кластериране на региона Xq12-q21. В тези случаи менталната ретардация неотменно се свързва с някаква друга болестна единица, например X-свързана глухота.

През 2004 г. е изказано предположението, че синдромът на Allan-Herndon-Dudley е свързан с четвърти локус за X-свързана НСП, различен от НСП 1, НСП 2 и PMD и НСП 16.

През 2004 г. са установени 2 различни мутации при две несвързани семейства в SLC16A2 гена. При тях засегнатите мъже имат ментална ретардация и висок серумен Т3. Жените, хетерозигонти носителки, имат по-лек тиреоиден фенотип и са без неврологичен дефицит.

Така този ген се превръща в атрактивен кандидат за място, където възникват мутациите при синдрома на Allan-Herndon-Dudley. Впоследствие при всички големи семейства с Allan-Herndon-Dudley фенотип са установени мутации в SLC16A2 гена, кодиращ монокарбоксилат транспортер-8. Една от основните функции на този ген е да транспортира трийодтиронина в невроните. Абнормната функция на протеина се свързва с висок Т3 и намалени нива на свободен тироксин в кръвта.

## 1.9 ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

До голяма степен НСП представлява диагноза на изключването. От особена важност е да се изключат лечимите заболявания като субакутната комбинирана дегенерация на гръбначния мозък и L-Dopa повлияващата се дистония, както и тези, чиято прогноза съществено са отличава от НСП като мултиплената склероза и АЛС.

Различните диференциално диагностичени възможности, както и изследванията, които биха ги потвърдили са представени на таблица 4:

Таблица 4

Диагноза	Изследвания
Цервикална съдова миелопатия	МРТ на цервикален гръбнак
Неопластични заболявания на главния и гръбначния мозък	МРТ на главен и гръбначен мозък
Малформации на Arnold Chiari	МРТ на главен и гръбначен мозък
Диплегична форма на детска церебрална парализа	МРТ на главен мозък; пре- и перинатална анамнеза
Гръбначномозъчни артериовенозни малформации	МРТ на гръбначен мозък; спинална ангиография
Първично прогредиентна мултиплена склероза	МРТ; ликворно изследване; евокирани потенциали
Спиноцеребеларна атаксия	Генетично изследване
Адренолевкодистрофия, Адреномиелоневропатия	МРТ на главен мозък; много дълговерижни мастни киселини
Метахроматична левкодистрофия	МРТ на главен мозък; арилсулфатаза
Болестта на Krabbe	МРТ; галактоцереброзидаза
Амиотрофична латерална склероза	ЕМГ
Първична латерална склероза	ЕМГ
Субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък	Серумни нива на вит. В12
Аргиназен дефицит	Плазмен аргинин; аминокиселини
Невролатиризм	Lathyrus sativus
Абеталипопротеинемия	Липопротеини
Тропическа спастична параплегия	HTLV-1 в серум и ликвор
L-Dopa повлияваща се дистония	Тест с L-Dopa; генетично изследване
Болест на Алцхаймер	МРТ на главен мозък; генетично изследване
Невросифилис	Серология за луес
Витамин Е дефицит	Серумни нива на вит. Е
СПИН	Изследване за HIV; брой на CD4

Индивидуалната клинична картина определя и необходимите изследвания, които трябва да бъдат проведени. Наред със заболяванията, които поставят най-честите диференциално диагностични предизвикателства би трябвало да се обърне внимание и на някои значително по-редки заболявания, дължащи се на вродени грешки в метаболизма. При тях клиничната картина не се ограничава до пирамидното засягане и фенотипната изява е по-близка до комплицираните форми. Унаследяването им е обикновено автозомно-рецесивно, но не са редки и спорадичните случаи. Понякога долната спастична парапареза може да остане изолирана изява с години. Начало в зряла възраст могат да имат следните заболявания:

**Хомоцистеинемията** обичайно дебютира с психиатрична симптоматика – депресия или психоза, последвани от развитието на остра или подостра парапареза и полиневропатия. Хомоцистеинемията води до тромбоемболични мозъчни компликации. Описани са случаи с изолирана долна спастична парапареза в продължение на години (Haworth и сътр., 1993; Roze и сътр., 2003).

**Дефицитът на биотиназа** е отговорен за дефект в ендогенното рециклиране на биотина. Характерна е фенотипна вариабилност от тежко мултисистемно засягане до липса на симптоми в късна възраст. В литературата са описани няколко случая с билатерална оптична атрофия и прогресираща долна спастична парапареза (Ramaekers и сътр., 1993; Tokatli и сътр., 1997; Wolf и сътр., 1998). Изключително важно е, че симптомите търпят обратно развитие при лечение с ниски дози биотин.

**Фенилкетонурията** се диагностицира със скринингови тестове при раждането във всички развити страни. При част от болните в зряла възраст, които са избегнали неонаталния скрининг и при такива, които са преустановили диетата, бедна на фенилаланин се развива прогресираща долна спастична парапареза (McCombe и сътр., 1992). Други неврологични белези са когнитивни нарушения, задностълбцови сетивни нарушения, тремор и левкоенцефалопатия. Подобрене настъпва при започване на беден на фенилаланин диетичен режим.

**Хомокарнозина** е дипептиден дериват от хистидиновия метаболизъм, който се локализира изключително в ЦНС. Описано е едно семейство с високи нива на хомокарнозин в ликвора. Клиничната картина е на започваща в детството прогресивна спастична парапареза, ментална ретардация и ретинопатия (Sjaastad и сътр., 1976).

**Ксантоматозата** е автозомно-рецесивно заболяване, дължащо се на дефект в митохондриалния ензим стерол 27-хидроксилаза, ангажиран в синтеза на жлъчни киселини от холестерол. Типичните белези, които се проявяват между 2-ра и 4-та декада са сухожилни ксантоми, прогресираща спастична парапареза, малкомозъчна атаксия, психиатрични прояви, когнитивен дефицит и сензомоторна демиелинизираща или аксонална полиневропатия. МРТ на главен мозък демонстрира високосигнални лезии в T2 сериите в нуклеус дентатус, глобус палидус, кортикоспиналните пътища и перивентрикуларното бяло мозъчно вещество (Barkhof и сътр., 2000).

Спиналната ксантоматоза се проявява между 20 г. и 35 г. с прогресивна спастична парапареза и проприоцептивни смущения. МРТ на гръбначен мозък показва високосигнални T2 лезии по хода на задните стълбци и пирамидните пътища.

След изключване на най-честите придобити и генетични причини за спастична парапареза клиничният лекар би трябвало да помисли и за някои вродени грешки в метаболизма. Решението за провеждане на допълнителни изследвания би трябвало да бъде балансирано между следните доводи:

1. метаболитните изследвания са скъпи и изискват време;
2. системният скрининг за вродени грешки в метаболизма при изолирана спастична парапареза често има малка диагностична стойност;

3. някои от дефектите в метаболизма са лечими, но лечението е по-ефикасно, ако се започне рано в хода на заболяването.

В случаите с дефинитивно диагностицирана АД НСП на първо място трябва да се пристъпи към търсене на мутации в спастиновия ген, тъй като тази форма е най-разпространена и се среща с честота 40%-50%. След изключване ангажирането на СПАСТ-гена, в съображение трябва да влязат АД форми като: НСП 3А, НСП 6, НСП 8, НСП 10, НСП 12, НСП 13, НСП 19, НСП 31, НСП 33 и НСП 37. До момента не са установени сигнификантни фенотипни различия между НСП 4 предизвиканите и останалите АД форми, с изключение на НСП 3А, НСП 31 и НСП 10. Периферна невропатия се установява по-често при НСП 10 и НСП 31 формите (Goizet и сътр., 2009; Goizet и сътр., 2011). НСП 3А свързаните случаи се характеризират с чиста форма с по-ранно начало в сравнение с НСП 4. При тях се срещат по-рядко нарушенията във вибрационния усет в долни крайници, хиперрефлексията в горни крайници и тазоворезервоарните смущения. По-често се наблюдават хипотрофия на мускулатурата в долни крайници и сколиозата (Durr и сътр., 2004). В случаите с много ранно начало и чиста форма би могло да се обсъди изследване за НСП 3А преди генетично скриниране за НСП 4 носителство.

## I.10 ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ

Генетичното консултиране е възможно само при фамилияте, в които генетичния дефект е в известен ген, доказана е мутация при сигурно болен член от семейството и има възможност за изследване на разширено родословие.

При по-голяма част от индивидите с автозомно-доминантна НСП е налице фамилна история, но се срещат и случаи на *de novo* мутации. При наличие на засегнат родител, риска за сиблингите на пробанда да носят мутантния алел е 50%. Рискът за предаване на мутацията в поколението, при индивиди с автозомно-доминантна НСП е 50% за всяка отделна бременност. Пенетрантността на заболяването е около 70%. Честотата на *de novo* мутациите е неизвестна.

В случаите на автозомно-рецесивна НСП, родителите на индексния пациент са облигатни хетерозиготи и носят по един мутантен алел. Хетерозиготите (носителите) са асимптоматични. Рискът за сиблингите на индексния пациент да са засегнати е 25%, да са незасегнати клинично носители е 50% и 25% е шансът да бъдат здрави и да не носят мутантния алел. Поколенията на пробанда са облигатни хетерозиготи.

При X-свързаните рецесивни форми всички жени, които имат засегнат син и друг засегнат роднина от мъжки пол, са облигатни хетерозиготи. В случай, че засегнатия индивид от мъжки пол представлява спорадичен случай на X-свързана форма на НСП, съществуват няколко възможности за носителския статус на неговата майка – пациентът има *de novo* мутация и неговата майка не е носител, майката или бабата по майчина линия има *de novo* мутация. Рискът за сиблингите на пациента с X-свързана форма зависи от носителския статус на майката. Ако майката е носител, съществува 50% риск за предаване на мутацията при всяка бременност. Всички момчета, които са унаследили мутацията ще бъдат засегнати, а момичетата ще бъдат здрави носители. Всички дъщери на засегнат индивид от мъжки пол ще бъдат носители на мутантния алел, а всички синове ще бъдат засегнати.

## I.11 ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ

Препоръчително е грижите за пациентите с НСП да бъдат поверени на мултидисциплинарен екип, включващ общо практикуващ лекар, невролог, специалист по медицинска генетика, психотерапевт, физиотерапевт, социален работник и психолог.

За симптоматично лечение се препоръчват миорелаксанти за повлияване на спастичитета, антихолинергични спазмолитично действащи медикаменти срещу тазоворезервоарните прояви и редовна кинезитерапия с разтягане на спастичната мускулатура. В случаите, когато пероралните медикаменти не помагат, а спастичността е тежка и инвалидизираща може да се обсъди използването на ботулинов токсин и интратекалното въвеждане на баклофен. Проведеното през 2007 г. двойно-сляпо проучване при пациенти с НСП 4 не показва повлияване на спастичитета с габапентин (Scheuer и сътр., 2007).

Препоръчително е провеждането на уродинамични изследвания рано в хода на заболяването при всички пациенти с тазоворезервоарни оплаквания. Индивидуалното лечение се провежда според нуждите на пациента и еволюцията на заболяването.

Рано започнатата и редовна кинезитерапия може да предотврати в известна степен развитието на контрактури и удължава времето преди да възникне необходимост от използване на помощни средства при придвижване (Durr, 2012).

При деца се препоръчва ортопедично лечение. Може да се обсъди и инжектирането на ботулинов токсин с цел подобряване на ежедневно функциониране.

Независимо от реалната възможност за провеждане на пренатална диагностика при НСП тип 4 формата, която е най-честата автозомно-доминантна форма в Европа, нейната диагностична стойност е дискутабилна поради високата пенетрантност и големите вариации във възрастта, при която се изявяват първите симптоми на болестта.

## I.12 ПРОГНОЗА

НСП е заболяване, съвместимо с нормалната продължителност на живота. Повечето пациенти умират в късна възраст, от съпътстващи заболявания. Степента на засягане варира между отделните фамилии и в по-малка степен вътре във фамилиите. Около 30% от засегнатите индивиди не развиват клинична симптоматика.

## II. ПОСТАНОВКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

### II.1. Цели, хипотези и задачи

#### Въведение

През последните 120 години са събрани данни за множество клинични форми, които не могат да бъдат класифицирани само на базата на предложената от Harding класификация. Натрупват се знания за различни варианти на НСП, чиито характеристики излизат далеч извън рамките на разделянето им на форми с ранно и късно начало. Постепенно става ясно, че прецизната диагностика на заболяването изисква използването на съвременен интердисциплинарен подход, характеризиращ се със съвместните усилия на молекулярната генетика и клиничната неврология. Така днес е известно, че НСП могат да се предизвикат от мутации в многобройни гени, кодиращи различни белтъци и че нервната система реагира доста унифицирано на техните промени или дефицит, с прояви на постепенно прогресираща долна спастична парапареза. Същевременно интердисциплинарният подход подпомага диагностицирането на комплицираните форми и причисляването им към групата на наследствените спастични парапарези, както и спомага за отдиференцирането им от други невродегенеративни заболявания.

Българската популация се състои от различни етноси. Това е предпоставка от една страна преобладаващият брой случаи да е с автозомно-доминантен тип на унаследяване и чист клиничен фенотип, както е сред народите, населяващи Северна Европа и Северна Америка. От друга страна в България са налице затворени ендегамни общности, сред които доминира автозомно-рецесивния модел на унаследяване и комплициран фенотип, което е характерно за народите на Северна Африка и Средиземноморския басейн.

Поради изключителната клинична и генетична хетерогенност на НСП, преобладаващото схващане на изследователите е, че на този етап не може да се открие категорична корелация между даден генетичен локус и строго определени клинични фенотип. Същевременно е налице и голяма интер- и интрафамилна вариабилност на клиничната картина при ангажиране на един и същ генетичен локус.

Независимо от това, знанията за честотата на определени мутации в популацията и задълбоченото и последователно изучаване на клиничните фенотипи дават възможност за отдиференциране на по-хомогенни синдромокомплекси, свързани с даден генетичен локус. Това подпомага ефективното насочване на молекулярно-генетичните изследвания и става основа за генетично консултиране на засегнатите фамилии.

**Цел** на настоящото проучване е фенотипното характеризиране и изясняването на генотип-фенотип корелациите при наследствените спастични параплегии, дължащи се на различни генетични дефекти, с оглед ефективно насочване за молекулярно-генетично изследване и създаване на възможности за генетична профилактика на засегнатите фамилии.

Литературният обзор, данните от предварителните клинични изследвания и нарастващият брой генетично верифицирани пациенти и фамилии с НСП в България позволяват да се формират следните **хипотези**:

Мултиетническият състав на българската популация предполага голяма клинична и генетична хетерогенност на наследствените спастични парапарези.

Очакваме, подобно на други европейски държави, да преобладават АД форми. Едновременно с това, наличието на затворени, ендогамни общности и групи в България предполага, че ще се откриват често и АР форми сред тях.

Друга наша хипотеза е, че наследствени спастични парапарези със сходен фенотип могат да се дължат на мутации в различни гени и да се обуславят от различни патогенетични механизми, и обратно - различни мутации в един и същи ген могат да причиняват различни клинични профили на заболяването. Клиничният фенотип вероятно зависи от вида и локализацията на мутацията и нейния ефект върху белтъчната структура и функция.

Проучването има следните по-конкретни **задачи**:

- 1/ Детайлно фенотипизиране на фамилии с различни форми на наследствена спастична парапареза с използването на клинични и невроизобразяващи методи
- 2/ Генеалогично проучване на засегнатите фамилии с оглед изясняване типа на унаследяване
- 3/ Събиране на кръвни проби и насочване за молекулярно-генетично изследване
- 4/ Проучване на интра- и интерфамилните вариации в клиничното протичане на наследствените спастични парапарези, причинени от една и съща мутация.
- 5/ Сравняване фенотипните прояви при наследствени спастични парапарези, причинени от известни генетични дефекти с описаните в литературата.
- 6/ Сравняване на фенотипната характеристика на наследствени спастични парапарези, причинени от мутации в различни гени.
- 7/ Сравняване на фенотипната характеристика на наследствени спастични парапарези, причинени от различни мутации в един и същи ген.
- 8/ Изработване на клинични насоки за диференцирано молекулярно-генетично изследване на фамилни и спорадични случаи с наследствени спастични парапарези в България

## II.2 КОНТИНГЕНТ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

До момента са прегледани и изследвани общо 397 болни и представители на техните семейства, произхождащи от 140 родословия, насочени към клиниката с диагноза: „Наследствена спастична парапареза” или идентифицирани при теренни проучвания. При 277 пациенти са установени история на заболяването и промени в неврологичния статус, съвместими с посочената диагноза.

Молекулярно-генетичното изследване е потвърдило диагнозата при 68 пациента от 32 фамилии като са установени мутации в гените, кодиращи белтъците спастин, атластин, параплегин и спатаксин. Автозомно-доминантен модел на унаследяване се наблюдава при 21 семейства, автозомно-рецесивен при 8 семейства, а 3 от случаите са спорадични. Според разпределението по пол генетично уточнените пациенти са съответно 39 мъже и 29 жени. Изследваните семейства са от български, ромски и турски етнически произход. Спастинови мутации са установени при 36 пациента, принадлежащи към 22 семейства като от тях 22 са мъже, а 14 са жени. Мутации в атластиновия ген са открити при 11 болни (7 мъже и 4 жени) в 2 фамилии. При две пациентки в едно семейство е установена мутация в гена, кодиращ спатаксин. Параплегинови мутации са установени при 19 пациента (10 мъже и 9 жени) в хомозиготно състояние, а в хетерозиготно състояние при 53 болни (30 мъже и 23 жени), произхождащи от 7 родословия. Клинично и генеалогично изследвания са осъществени при всички болни. МРТ на главен мозък и цервикален миелон е осъществена при 32 от верифицираните болни. При 14 болни е осъществен МРТ на тораколумбален сегмент на гръбнака. При 4 болни е проведена КТ на главен мозък. При 30 пациенти е осъществено ЕМГ изследване. Ликворно изследване е проведено при 20 болни. Евокирани потенциали са осъществени при 30 болни. Невроофтальмологична консултация е проведена при 30 пациенти. Подробно невропсихологично изследване е осъществено при 18 пациенти. Невроотологична консултация е проведена при 21 болни.

До този момент генетична верификация не е направена при 107 семейства, към които принадлежат 208 болни. Независимо от това, те са изследвани подробно клинично, а мнозинството от тях и инструментално. При тях е проведен и мутационен скрининг за най-честите мутации. От тези 107 семейства: 18 показват АД модел на унаследяване, 25 семейства са с автозомно-рецесивен модел на унаследяване, а спорадичните случаи са 64.

От анализите са изключени 6 от първоначално изследваните фамилии, защото еволюцията на заболяването при засегнатите индивиди показва, че се касае за друга диагноза. Разширеното генеалогично изследване и теренните проучвания демонстрираха, че други 5 случая, считани първоначално за спорадични всъщност принадлежат към големи ромски семейства с автозомно-рецесивно унаследяване.

## II.3 МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ:

1. Клинични методи
  - 1.1. Снемане на анамнеза и изследване на неврологичен статус
  - 1.2. Невроофтальмологично изследване
  - 1.3. Отоневрологично изследване
2. Неврофизиологични изследвания
  - 2.1. ЕНГ и ЕМГ
  - 2.2. Изследване на евокирани потенциали – ЗЕП, м.с.СЕП
  - 2.3. ЕЕГ и мозъчна картография
3. Лабораторни изследвания на серум и ликвор
4. Невропсихологично изследване
5. Изобразяващи изследвания: КАТ/МРТ на главен и гръбначен мозък
6. Родословен метод – генеалогично проучване с оглед търсене на връзка между отделните засегнати индивиди.
7. Молекулярно–генетични методи
8. Статистически методи за обработка на резултатите от клиничните, както и от генотип–фенотип корелациите.

При снемането на анамнезата са отчитани: възраст на първите прояви на заболяването, възраст при изследването, характеристика на първите оплаквания, настоящи оплаквания, ход на заболяването, наличие на чист фенотип или на допълнителни комплициращи фенотипа симптоми и асоциирани белези, способност за самостоятелно придвижване и необходимост от използване на помощни средства, както и възраст, на която се появява необходимост от подпомагане при придвижването. При изпращането на биологични проби (кръв или слюнка) за генетично изследване са попълвани специални протоколи (приложение 1).

Като основни клинични инструменти за определяне на тежестта на заболяването и степента на инвалидизация при пациентите с НСП са използвани следните скали: 1. Десетстепенната скала на Walton, отчитща степента на инвалидизация чрез критерии, засягащи способностите за самообслужване и справяне с ежедневните дейности (Walton и сътр., 2006); 2. Скала за оценка на спастичната паразипареза (Schule и сътр., 2006), всепризната като най-детайлното средство за оценка на всички засегнати системи и функции при НСП, а именно: способност за самостоятелно придвижване, оценявана чрез изминавано разстояние, качество и скорост на походката, възможност за изкачване на стълби и скорост за изпълнение на поставената задача, изправяне от седнало положение; кардиналният белег на НСП – спастичността в долни крайници се оценява чрез модифицираната скала на Ashworth, вземаща под внимание спастичността във флексорите, аддукторите и абдукторите на бедрото; паретичните прояви се определят чрез изследване силата на абдукторите на бедрото и флексорите на стъпалото; под внимание се взема присъствието на контрактури в ставите, а чрез визуално-аналоговата скала се регистрира присъствието на болка, дължаща се на спастичитета в долни крайници, оценява се и наличието или липсата на тазоворезервоарни дисфункции; Числовият израз на степента на инвалидизация при нея варира от 0 до 52 точки. 3. Петстепенната скала за определяне тежестта на заболяването, въведена от Fonknechten през 2000 г. градира степента инвалидизация, акцентирайки върху прехода от нормална самостоятелна походка до необходимост от употреба на помощни средства и инвалиден стол; 4. За оценка на пирамидното ангажиране при хомозиготни и хетерозиготни носители на мутацията е използвана

петстепенна скала за пирамидно засягане, разглеждаща аспектите на кортикоспинална дисфункция от норморефлексия до възникване на спастична парапареза (Търнев и сътр., 2012). 5. Като индивидуално средство за определяне тежестта на спастичност в долни крайници е използвана скалата на Ashworth (Ashworth, 1964). 6. За прецизиране на тежестта на церебеларната симптоматика при болни с комплицирани форми на заболяването е използвана Скала за откриване и оценка на атаксията (Schmitz-Hübsch T и сътр., 2006), оценяваща подробно всички аспекти на нео- и палеоцеребеларно малкомозъчно засягане. Според нея тежестта на церебеларната атаксия се определя от 0 до 30 точки. Всички оценъчни скали са представени подробно в приложение 2

Използвани са данните от проведените хематологични и биохимични изследвания, ликворно изследване и ликворна електрофореза. Евокирани потенциали – ЗЕП и м.с. СЕП, са осъществявани на двуканален усреднител Nihon Kohden, модел Neuropack. ЕМГ изследване при болните е провеждано на Dantec–Keypoint електромиограф (Natus, Copenhagen, Denmark). Невроизобразяващите изследвания на главен мозък и миелон са извършвани с апарати 1.5 T MR Imager (MR Signa HDxt, GE Healthcare Milwaukee USA) и 0.5 T MR Imager (Phillips GS PTPTN). Невропсихологичното изследване е осъществявано с тест-батерия, оценяваща егзекутивните функции, внимание, памет, ориентация, интелектуални функции, зрително-пространствени способности и праксис. Невроофтالمологичните и отоневрологични специализирани консултации са осъществявани в УМБАЛ «Александровска».

Молекулярно-генетичният анализ е проведен в Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ «Майчин дом» и Лаборатория по неврогенетика, Университет – Антверпен, Белгия. При всички изследвани пациенти е получено предварително информирано съгласие за молекулярно-генетично изследване.

В проучването са включени пациенти, изследвани в УМБАЛ «Александровска», Детска неврологична клиника, УСБАЛНП «Св. Наум», УМБАЛ «Царица Йоанна», амбулаторни пациенти и пациенти и семейства идентифицирани и изследвани по време на теренни проучвания в страната.

Осъществени са теренни проучвания с цел генеалогично изследване, изграждане на родословни дървета и установяване начина на унаследяване. Информацията за отбелязаните като засегнати индивиди във фамилиите е получена от пациентите. При проучванията на терен са събирани проби от кръв и слюнка за целите на молекулярно-генетичната диагностика. Теренни проучвания са извършвани в областите Кюстендил, Благоевград, Плевен, Пловдив, Разград, Русе, Хасково, Сливен, Стара Загора, Бургас, Варна, Търговище, където са идентифицирани по-големи семейства.

### **III. РЕЗУЛТАТИ**

#### **III.1 ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНИ СЕМЕЙСТВА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА, ДЪЛЖАЩА СЕ НА МУТАЦИИ В СПАСТИНОВИЯ ГЕН**

##### **III.1.1 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВОТА СЪС СПАСТИНОВИ МУТАЦИИ**

Спастинови мутации са установени при 36 пациенти, произхождащи от 22 семейства. От тях 14 са жени и 22 са мъже. Възрастовият диапазон на пациентите към момента на прегледа варира от 10 до 71 годишна възраст. Възрастта на изява на първите симптоми варира между 2 години и 65 години. Средната възраст на първоначална изява на заболяването е 30.2 години. Един пациент е клинично асимптомен. Средната продължителност на заболяването е 13.71 години. Според етническия си произход семействата са: 1 турско, 2 ромски, 1 българомохамеданско и 18 български. Автозомно-доминантен модел на унаследяване се наблюдава при 19 фамилии, а в 3 от случаите се касае за спорадични мутации. Чиста фенотипна изява се установява при 20 семейства, а комплицирана при 2 семейства. В 9 семейства се установява ранно начало – преди 35 годишна възраст, а при 13 семейства – късно начало. В 10 от семействата е налице антиципация с по-ранна изява на симптомите в следващите поколения. Според вида на установените мутации семействата се подразделят, както следва: при 9 фамилии са открити погрешносмислени мутации, при 5 - сплайс мутации, при - 4 делеции, при 1 - дупликация и при 3 – единични нуклеотидни замени, водещи до стоп кодон. На таблица 5 е направено обобщено представяне на всички верифицирани мутации в спастиновия ген

Таблица 5 Семейства с мутации в спастиновия ген

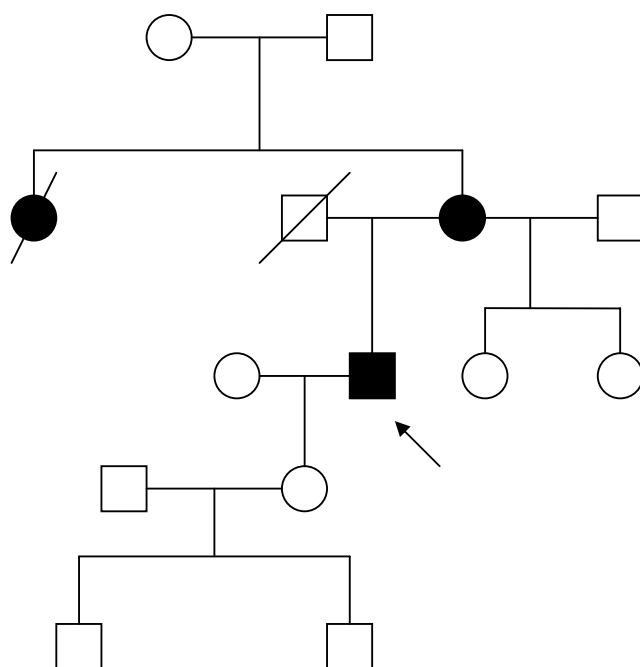
Семейство- Индексен пациент	Нуклео- тидна замяна	Амино киселин на замяна	Тип на мутацията	Локали защия в гена	Тип на унасле- дяване	Етничес- ка принад- лежност	Съобщена за първи път
1-1 1-3	g.60863G>A	IVS4-1G>A	Единична нуклеотид на замяна в сплайс- акцептор но място	Интрон 4	АД	Българска	Иванова и сътр., 2006
2-2 2-3 2-5	g.83103A>G	p.D441G	Единична нуклеотид на замяна/ Погрешно смислена мутация	Екзон 11	АД	Турска	Burger и сътр., 2000
3-1 3-2 3-3	g.91195C>T	p.T550I	Единична нуклеотид на замяна/ Погрешно смислена мутация	Екзон 15	АД	Турски роми	Иванова и сътр., 2006
4-2 4-3	g.100598A>G	IVS16-2A >G	Единична нуклеотид на замяна в сплайс- акцептор но място	Интрон 16	АД	Българска	Иванова и сътр., 2006
5	c.415+1G->T	IVS1+1G >T	Единична нуклеотид на замяна в сплайс- донорно място	Интрон 1	АД	Ромска	Derienne и сътр., 2006
6	g.35759_35760 delTG	p.G171del GTfsX	Делеция с изместване на рамката на четене	Екзон 3	АД	Българска	Иванова и сътр., 2006
7	c.1877C->A	p.D584E	Погреш- носмысле- на	Екзон 17	АД	Българска	Нова
8	g.35759_35760 delTG	p.G171del GTfsX	Делеция с изместване на рамката на четене	Екзон 3	АД	Българска	Иванова и сътр., 2006
9	c.1269G->A	p.G382S	Погрешно смислена	Екзон 8	Спора- дичен АД	Българска	Нова
10-1 10-3		IVS5-9 C>T	Единична нуклеотид на замяна в сплайс- акцептор но място			Българска	Нова
11-1 11-3		ex8-16 deletion	Делеция	Екзон 8	АД	Българска	Нова
12		ex1 duplication	Дупликация	Екзон 1	АД	Българска	Нова
13	c.415+1 G/T	IVS1+1G>T	Единична нуклеотид на замяна в сплайс- донорно място	Интрон 1	АД	Българска	Derienne и сътр., 2006
14-2	c.1792C-> T	p.A556V	Погрешно смислена	Екзон 15	АД	Българска	Fonknecht- ten и сътр., 2000
15	c.1268delT	p.F381FfsX 395	Делеция	Екзон 8	Спорадичен	Българска	Нова

16-3	c.1282 A >G	p.N386S	Погрешно смислена	Екзон 8	Спорадичен	Българска	Orlacchio и сътр., 2004
17-1 17-2	c.1164C- >T	p.Q347X	Единична нуклеотид на замяна, водеща до формиране на стоп кодон	Екзон 7	АД	Българи- мохамедани	McDermott и сътр., 2009
18-1 18-3	c1245 C>T	p.P374S	Погрешно смислена мутация		АД	Българска	Нова
19	c.1164C->T	p.Q347X	Единична нуклеотид на замяна, водеща до формиране на стоп кодон	Екзон 7	АД	Българска	McDermott и сътр., 2009
20	c1809 C>T	p.R562X	Единична нуклеотид на замяна, водеща до формиране на стоп кодон	Екзон 15	АД	Българска	Fonknecht- ten и сътр., 2000
21-1 21-3 21-4	c1468 G>A	p.C448Y	Погрешно смислена	Екзон 11	АД	Българска	Hazan и сътр., 1999
22-1 22-2 22-3	c1233G>C	p.G370R	Погрешно смислена		АД	Българска	Нова

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. ПЛОВДИВ  
(СЕМЕЙСТВО 1)

Семейство 1 е от гр. Пловдив и е български етнически произход. Засегнати са двама индивиди в две поколения. Сплайс сайт мутация IVS4-1A>G е установена при 71 годишна пациентка и при 48 годишният ѝ син. По данни на майката, сестра ѝ също е имала трудности при ходене, но посочената пациентка е починала и не е изследвана клинично и генетично. Посочената мутация е описана за първи път от изследователския екип. Патологичният ефект на мутацията се изразява в създаване на алтернативен сплайсинг на екзон 5 (Иванова, 2006). Във фамилията се наблюдава автозомно доминантен модел на унаследяване.

Родословното дърво на семейство 1



Първите прояви при майката се изявяват на 50 годишна възраст, а при сина ѝ значително по-рано – на 35 годишна възраст. Първите прояви при двамата пациенти са свързани с появата на стегнатост и болезнени мускулни спазми в долни крайници, водещи до прогресивна промяна в походката. И при двамата пациенти са налице спастичност и болестно оживени СНР в долни крайници и патологичен рефлекс на Бабински двустранно. Неврологичният преглед установява болестно оживени рефлексни и в горни крайници. При пациент 1-1 се наблюдава мускулна слабост в четирите

крайника и изявен псевдобулбарен синдром със спастична дизартрия и лека дисфагия. Спастичността в долни крайници се окачествява като 4 по скалата на Ashworth. При тази пациентка необходимост от използване на помощни средства при придвижване се явява на възраст 59 години. Продължителността на заболяването, при която се явява необходимост от подпомагане при ходене е 9 години. При пациент 1-3 са налице тазоворезервоарни смущения и пес кавус. Степента на спастичност в долни крайници се определя като 3. Данните от фенотипната изява в семейство 1 съответстват на чиста форма на заболяването с късно начало – след 35 годишна възраст. Освен неврологичното изследване, изпълнено по протокол със съответните скали и тестове, при пациентите са праведени и хематологични и биохимични изследвания без отклонения от нормата. Средната възраст на изява на симптомите в семейството е 42 години. Налице е късно начало на заболяването. Прави впечатление по-ранната възраст на изява на заболяването във второто поколение, във връзка с което бихме могли твърдим, че е налице антиципация с разлика в изява на първите симптоми между двете поколения - 15 години.

Обобщените данни за фенотипа на семейство 1 са представени на таблица 6

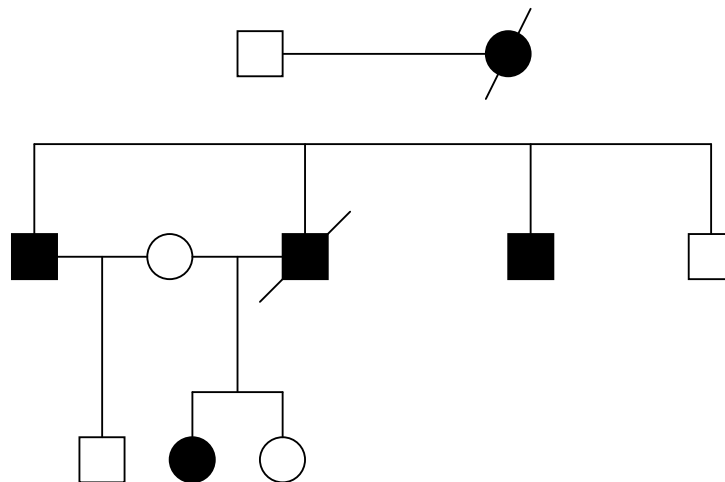
Семейство / Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристика	Тежест	Сетивност Поверхностна/ Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидизация
1-1	Ж	71/50	21	Стегнатост в долни крайници; Болезнени мускулни спазми в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Болестно оживени СНР в ГК; Слабост в ГК; Псевдобулбарен синдром положителни орални автоматизми, спастична дизартрия, лека дисфагия	Затруднено, с едно помощно средство	Съхранена/ Съхранена	-	20/52	4	4
1-3	М	48/35	16	Стегнатост в долни крайници; Болезнени мускулни спазми в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Болестно оживени СНР в ГК; Тазоворезервоарна императивност; Pes cavus	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	-	12/52	3	3

Таблица 6 Фенотипни характеристики на семейство 1

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТУРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. АЛЕКСАНДРОВО (СЕМЕЙСТВО 2)

Семейство 2 е от с. Александрово, област Търговище и е от турски етнически произход. Засегнати са 5 индивида в 3 поколения. Налице е комплицирана форма на заболяването и е доказана погрешно смислена мутация g.83103A>G, която упражнява своя патогенен ефект чрез аминокиселинна замяна D441G (Иванова, 2006). Моделът на унаследяване в семейството е автозомно-доминантен.

Родословно дърво на семейство 2:



Първият засегнат индивид в тази фамилия е майката, която по данни на децата ѝ имала трудности при ходене. Тя има 4 сина. Най-големият от тях (2-4) починал на 38 годишна възраст. Изследван е клинично на 35-годишна възраст. Фенотипните характеристики говорят за наличие на убедително пирамидно засягане с изявена спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Имал е прогресивно смущение в походката, изискващо използване на подкрепа при ходене от 35-годишна възраст и степента на инвалидизация при него е оценена като 6 по скалата на Walton. Степента на спастичност в долни крайници, оценена по скалата на Ashworth е 4. При пациента не е изследван генетичен материал.

Първите прояви при неговия 35-годишен брат (2-3) дебютират на 14 годишна възраст. При него също са налице категорични белези на пирамидно засягане с оценка по скалата на Walton 6. Допълнителни симптоми при него са оживени СНР в горни крайници, леки паретични прояви в долни крайници и наличие на пес кавус. Налице е необходимост от непостоянно използване на помощни средства с давност около 2 години. При този пациент също се откриват асоциирани симптоми като сколиоза и когнитивно нарушение (ментална ретардация). Спастичността в долни крайници се определя като 3 степен.

При третият брат, който е на 34 години (2-5), първите прояви на заболяването се извяват на 5-годишна възраст. Неврологичното изследване при него показва спастичност и слабост, оживени СНР в долни крайници и патологичен рефлекс на Бабински двустранно. Налице е прогресивно затрудняване на самостоятелното придвижване. Като допълнителни симптоми при него се откриват оживени СНР в горни крайници и лека слабост в долни крайници. Нивото на спастичност в долни крайници се определя като 3. Асоциирани прояви са сколиоза и когнитивно нарушение. Пациентът е хоспитализиран двукратно в клиниката като са проведени хематологични и биохимични изследвания, които са в рамките на нормата. Осъществено изследване на евокирани потенциали демонстрира ЗЕП с двустранно смутена зрителна аферентация при периферна стимулация на ретината с превес на промените в контралатералната на стимулираното око хемисфера. М.с. СЕП са с нормални за възрастта параметри. В ЕЕГ не се откриват никакви отклонения. ЕМГ разкрива нормални скорости на провеждане по сетивните и двигателни влакна на периферните нерви. Нормална находка се открива и при МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак. Проведеното подробно невроофтальмологично изследване демонстрира нормални зрителна острота, очни дъна и преден очен сегмент, а при кинетичната периметрия се установява двустранно концентрично стеснено зрително поле с около 25-30 градуса. Осъществено невропсихологично изследване демонстрира интелектуално равнище в диапазона на умерената ментална ретардация. Установяват се силно занижена възходяща крива при заучаване на нов материал, ограничена фиксация и нарушено отсрочено възпроизвеждане.

Първият брат има 2 дъщери. Едната от тях (2-2) е 13 годишна и началото на заболяването при нея е на 2 годишна възраст. При нея освен оживени СНР, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници, се откриват и лека слабост в краката, сколиоза и *pes cavus*. Степента на инвалидизация при болната е оценена като 4. Тежестта на спастичност в долни крайници съответства на 3 степен по скалата на Ashworth.

При разгледаното турско семейство към пирамидния синдром в долни крайници се наблюдават асоциирани белези като сколиоза при трима пациенти, когнитивно нарушение (ментална ретардация) при двама пациенти и *pes cavus* при двама пациенти. Началото на заболяването във фамилията е в I-II декада от живота, между 2- и 14-годишна възраст. Необходимост от непостоянно използване на помощни средства при ходене се явява на средна възраст 34 години и след средна продължителност на заболяването 19 години. Отчита се наличието на антиципация. Обобщените данни за фенотипа на семейство 2 са представени на таблица 7

Таблица 7 Фенотипни характеристики на семейство 2

Семейство/ Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването о (години)	Продължи телност на заболяването о (години)	Начални симптоми	Фенотипни характерис- тика	Тежест	Сетивност Повърхност на/ Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидиза- ция
2-2	Ж	13/2	11	Забавено проходжа не; Спастичн ост в ДК; Затрудне на походка; Чести падания	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Болестно оживени СНР в ГК; Pes cavus; Сколиоза	Затрудне но придвиж ване, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	-	17/52	3	3
2-3	М	35/14	21	Спастичн ост в ДК; Затрудне на походка	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински в ДК; Прогресиращо нарушение на походката; Хиперрефлексия в ГК; Когнитивен дефицит- ментална ретардация; Сколиоза	Затрудне но придвиж ване, с помощни средства	Съхранена/ Съхранена	-	21/52	4	4
2-5	М	34/5	29	Спастичн ост в ДК; Болезнен и мускулни спазми в ДК; Затрудне на походка ходка	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински в ДК; Прогресиращо нарушение на походката; Хиперрефлексия в ГК; Когнитивен дефицит- ментална ретардация; Сколиоза	Затрудне но придвиж ване, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Норма лна MPT на гл. мозък и цервик ален гръбна к	17/52	3	3

При описаното българско семейство е налице комплициран фенотип на заболяването, асоцииран с лека към умерена ментална ретардация, сколиоза и пес кавус. Идентична мутация е установена през 1996 г. от Burger и сътр. при голямо немско семейство. Засегнати са 43 членове на фамилията в 5 последователни поколения. Изследователите съобщават за наличието на чиста фенотипна изява при всички пациенти и обръщат особено внимание на наблюдаваната антиципация в следващите засегнати поколения.

В литературата са описани много случаи, при които една и съща мутация се описва в няколко различни фамилии. Често в подобни ситуации се открива родствена връзка между семействата или общ предшественик, носител на мутацията. При разглежданите немско и турско семейства подобна родствена връзка не е установена. Тези данни потвърждават становището, че мутациите в спастиновия ген имат предимно частен характер.

От друга страна в литературата вече съществуват значителен брой данни, че освен с чист, макар и по-рядко, мутациите в НСП 4 гена могат да протичат и с комплициран фенотип. От 44 семейства, описани през 2000 г. (Hazan и сътр.), 41 са с чист фенотип, а останалите 3 с комплицирана с когнитивен дефицит клинична изява.

Обобщена фенотипна характеристика на българското и немското семейства с погрешносмислената мутация g.83103A>G е представена на таблица 8

Таблица 8 Фенотипни характеристики на българската и немската фамилии с мутация g.83103A>G в спастиновия ген

<i>Семейство/ Поколение</i>	<i>Средна възраст на изя ва на симптоми те в отделните генерации (години)</i>	<i>Сред на въз раст на изява на симпто мите в семейст вото (години)</i>	<i>Фенотип</i>	<i>Антиципа ция</i>	<i>Разлика в началната възрастта на изява с сравнение с предходната генерация (години)</i>	<i>Средна разлика в началната възраст за семейството (години)</i>
<b>Немско семейство (Burger и сътр.)</b>		21.6				(- 10.8)
Поколение I	34		Некомпли циран	+	-	
Поколение II	30		Некомпли циран	+	(- 4)	
Поколение III	19		Некомпли циран	+	(- 13)	
Поколение IV	10		Некомпли циран	+	(-23)	
Поколение V	1		Некомпли циран	+	(-17)	
<b>Българско семейство</b>		7				(- 5.7)
Поколение I	-					
Поколение II	9.5		Комплици ран	+		
Поколение III	2		Комплици ран	+	(-7)	

При разглежданите българско и немско семейство са налице съществени прилики по отношение на по-ранната изява на симптомите в следващите поколения. И в двете фамилии е налице антиципация. Средната възраст на изява на симптомите в немското семейство е 21.6 години, а в българското 7 години, което демонстрира тенденцията за по-ранно разгръщане на клиничната симптоматика в представеното от нас семейство. Средната разлика в началната възраст за всички поколения в немското семейство е –

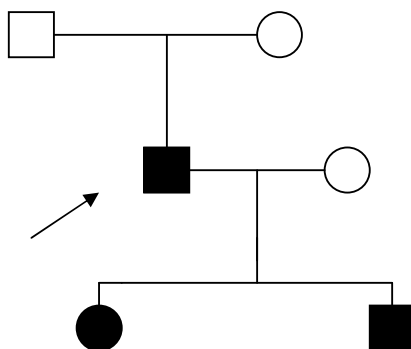
10.8 години, докато за българското е -5.7 години. Същевременно фенотипът на българското семейство се обогатява с наличието на допълнителни прояви като когнитивен дефицит и скелетни промени, което е в съответствие с литературните данни за възможна комплицирана изява на мутациите в спастиновия ген.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ЯСЕНОВЕЦ

### (СЕМЕЙСТВО 3)

Представителите на семейство 3 са от с. Ясеновец, област Разград и според етническия си произход са турски роми. Засегнати са трима индивиди в две поколения. Механизмът на унаследяване в семейството е автозомно-доминантен. Наблюдава се чиста форма на заболяването и е доказана погрешносмислена мутация g.91195C>T. Тя упражнява своя патогенен ефект чрез създаване на аминокиселинна замяна T550I. Молекулният дефект представлява нов алелен вариант и не е описван до момента (Иванова, 2006).

Родословното дърво на семейство 3



Първият засегнат индивид е 42-годишен мъж (3-3) с изява на симптомите на 7 годишна възраст. Степента на инвалидизация по скалата на Walton е определена като 6. При него се наблюдават допълнителни симптоми като лека слабост в долни крайници, оживени СНР в горни крайници и тазоворезервоарни смущения. Не се откриват асоциирани симптоми и белези. Степента на спастично повишен мускулен тонус в долни крайници е определена като 4 по скалата на Ashworth. Пациентът има две деца – момче на 15 години и момиче на 13 години, при които дебютът на заболяването е на 2 годишна възраст. Степента на инвалидизация и при двамата е 5. При момчето се наблюдава слабост в долни крайници и pes cavus, а при момичето тазоворезервоарни симптоми. При пациент 3-1 оценката по SPRS е 19/52, а при пациент 3-2 е 18/52. Тежестта на спастично ангажиране на долни крайници при двамата болни е 3. И при двамата не се откриват други комплициращи симптоми. (Таблица №9)

На таблица 9 са представени обобщените фенотипни прояви при семейство 3

Семейство/ Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването о (години)	Продължи телност на заболяването о (години)	Начални симптоми	Фенотипна характерис тика	Тежест	Сетивност Повърхност на/ Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидизац ия
3-1	Ж	13/2	11	Стегнатост в ДК; Закъсняло проходжане	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо Нарушение в походката; ТР инконтинен ция	Затрудне но, без помощни средства	Съхране на/Съхра нена	-	19/52	3	3
3-2	М	15/2	13	Стегнатост в ДК; Закъсняло проходжане	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо Нарушение в походката; ТР инконтинен ция; Пес кавус	Затрудне но, без помощни средства	Съхране на/Съхра нена	-	18/52	3	3
3-3	М	42/7	35	Стегнатост в ДК; Затруднена походка	Хиперрефлек сия в ДК; Спас тичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлек сия в ГК; ТР инконтинен ция; Сексуални смущения	Затрудне но, с помощни средства	Съхране на/Съхра нена	-	21/52	4	4

Таблица 9 Фенотипни характеристики на семейство 3

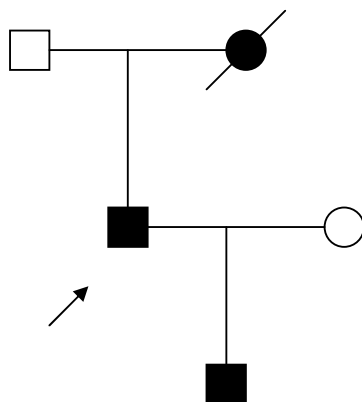
Обсъжданото семейство е с чиста форма на заболяването като при тримата засегнати индивиди се наблюдава ранно начало, преди 35-годишна възраст. В това семейство е налице тежък клиничен фенотип с изява в първа декада от живота – между 2- и 7-годишна възраст, като във второто поколение пациентите прохождат на по-късна възраст и походката никога не е била нормална. В първото поколение се явява необходимост от използване на помощни средства на средна възраст 40 години, а средната продължителност на заболяването, при която се открива необходимост от подпомагане при придвижване е 33 години. В семейството се открива антиципация. Средната възраст на началните симптоми в семейството е 3.3 години, а средната разлика в изявата на първите симптоми между двете засегнати поколения -5.5 години.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. СОФИЯ

### (СЕМЕЙСТВО 4)

Семейство 4 е от гр. София и е от български етнически произход. Налице са двама засегнати индивиди - баща и син. По данни на индексния пациент неговата майка е имала подобна симптоматика със затруднено придвижване. Заболяването ѝ е диагностицирано като „Множествена склероза – спинална форма”. Пациентката е починала и при нея не е провеждано генетично изследване. Моделът на унаследяване в семейството е автозомно-доминантен. И при двамата пациенти е доказана сплайс сайт мутация g.100598A>G. Патологичният ефект на мутацията е свързан със създаване на нестабилен пре-мРНК транскрипт (Иванова, 2006).

Родословно дърво на семейство 4



Първите прояви на заболяването при бащата (4-3) се изявяват на 18 годишна възраст. При неговият син (4-2) началото на оплакванията е на 17 годишна възраст. От неврологичното изследване при бащата се установяват спастичност, оживени СНР и патологични рефлексии в долни крайници. Налице са дискретна слабост в долни крайници и оживени СНР в горни крайници. Тежестта на спастично засягане в долни крайници е 4 по скалата на Ashworth. Има набелязана спастична дизартрия. Степента на инвалидизация при него е 4-та като необходимост от едностранно подпомагане при ходене се явява на 45 годишна възраст, след продължителност на заболяването 27 години. При засегнатият болен от третото поколение е налице втора степен на

инвалидизация с оживени СНР в долни крайници, спастичност и патологичен рефлекс на Бабински двустранно. Скалата на Ashworth го причислява към 2 степен на тежест на спастичността.

На таблица 10 са представени обобщените фенотипни прояви при семейство 4

Таблица 10

Фенотипни характеристики на семейство 4

Семейство/ Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характерис тика	Тежест	Сетивност Повърхност на/ Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалиди зация
4-2	М	17/17	1	Стегнатост в долни крайници; Болезнени мускулни спазми в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката;	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	-	6/52	2	2
4-3	М	48/18	30	Стегнатост в долни крайници; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Болестно оживени СНР в ГК; Спастична дизартрия	Затрудне но, с едно помощно средства	Съхранена/ Съхранена	Нор мале н обра з на глав ен моз ък и церв икал ен гръб нак	17/5 2	4	4

Проведени са подробни хематологични и биохимични изследвания в нормални граници. При индексния пациент е проведена МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак, при която освен известна нагънатост на дясната вертебрална артерия, която не би могла да обясни клиничната изява, не са установени други патологични находки. Зрителните евокирани потенциали при представителят на първата генерация установяват смутена зрителна аферентация при периферна стимулация на ретината. Не е установена интерхемисфериална асиметрия на промените. Мозъчностволовите евокирани потенциали установяват двустранно смутена слухова аферентация на средно и високо стволково ниво. Отоневрологичното изследване не установява ангажиране на кохлео-вестибуларните структури от патологичния процес. Подробната невроофтальмологична консултация не установява други промени освен двустранна пресбиопия.

При тази фамилия бе преценено, че се касае за чиста форма с ранно начало и бавна прогресия. Описаният молекулен дефект IVS16-2A>G не е съобщаван до този момент в литературата.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. АРЧАР

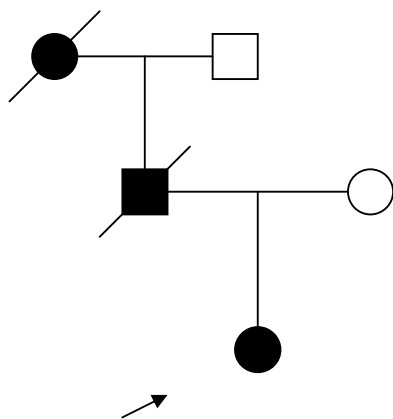
### (СЕМЕЙСТВО 5)

Семейство 5 е от с. Арчар, област Видин и е от ромски етнически произход. Генетично е верифициран един засегнат индивид със сплайс сайт мутация с.415+1G/T. Открита е нуклеотидната замяна на гуанин в тимин, засягаща първия консервативен нуклеотид в сплайс-донорното място на интрон 1. Мутацията е новооткрита и не е описвана до момента.

В литературата съществуват данни за друга нуклеотидна замяна в същата позиция с.415+1 G->A при НСП пациент от Северна Африка (Derienne и сътр., 2011). Наличието на повече от един вариант на нуклеотидна замяна на една и съща позиция, водещи до НСП фенотип говори за гореща точка на мутации в интрон 1. Едно от възможните последствия е неразпознаването на сплайс мястото и невъзможност да се осъществи сплайсинг като в матричната РНК може да се включи целия интрон или част от него (Михова, 2011).

Индексният пациент е жена на 50 години с начало на оплакванията на 38 години и некомплицирани фенотип. Наблюдава се типичната бавна прогресия на стегнатост в долни крайници и промяна на походката. Изразеността на спастично повишен мускулен тонус съответства на 4 степен по скалата на Ashworth. Бихме могли да обсъждаме, че е налице не спорадичен случай, а автозомно-доминантен механизъм на унаследяване на мутацията. В семейството е налице фамилна история на болестта със засегнати още двама индивиди в две поколения – баща и баба по бащина линия. Началото на оплакванията при бащата е на възраст 50 години, с оглед на което и тук може да се предполага намесването на механизми на антиципация. Няма данни за началната възраст на изява на симптомите при индивида, засегнат в първата генерация.

Родословно дърво на семейство 5



На таблица 11 са представени обобщените фенотипни прояви при семейство 5

Таблица 11 Фенотипни характеристики на семейство 5

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристика	Тежест	Съхраненост / Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидизация
5-1	Ж	50/38	12	Стегнато в долни крайници; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; Положителни белези на орален автоматизъм; Вродена амблиопия вяло; Конвергираща страбизъм	Затруднено, с едно помощно средство	Съхранена/ Съхранена	Единични малки неспецифични хиперинтенсни огнища в корпус калозум, ствола и шийния миелон; Дисков пролапс C5-6; Миеломалатична зона на L1 ниво	18/52	4	4

От неврологичния статус при индексната пациентка са налице квадрипирамиден синдром с умерено тежка долна спастична парапареза, показваща прогресия през годините на проследяване до необходимост от използване на едностранна подкрепа от помощно средство на 48 годишна възраст. Продължителността на заболяването, при която се явява необходимост от едностранно подпомагане е 10 години. Наблюдава се хиперрефлексия и патологични рефлексии в ръцете. Установяват се и вродена амблиопия вляво и конвергиращ страбизъм. Степента на инвалидизация е 4.

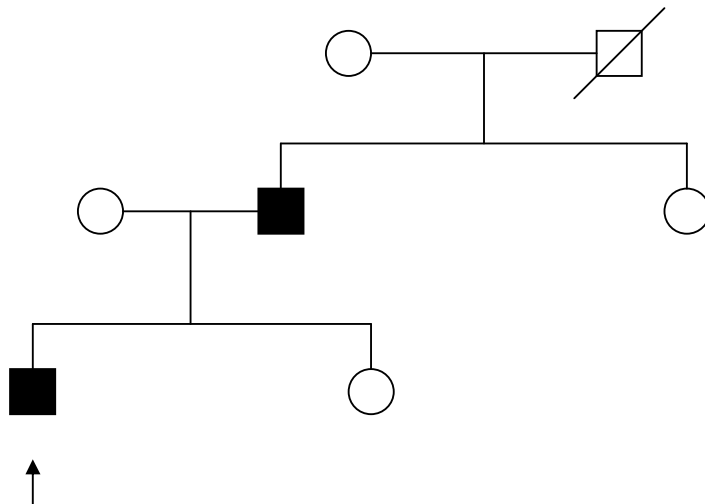
При пациентката са провеждани неколнократни изследвания при последователни хоспитализации в клиниката. Осъществяваните биохимични и хематологични изследвания винаги са били в нормални граници за възрастта и пола. Двукратно са провеждани и ликворно изследване и електрофореза на ликвор – без отклонения от нормата за съответните параметри. При двукратно проведените МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак през 1998 г. и 2003 г. са установени единични хиперинтенсни огнища в областта на корпус калозум, ствола и шийния миелон. В цервикалния миелон е налице медианна протрузия на ниво С5-6. При изследване на тораколумбалния дял на гръбнака на ниво L1 е установена хиперинтенсна зона, израз най-вероятно на миеломалация. Провежданите през годините ЕМГ показват нормални скорости на провеждане по сетивните и двигателните влакна на долни крайници. Зрителните евокирани потенциали вляво се характеризират със зрителна аферентация с дискретно нарушена организация на аферентния поток и нормално проводно време, без интерхемисфериална асиметрия на промените. Мозъчностволовите евокирани потенциали демонстрират двустранна слухова аферентация в широки граници на нормата. Отоневрологичното изследване показва белези на централен вестибуларен синдром. Подробното невроофтальмологично консултиране поставя диагноза: „Езотропия конгенита окули синистри”.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БОТЕВГРАД

### (СЕМЕЙСТВО 6)

Семейство 6 е от гр. Ботевград и е от български етнически произход. Засегнати са двама индивиди в две поколения. Формата на заболяването е чиста и се наблюдава автозомно-доминантен модел на унаследяване. Във втората генерация е доказана генетично делеция на две нуклеотидни двойки с изместване рамката на четене и промяна на глицин със стоп кодон на 171 позиция - G168delX171. В първото поколение е налице клинично сигурна диагноза и пациентът е насочен за молекулярно-генетично тестване, чиито резултат се изчаква. По литературни данни образуването на стоп кодон след делеция, както е в този случай, формира нестабилна мРНК, която много бързо бива разградена и това води до загуба на функция на белтъка, кодиран от мутантния алел. (Иванова, 2006; Михова, 2011).

## Родословно дърво на семейство 6



В първото поколение е идентифициран 55 годишен мъж с дебют на оплакванията на 24 годишна възраст. Неврологичното изследване разкрива оживени СНР в долни крайници, спастичност и патологичен рефлекс на Бабински. Налице е прогресивно влошаване на самостоятелната походка. Степента на инвалидизация при болния е 3-та според 5-степенната скала за определяне на инвалидизацията. Изразеността на спастично повишения мускулен тонус го причислява към 3 степен по скалата на Ashworth. По скалата на Walton се оценява като 5 степен. Първоначалната диагноза при пациента е „Множествена склероза – спинална форма”. Неговият син е на възраст 22 години с начало на оплакванията на 17 години. От неврологичния статус е налице синдром на долна спастична парапареза, леко оживяване на рефлексите в горни крайници. Определен е като 2-ра степен по скалата на Walton. Налице е повишен мускулен тонус в долни крайници, причислен към 2 степен по скалата за спастичност. Клиничните данни са представени на таблица №12.

Таблица 12 Фенотипни характеристики на семейство 6

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност / Повърността Дълбока	MPT	SPKS	Скала Walton	Степен на инвали дизация
6-1	М	20/18	2	Слабост в ДК; Болезнени мускулни спазми в подбедриците; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Пескавус	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Нормален образ на главен мозък. Медина протрузия С3-4; Медина пролапс L5-S1	13/5 2	2	2

При пациента са проведени рутинни хематологични и биохимични изследвания, които не показват отклонения от нормата. Общото ликворно изследване и електрофорезата са без патологични промени. Проведен е МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак с данни за нормална находка в главния мозък и дискретни промени от остеохондрозен тип в шийния гръбнак като миелона е интактен. Медианна дискова протрузия на ниво С3-4. Осъществен е и МРТ на торакален и лумбален отдели на гръбначния мозък с данни за медианен дисков пролапс на ниво L5-S1. Изследвани са зрителните и мозъчностволови слухови евокирани потенциали. Заключението на ЗЕП гласи, че е регистрирана леко забавена и с дискретно недобре организиран поток зрителна аферентация двустранно, без интерхемисферична асиметрия на промените. СЕП са в широки граници на нормата за възрастта. Невроофтальмологичното изследване не регистрира абнормности, освен миопия и астигматизъм. Пациентът е консултиран и от неврохирург, който преценява, че данните от МРТ изследванията не дават основание да се приеме наличие на миеломалация от дегенеративен характер и че пациентът не е индициран за неврохирургично лечение.

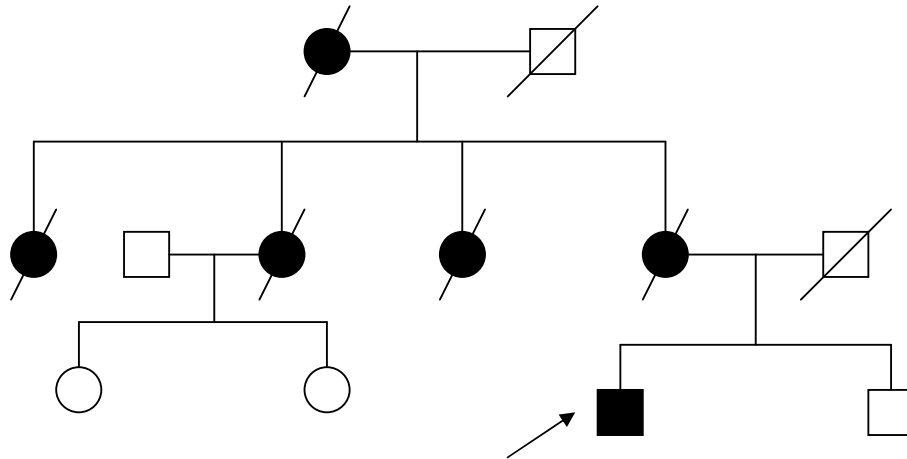
В семейство 6 е диагностицирана чиста форма на заболяването с ранно начало. Средната възраст на начало на оплакванията е 20 г. Бихме могли да обсъждаме и присъствие на антиципация във фамилията с разлика в началната възраст между засегнатите поколения -5 години.

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ИСКРЕЦ

##### (СЕМЕЙСТВО 8)

Семейство 8 е от с. Искрец, област София и е от български етнически произход. Тук се демонстрира автозомно-доминантен модел на унаследяване със засегнати поне 6 индивида в три поколения и некомплицирани фенотипна изява. Налице е късна фенотипна изява на първите симптоми. По данни на индексния пациент неговата майка и трите ѝ сестри са имали подобни на неговите смущения в походката, но провеждането на клинично и генетично изследване при тях не бе възможно. Болният има 7 години по-възрастен брат, който е клинично незасегнат. Втората сестра на майка му има две дъщери, които също са клинично здрави. Отново по анамнестични данни първият засегнат индивид в семейството е бабата на пациента по майчина линия, която също не е изследвана генетично. Диагнозата при болния е поставена през 1998 г. във ВМА - София. По това време майката на пациента е все още жива, но прикована на легло поради невъзможно самостоятелно придвижване, от което може да се заключи, че степента ѝ на инвалидизация по скалата на Walton към този момент е варираща между 7 и 10. Първата хоспитализация на болния в клиниката е през 2002 г. като по това време включването на останалите засегнати индивиди от фамилията в настоящото изследване е невъзможно, тъй като са починали.

## Родословно дърво на семейство 8



При генетичното изследване индексния пациент е доказана делеция G171delX171. Патогенният си ефект мутацията предизвиква чрез създаване на нестабилен пре-мРНК транскрипт (Иванова, 2006). Интерес представлява факта, че същата мутация бе установена и при предходното семейство (НСП 6). Семейство 6 произхожда от Ботевград, а семейство 8 от с. Искрец Софийска област, но изследването на фамилната им история не успя да установи родствена връзка между тях.

Пациентът с генетично доказана мутация от семейство 8 е 51 годишен при първия преглед и е с начало на оплакванията на 35 години. Налице е добре изявен синдром на долна спастична парапареза в съчетание с тазоворезервоарни смущения и pes cavus. Тежестта на спастично повишен мускулен тонус е 4 по скалата на Ashworth. По данни на болния майка му и нейните сестри са имали подобни смущения в походката през V-та декада от живота, но не разполагаме с данни за възможната начална възраст на оплакванията при засегнатият индивид в първото поколение. Клиничните данни на семейство 8 са представени на таблица №13.

Таблица 13 Фенотипни характеристики на семейство 8

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност / Поверхностна Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инва ли дизация
8-1	М	51/35	16	Стегнатост в ДК; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болезнено оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; TR императивност; Пес кавус	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Смутена	Норма лен образ на главен мозък. Дегене ративн а стеноз а на спинал ния канал на нива С3-4- 5-6	19/52	3	3

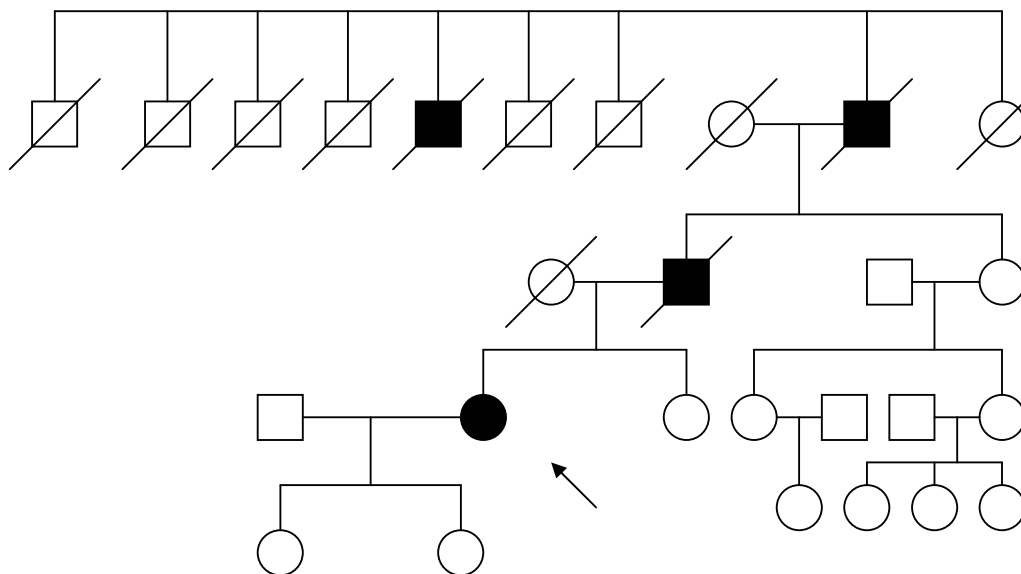
При разглеждания пациент са проведени пълни хематологични и биохимични изследвания, които не показват отклонения от нормата. Краниални и спинални моторни евокирани потенциали с нормално централно моторно проводно време. Неколкократни ЕМГ с данни за съхранена скорост на провеждане по двигателните влакна на изследваните нерви. Намален е процентът на F-вълните. Н-рефлексите се получават по централен тип. Двустранна коренчева увреда L5. МРТ на главен мозък е с нормална находка. МРТ на цервикален гръбнак разкрива дегенеративна стеноза на спиналния канал на нива С3-4-5-6. Не се установяват патологични сигнали от медула спиналис. Проведено е обстойно невроофтальмологично изследване е нормално с изключение на макули с неясен фовеоларен рефлекс.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. РУСЕ

### (СЕМЕЙСТВО 7)

Семейство 7 е от гр. Русе и е с фамилна история на заболяването и автозомно-доминантен модел на унаследяване. Етническият произход на семейството е български. Налице са данни за 4 засегнати индивида в 3 поколения – трима мъже и една жена. Клинично и генетично е изследвана само една пациентка, тъй като нейните родственици в предишните поколения са починали. Анамнестичните данни, събрани от болната говорят, че в семейството е налице антиципация с по-ранен дебют на оплакванията в следващите поколения. При изследваната пациентка се открива погрешносмислена мутация с.1877С->А в екзон 17. Наблюдава се замяна на аминокиселината аспартат с глутамат - D584E.

Родословно дърво на семейство 7



Клиничната картина се характеризира със синдром на долна спастична парапареза с постепенна прогресия на оплакванията до необходимост от двустранна подкрепа от помощни средства. Степента на инвалидизация по скалата на Walton е 6. Според 5-степенната скала за определяне на инвалидизацията – тежестта на заболяването е 4 степен. Необходимост от подкрепа от помощни средства при ходене се появява на 52 годишна възраст след 12 годишна еволюция на болестта. Спастичността в долни крайници съответства на 4 степен по скалата на Ashworth. Налице са и съпътстващи симптоми – тазоворезервоарни смущения по типа на императивни позиви за уриниране и слабост в долни крайници. Формата на болестта е чиста с късно начало. За бащата на болната се знае, че имал промяна в походката на по-късна възраст, която постепенно прогресирала. Дядото на пациентката имал 7 братя и една сестра. Дядото и един от неговите братя имали променена походка около 5-та декада от живота си.

Клиничните данни за семейство 7 са представени на таблица №14

Таблица 14

Фенотипни характеристики на семейство 7

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхностна / Дълбока	МРТ	SPRS	Скала на Walton	Степен на инва ди дизация
7-1	Ж	59/40	19	Стегнатост в ДК; Слабост в ДК; Прямая в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичнос т в ДК; Слабост в ДК; Патологиче н рефлекс на Бабински; Прогресира що нарушение в походката; Хиперрефле ксия в ГК; ТР императивн ост; Пес каvus	Затруднено, с двустранна подкрепа от помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Нормале н образ на главен мозък. Дегенера тивна ставна и дискова болест на гр. стълб при интактен миелон	25/52	6	4

Началото на оплакванията при описваната пациентка е на 40 годишна възраст. При първата хоспитализация на болната през 1992 г. е поставена диагноза: „Демиелинизиращ процес – прогредиентна форма”, основавайки се на клиничния ход и ликворната електрофореза с данни за увеличени гама-глобулини, разположени на широка основа. Тогава са осъществени и миелография и КТ на главен мозък, които не показват отклонения от нормата. През 1997 г. е хоспитализирана отново и за първи път е изказано съмнение за Болест на Щрюмпел.

Проведени са хематологични и биохимични изследвания в нормални граници. Повторно ликворно изследване, което повтаря данните от първичното за гама-глобулини на горна граница на нормата. Зрителните евокирани потенциали са с нормални параметри. Мозъчностволовите потенциали демонстрират леко забавена слухова аферентация двустранно при стимулация на дясно ухо и дискретни данни за нарушение на аферентния поток на високо стволково ниво вдясно при диагностицирана отосклероза вдясно. При стимулация на ляво ухо слуховата аферентация двустранно е с нормални параметри. Отоневрологичното изследване не установява манифестна вестибуларна симптоматика, позволяваща оформянето на отоневрологичен синдром. Подробното невроофтальмологично изследване е нормално. Проведен е МРТ на главен мозък с нормална находка и на цервикален гръбнак с данни за дегенеративна стеноза на спиналния канал в сегментите С4-5 и С5-6, но без медуларна компресия и огнища на съдова миелопатия. През 2003 г. е проведен повторен МРТ на главен мозък – нормална находка. МРТ на торакален гръбнак показва наличие на компресионна (остеопоротична фрактура) без компресия върху миелона. Проведени са и МЕР с данни за намалена амплитуда на МЕР в долни крайници и удължена латентност на краниалните МЕР от м. тибialis anterior. Удължено е централното моторно проводно време. Налице са данни за ангажиране на централният мотоневрон.

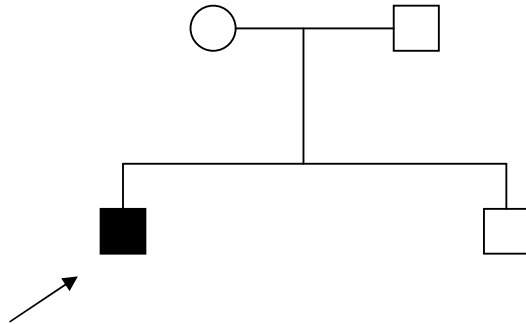
#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТ ОТ БЪЛГАРСКИ ПРОИЗХОД СЪС СПОРАДИЧНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. СОФИЯ

##### (СЕМЕЙСТВО 9)

При това семейство липсва фамилна история на заболяването. Касае се за спорадичен случай на мъж от гр. София, който е от български етнически произход. Установява се погрешносмислена мутация с. 1269G->A. В екзон 8 се наблюдава единична нуклеотидна замяна на гуанин в аденин, което води до промяна и на аминокиселинно ниво – глицин преминава в серин (G382S).

При първичния преглед пациентът е на 29 г. възраст, а първите прояви се наблюдават на 27 г. Клинично се очертава некомплициран синдром на долна спастична парапареза. Изразеността на спастично повишение на мускулния тонус в краката го причислява към 2 степен по скалата на Ashworth. Липсват съпътстващи и асоциирани белези. Придвижването е затруднено, но самостоятелно, без помощни средства. Степента на инвалидизация по скалата на Walton е 2. Пациентът има по-малък брат, който е клинично здрав. Родителите също са незасегнати.

Родословно дърво на семейство 9



Фенотипната характеристика при семейство 9 е представена на таблица №15.

Таблица15

Фенотипни характеристики на семейство 9

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност / Повърхностна Дълбока	MPT	SPRS	Скала Walton	Степен на инвали дизация
9-1	М	29/27	2	Стегнатост в ДК; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката;	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Нормале н образ на главен мозък, цервикал ен торакале н и лумбален гърбнак	9/52	2	2

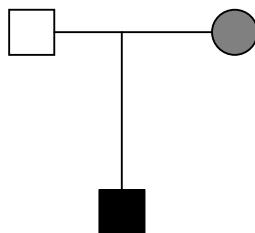
При болният са проведени хематологични и биохимични изследвания, които са в референтни граници. Ликворното изследване е нормално. Невроофталмологичният статус не показва отклонения от нормата. Осъществен е МРТ на главен мозък, цервикален, торакален и лумбален гръбнак – в норма.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. СЛОКОЩИЦА

### (СЕМЕЙСТВО 10)

Това семейство е родом от с. Слокощица, област Кюстендил и е от български етнически произход. Моделът на унаследяване е автозомно-доминантен. Мутацията IVS5-9 C>T е установена при двама индивиди в две поколения – майка и син. Пробанд е синът (10-3), а майката (10-1) е изследвана допълнително във връзка с клиничната изява при него. При нея липсват клинични прояви. Тя е асимптомен носител. Бащата не е носител на мутацията. Наличие на асимптомно носителство е описано и от Fonknechten през 2000 г. в голямо обзорно изследване сред носителите на различни мутации в спастиновия ген. От 238 пациенти, носители на различни спастинови мутации, 14 са били абсолютно асимптомни при средна възраст на изследваните 36±18 години (възрастов диапазон 19-73 години).

Родословно дърво на семейство 10



Първите прояви при пробанда датират от IV декада от живота (34 годишна възраст) с изява постепенно прогресираща скованост в долни крайници и затруднения в походката. Пациентът има асоциирана радикуларна L5-S1 симптоматика двустранно при КТ данни за деформираща поясна спондилоартроза и дискова херния L4-L5. Съпътстващи белези са слабост в долни крайници и хиперрефлексия в горни крайници. Походката при пациента е затруднена самостоятелна, без употреба на помощни средства. Налице е чиста форма на заболяването с ранно начало.

Клиничните данни при семейството са обобщени на таблица №16.

Таблица 16

Фенотипни характеристики на семейство 10

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхностна / Дълбока МРТ	SPRS	Скала на Walton	Степен на инва зи дизация	
10-1		58/-	-	Асимптомна	-	Самостоятелно без помощни средства	-	-	0	1	
10-3	М	36/34	2	Стегнатост в ДК; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Поликинетични рефлексии; Клонуси на стъпалата; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката;	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Нормален образ на главен мозък; Начални дегенеративни и променни на цервикалния гръбнак	18/52	2	3

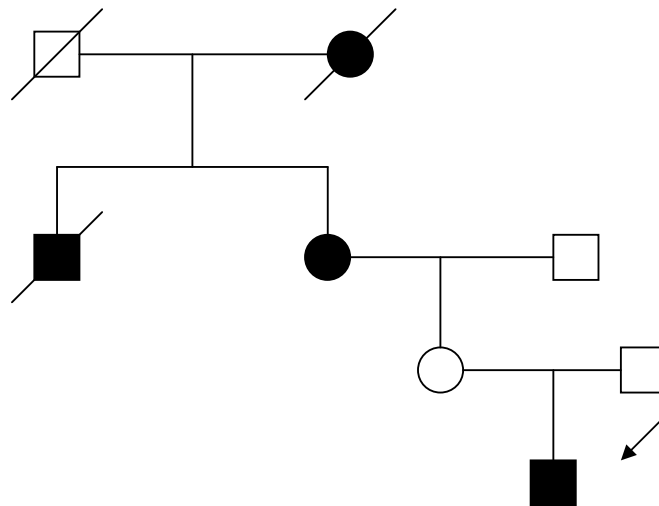
При пациента е проведено изследване на лумбален ликвор – общо и електрофореза, които са без отклонения от нормата. МРТ на главен мозък е нормален. МРТ на цервикален гръбнак е с данни за начална дегенеративна ставна и дискова болест. ЕМГ не демонстрира белези на денервация на мускулите. Наблюдава се преднокоренчева увреда С6-8 и L5-S1 двустранно и периферно-стволова увреда на нн. фибуларес двустранно. Сетивната проводимост е съхранена. Зрителните и слухови евокирани потенциали са с данни за аферентация в нормални за възрастта граници. Невроофтальмологичното изследване не установява отклонения. Отоневрологичната симптоматика демонстрира дискретно проявен централен вестибуларен синдром.

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БУРГАС

(СЕМЕЙСТВО 11)

Семейство 11 е от гр. Бургас и е от български етнически произход. Наблюдава се автозомно-доминантен модел на унаследяване. Клинично и генетично диагнозата е потвърдена при двама пациенти в две поколения. Формата на заболяването е чиста, а генетично е установена голяма делеция ex8-16 deletion. Касае се обаче за семейство, в което са засегнати поне 4 пациенти в три поколения.

Родословно дърво на семейство 11



Във второто поколение е засегната жена (II-2) на 71 години, чиито оплаквания датират от около 40 годишна възраст. При пациентката е налице синдром на долна спастична парализация и патологичен рефлекс на Бабински двустранно. През годините

смущенията в походката са прогресирали постепенно до изразени трудности в самостоятелното придвижване и необходимост от използване на помощни средства на възраст 55 години. Определена е като 4 степен по скалата за спастичност. Продължителността на заболяването, при която се появява необходимост от използване на помощни средства е 15 години. По данни на болната нейната майка и брат също са имали подобни смущения в походката, но посочените пациенти са починали и не са изследвани клинично. В четвъртото поколение клинично и генетично е верифицирана диагнозата при 23-годишния внук (11-1) на пациентката. Неговите оплаквания датират от 21 годишна възраст с постепенно прогресираща билатерална скованост в долни крайници. Неврологичното изследване при него установи синдром на долна спастична парапареза с оживени рефлексии в долни крайници и патологични рефлексии от групите на Бабински и Росолимо. Изразеността на спастично повишения мускулен тонус в долни крайници е 3 по скалата на Ashworth. Клинично е изследвана и неговата майка, при която не се установяват отклонения в неврологичния статус. Обобщените клинични данни за семейството са представени на таблица №17.

Таблица 17

Фенотипни характеристики на семейство 11

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхностна / Дълбока	МРТ	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвали дизация
11-1	М	23/21	2	Стегнато ст в ДК; Промяна в походкат а	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; поликинетични рефлекси, изчерпващи се клонуси на пателата и стъпалото двустранно; Прогресиращо нарушение в походката;	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Норма лен образ на цервик ален, торака лен и лумбал ен гръбна к	14/52	2	2
11-2	Ж	71/40	31	Стегнато ст в долни крайници ; Промяна в походкат а	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката;	Затруднено, с две помощи средства	Съхранена/ Смутен	-	17/52	4	4

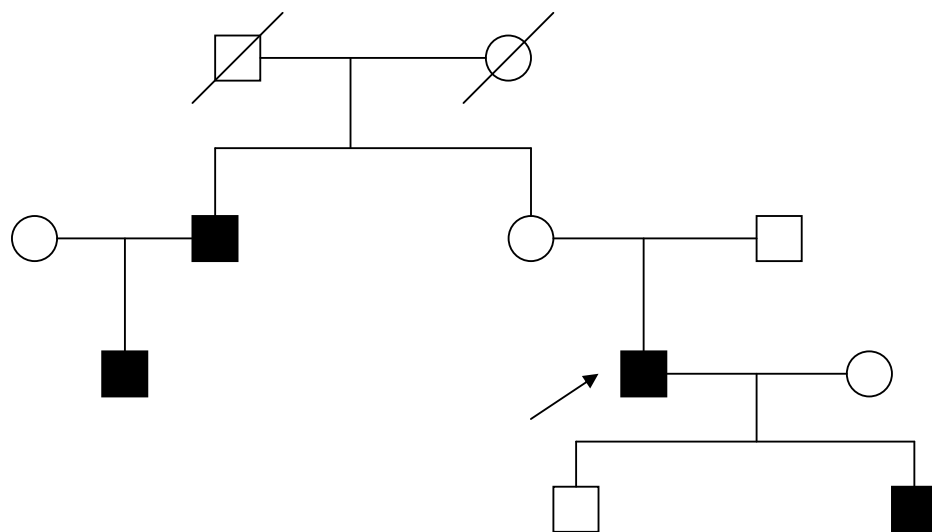
При пациент 11-1 са проведени хематологични и биохимични изследвания. Ликворното изследване е нормално. ЕМГ установява коренчево дразнене на нива L4-5 и L5-S1, а Н-рефлексът се получава с висока амплитуда двустранно, както при спастичност. Зрителните евокирани потенциали не показват отклонения, а слуховите са с дискретни промени в организацията на аферентния поток на високо стволково ниво при стимулация на дясно ухо. МРТ на цервикален, торакален и лумбален гръбнак е в норма. Средната възраст на изява на първите симптоми е 30 г. В семейството е налице антиципация с разлика във възрастта на изява на първите симптоми между второто и четвъртото поколение -19 години.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. ПЛЕВЕН

### (СЕМЕЙСТВО 12)

При семейство 12 се наблюдава също чист фенотип, а моделът на унаследяване е автозомно-доминантен. Семейството е от гр. Плевен и е от български произход. При генетичното изследване на индексния пациент е установена дупликация в екзон 1 на гена. Във фамилията вероятно са налице засегнати пациенти в три генерации. Освен пробандът обаче, който е с клинично и генетично потвърдена диагноза, от останалите пациенти във фамилията не бе получено съгласие за клинично и генетично изследване. Неврологичното изследване при пациента открива добре изразени основни характеристики на заболяването – спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Изразеността на спастично повишение на мускулния тонус в долни крайници съответства на 3 степен, а степента на инвалидизация е 3-та. По данни на болния в семейството са засегнати братът на майка му и неговият син. Първите прояви при пробанда са на 28 годишна възраст, когато забелязва промяна в походката, задълбочаваща се през годините. Пациентът има двама сина като по-малкият е на 11 години и има промяна в походката от 10 годишна възраст.

Родословно дърво на семейство 12



На таблица №18 са представени обобщените клинични данни за засегнатият пациент от семейство 12.

Таблица 18

Фенотипни характеристики на семейство 12

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност / Повърхността Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалиди зация
12-1	М	36/28	8	Стегнатост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Поликинетични рефлекси; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Тазоворезервоар на императивност	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Смутена	Норма лен образ на лумбал ен гръбна к	17/52	3	3

От проведените изследвания при пациента - ликворното, хематологичните и биохимични изследвания са нормални. Зрителните евокирани потенциали показват двустранно смутена зрителна аферентация, с определена интерокулярна и интерхемисфериална асиметрия на промените. Слуховите евокирани потенциали са в норма. ЕМГ показва нормална скорост на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви. Намалени са амплитудите на F-вълните за L5 двустранно и са удължени латенциите за S1 двустранно. Леко са намалени амплитудите на H-рефлексите за м. солеус двустранно. Пациентът е провел амбулаторно МРТ на лумбален гръбнак и рентгенография на тазобедрени стави - в норма.

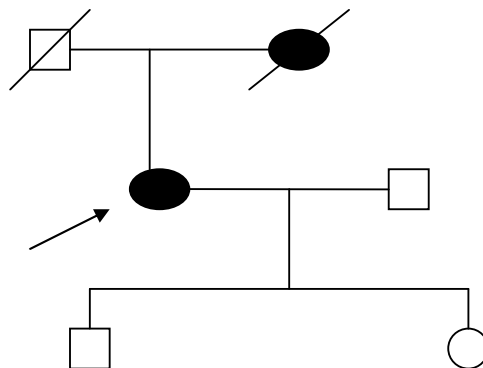
В разглежданото семейство е налице чиста форма на заболяването с ранно начало. В семейството може да се обсъжда наличието на антиципация като изявата на първите симптоми във третото засегнато поколение е -17 години в сравнение с второто.

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. ВИДИН

(СЕМЕЙСТВО 13)

Семейство 13 е от гр. Видин и е от български етнически произход. Фенотипната изява е чиста. Унаследяването следва автозомно-доминантен модел. При индексната пациентка е установена сплайс мутация с.415+1G/T. Тази мутация е описана от Derienne през 2006 г. при спорадичен болен с италиански произход. Освен посочената болна в семейството има и друг засегнат индивид – нейната майка. Проявите на заболяването при индексната пациентка се развиват на 48-49 годишна възраст, а при майка ѝ на възраст 50 години. Майката не е изследвана генетично, тъй като е починала на 89 г. възраст. При разглежданата болна присъстват задължителните за поставяне на диагнозата белези – хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии. Степента на спастичност според скалата на Ashworth е 3. Също на 3 степен отговаря и инвалидизацията на болната.

Родословно дърво на семейство 13



Обобщени данни за фенотипа на семейството са представени на таблица №19

Таблица №19 Фенотипни характеристики на семейство 13

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхността /Дълбока	МРТ	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвали дизация
13-1	Ж	56/48	8	Стегнатост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Тазоворезерво арна инконтиненци я	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Смутена	Нормален образ на главен мозък	18/52	3	3

При пациентката са проведени хематологични, биохимични и уринни изследвания – в норма. Проведено е ликворно изследване с данни за леко увеличен протеин и ликворна електрофореза с гама-глобулини на горна граница на нормата. МРТ находката на главен мозък е нормална. Осъществена е рентгенография на цервикални прешлени, показваща цервикеоартроза и остеохондрозни прмени. Невроофтальмологичното изследване разкрива данни за хипертонична ангиопатия на ретината I степен.

При описания от Derienne пациент от Италия с идентична мутация е налице ранна изява на заболяването с първи прояви на 13 годишна възраст. След 20 годишна еволюция на болестта той е значително инвалидизиран и е налице необходимост от едностранна подкрепа от помощно средство при придвижване. Във фенотипно отношение формата на заболяването е чиста с тежко изразен спастицитет и патологични рефлексии в долни крайници, съпътствани от хиперрефлексия в четирите крайника.

За сравнение с изложените данни при българското семейство е налице късен дебют на първите прояви, на възраст 48 години и след 8 годишна еволюция на заболяването описаната от нас пациентка е със съхранени възможности за самостоятелно придвижване. В допълнение към фенотипните прояви при италианския пациент се установяват смутен вибрационен усет в долни крайници и тазоворезервоарна симптоматика. И при двете фамилии формата на заболяването е чиста. Предвид данните за начало на оплакванията в пета декада от живота в две поколения в българското семейство може да се твърди, че липсва антиципация.

Описаната от нас българска фамилия обогатява данните за възможната клинична изява при тази мутация в спастиновия ген като добавя сетивни и тазоворезервоарни прояви към клиничния спектър от симптоми. От изложеното става ясно, че тя води до изява на чиста форма на НСП като началото може да бъде в ранна или късна възраст.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. РУСЕ

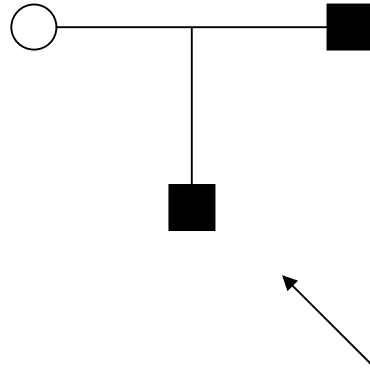
### (СЕМЕЙСТВО 14)

Семейство 14 е от гр. Русе и е от български етнически произход. Засегнати са двама мъже в две поколения, но генетично потвърдена диагноза има само пациентът във втората генерация. В първата генерация е налице клинично сигурна диагноза и се очаква резултат от молекулярно-генетичното изследване. Формата на заболяването е чиста с късно начало. В първото поколение дебютът на оплакванията е на 35 годишна възраст, а във второто на 42 годишна възраст. В първата генерация необходимост от използване на помощни средства при придвижване се явява на около 50 годишна възраст след приблизително 15-годишна еволюция на заболяването. Моделът на унаследяване е автозомно-доминантен. При описания пациент от второто засегнато поколение в семейството присъстват задължителните за поставяне на диагнозата: хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. Тежестта на спастичност в долни крайници, определена по скалата на Ashworth е 3. От често срещаните асоциирани белези присъстват лека слабост в долни крайници и тазоворезервоарна императивност. Тежестта на заболяването според 5 степенната скала е 3.

Генетичното изследване в семейството установява погрешно смислена мутация в екзон 15 - с.1792С->Т. Свързана е с нуклеотидна замяна с включване на аланин на

мястото на валин на позиция 556 в полипептидната верига (A556V). Ангажирана е високо консервативна аминокиселина в AAA домена, отговорен за АТФ-азната активност на белъка. Мутацията е описана за първи път от Fonknechten през 2000 г. при семейство с чиста форма на заболяването.

Родословно дърво на семейство 14



В обобщен вид фенотипната характеристика на заболяването при семейството е представена на таблица №20

.

Таблица 20

Фенотипни характеристики на семейство 14

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхността / Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инва зия
14-2	М	48/42	6	Стегнатост в долни крайници; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Неизчерпващ се клонус на стъпалата; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; ТР императивност	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	Неспеци фични хиперинт енсни лезии в центрум семиовал е и форцеп майор; Цервикал на остеофит оза; Дисков пролапс L2-3	16/52	3	3

При индексния пациент са проведени следните изследвания: хематологични – в норма. Лумбален ликвор в норма. Евокирани потенциали: ЗЕП с леко смутена зрителна аферентация, без интерхемисфериална асиметрия на промените и м.с. СЕП, които са в широки граници на нормата. ЕМГ с данни за изразен спастицитет двустранно. КТ на главен мозък с нормална находка. МРТ на главен мозък показва хиперинтенсна стрираност на форцепс майор и центрум семиовале. Останалите структури са в норма. Находката е интерпретирана като васкулит. МРТ на цервикален гръбнак е с данни за изправена физиологична лордоза и задни ръбцови остеофити на ниво С5-7. Гръбначен мозък – без патологични лезии. МРТ на лумбален гръбнак показва изправена лумбална лордоза, спондилозни и остеохондрозни промени, особено на L2-3 ниво.

Независимо, че мутацията е локализирана във високо консервативен домейн на АТФ-азата, в проучването на Fonknechten не са установени съществени различия във фенотипната изява не само в сравнение с т. нар. неконсервативни погрешносмислени мутации, водещи до загуба на функция на спастина. Подобни различия не са установени и сравнено със сплайс-сайт мутациите, делециите и инсерциите, които осъществяват своя ефект в резултат на намалено количество на спастина.

При описаното българско семейство, както и в представената от Fonknechten фамилия е налице чиста форма на болестта с късно начало. При българското семейство обаче в допълнение са регистрирани неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество, които допълват спектъра на възможни клинични изяви при болните с разглежданата мутация.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТ ОТ БЪЛГАРСКИ ПРОИЗХОД СЪС СПОРАДИЧНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. ХАСКОВО

### (СЕМЕЙСТВО 15)

Касае за спорадичен случай на чиста форма на НСП с късно начало. Засегнатият индивид е от мъжки пол, родом от гр. Хасково, с български произход. Първите прояви на заболяването се наблюдават на 50-51 г. възраст. Проявени са основните характеристики на болестта, съпътствани от лека слабост и смутен вибрационен усет в долни крайници. Изразеността на спастично повишения мускулен тонус причислява пациента към 4 степен по скалата на Ashworth. Отчита се сравнително бърза прогресия на оплакванията с необходимост от непостоянно подкрепа от помощно средство при ходене на 53 годишна възраст. Периодът от началото на първите оплаквания до изявата на нужда от едностранна подкрепа при придвижване е 3 години. Степента на инвалидизация по скалата на Walton е 5. Генетичното изследване установява делеция (с.1143delT) в екзон 8. Делецията на тимин води до възникване на преждевременен стоп кодон (безсмислена мутация) на 224 аминокиселини след замяната G171delGTfsX395. Мутацията може да упражнява своето въздействие по три основни механизма: Една от възможностите е синтезирането на по-къс белтък, който е нефункционален, натрупва се в клетката, образува агрегати и нарушава нормалното ѝ функциониране. Втора възможност е въвеждането на стоп кодона да доведе до синтезиране на нестабилен белтък, който бързо бива разграден от протеазите в клетката. Третата възможност е стоп кодонът да бъде разпознат от Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) системата на клетката (Kerényi и сътр., 2008). Тази система разпознава стоп кодони на ниво мРНК, когато те са формирани в резултат от настъпили промени в нуклеотидната последователност и се намират преди нормалния стоп кодон

стига той да не са разположени в последния екзон. В резултат мутиралата мРНК бива разградена. По този начин белтък не се синтезира и това води до загуба на функция (Михова, 2011). В обобщен вид фенотипната проява на заболяването при пациент 15 е представена на таблица №21.

Таблица 21

Фенотипни характеристики на семейство 15

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристика	Тежест	Сетивност Повърхността /Дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инва зия
15-1	М	54/50	4	Стегнатост в ДК; Слабост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спаستичност в ДК; Лека слабост в ДК; Поликинетични и рефлексни; Изчерпващ се клонус на стъпалата; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хипакузис вяво	Затруднено, с непостоянно използване на помощни средства	Смутена по дерматомен тип/ Смутена	Гигантска церебелозна медуларна цистерна	17/52	5	4

Хематологичните, биохимичните и ликворното изследване при пациента са без отклонения от нормата. При изследването на ЕП са налице данни за подчертано смутена зрителна аферентация, без интерхемисфериална асиметрия на промените. М.с.СЕР са също със смутена слухова аферентация на средно и високо стволково ниво двустранно. ЕМГ разкрива нискоамплитуден СНАП от н. суралис и преднокоренчева увреда L5 двустранно. КТ на главен мозък показва наличие на гигантска церебротомодуларна цистерна. КТ на торакални ниво: ТН5-6 и Тн6-7 е в норма. Отоневрологичното изследване открива левостранно звукопроводно намаление на слуха. Невроофтальмологичната консултация не установява съществени отклонения от нормата. Невропсихологичното изследване показва нормален общ когнитивен статус. MMSE=29. Леко снижени ексекутивни функции.

В обобщение може да се отбележи, че е наблюдаван спорадичен случай на заболяването, с чиста форма и късно начало (II тип според Harding). Задължителните клинични белези са придружени от често срещани асоциирани паретични и сетивни симптоми, а образната диагностика установява присъствието на гигантска церебеломодуларна цистерна.

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТ ОТ БЪЛГАРСКИ ПРОИЗХОД СЪС СПОРАДИЧНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. СОФИЯ

(СЕМЕЙСТВО 16)

Тук отново се касае за спорадичен случай на НСП. Засегнат е един индивид от мъжки пол, от гр. София и с български произход. Формата на заболяването е чиста. Клинично и генетично са изследвани майката и братът на пациента. При тях липсват клинични симптоми и белези на заболяването. Негативен е и резултатът от молекулярно-генетичното изследване. При пациента е установена погрешносмислена мутация - с.1157А->G. В екзон 8 на гена се наблюдава нуклеотидна замяна на аденин с гуанин, което води до замяна на аспарагин със серин на 386 позиция ((Михова, 2011).

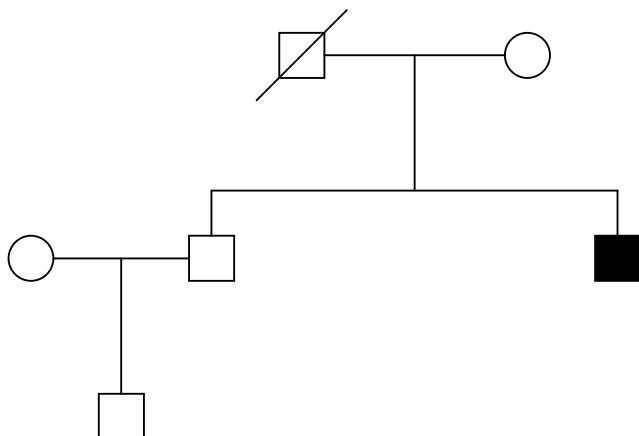
Мутацията е описана за първи път при 9 семейства от южна Шотландия през 2004 г. от Orlassio, според който в шотландската популация е налице ефект на прародителя. Аминокиселинната замяна N386S се намира в Walker мотив А на спастиновия ген. Аспарагинът в тази позиция е високо консервативен, което показва важната му роля за нормалното функциониране на белтъка. Според изследванията на Orlassio мутантният N386S спастин се свързва с микротубулите, които обаче са структурно дезорганизирани в плътни перинуклеарни сплитания. Важно е да се отбележат приликите и разликите във фенотипните изяви и моделът на унаследяване при шотландските и българското семейства. При всички шотландски семейства е налице автозомно-доминантен модел на унаследяване. Възрастта на първите прояви варира от 16 г. до 53 г. възраст. При двама пациенти от две различни семейства е установена ментална ретардация. Изтъняване на корпус калозум и лека хипоплазия на церебеларния вермис са установени при двама пациенти, но клиничното изследване при тях не показва особено изразена атаксия. Известно е, че хипотрофията на корпус калозум и церебелума са типични за някои автозомно-рецесивно унаследявани форми на НСП. Orlassio отбелязва, че на този етап остава неясно дали N386S мутацията и автозомно-рецесивните форми с хипоплазия на корпус калозум споделят общ биологичен път на недоразвитие или невродегенерация или и двете. При 7 от описаните семейства клиничният фенотип е чист. Налице са спастично повишен мускулен тонус,

хиперрефлексия в долни крайници и патологичен рефлекс на Бабински при всички пациенти. При част от болните се установява хиперрефлексия в горни крайници и намален вибрационен усет в краката. При двама пациенти от две различни фамилии се установява комплициране на фенотипа с ментална ретардация. В други две семейства се наблюдава изтъняване на корпус калозум, но фенотипът е чист. Степента на инвалидизация на пациентите от всички фамилии варира от 1 до 5.

В българското изследване се касае за пациент със спорадична форма на заболяването. Първите прояви на датират от 10-12 годишна възраст и се изразяват в стегнатост и тежест в долни крайници, които довели до определени трудности в часовете по физическо възпитание и по време на военната му служба. Стегнатостта в долни крайници постепенно прогресира до степен да затруднява самостоятелната походка. Клиничната изява показва прогресия на спастичността и на трудностите в самостоятелното придвижване през годините при многобройните неврологични изследвания при болния. Независимо от това фенотипната изява остава чиста с хиперрефлексия в долни крайници, спастично повишен мускулен тонус и патологични рефлексии от групите на Бабински и Росолимо. През последните години се добавя хиперрефлексия в горни крайници и смутени вибрационен и ставно-мускулен усет в долни крайници. Придвижването е самостоятелно, без използване на помощни средства. Степента на инвалидизация е 3 с оглед липсата на необходимост от помощно средство при ходене. Изразеността на спастично повишения мускулен тонус го причислява към 4 степен по скалата на Ashworth. Фенотипните характеристики на заболяването при разглеждания пациент са представени на таблица №22.



## Родословно дърво на семейство 16



При пациента са проведени хематологични и биохимични изследвания, които са нормални. Ликворното изследване е без отклонения от нормата. ЗЕП показват леко смутена зрителна аферентация при монокулярна стимулация на ляво око с лек превес на промените в лява хемисфера. М.с. СЕП са с данни за двустранно смутена слухова аферентация на високо стволново ниво с превес на промените вдясно и по-изразено при монаурална стимулация на ляво ухо. ЕМГ изследване разкрива преднокоренчева увреда на L5 коренче вляво. МРТ на главен мозък е нормален. МРТ на цервикален гръбнак показва редукция на напречника на цервикалната интумесценция. Прешлените, дисковете, спиналните арахноидни и епидурални пространства, дуралният сак и вертебралните артерии са в норма. Заключението на МРТ изследването гласи, че находката отговаря на сегментна медуларна атрофия с неясна генеза. При болният е проведена и невроофтالمологична консултация, която не открива отклонения в зрителната острота, цветното зрение, периметрите, зеничните реакции, окуломоториката, очните дъна, съдовете и ретините.

Съществуват известни прилики и различия между българското и шотландските семейства. С изключение на спорадичната форма на болестта и ранната възраст на клиничен дебют при българското семейство, клиничният фенотип с третото шотландско семейство е твърде близък. Първите две шотландски семейства обаче демонстрират комплициран с хипоплазия на корпус калозум и ментална ретардация фенотип. И в двете популации пациенти липсват тазоворезервоарни смущения и изразени сетивни смущения (с изключение на нарушен вибрационен усет). При българският пациент липсват хипотрофия на корпус калозум и ментална ретардация, както е и в преобладаващият брой от случаите в шотландската популация. Изглежда за тази мутация са характерни широки вариации във възрастта на дебюта, като в преобладаващата част от случаите все пак доминира изявява през IV-V декада от живота и може да се изявява фенотипно, както с чисти, така и с комплицирани във фенотипно отношение форми.

Сравнително представяне на фенотипните характеристики на шотландските и българското семейства е представена на таблица №23. В първите три колони са представени фенотипните характеристики на три от деветте, описани от Orlacchio семейства, а в четвъртата на българския пациент

Таблица 23 Сравнително представяне на фенотипните характеристики на българското и шотландските семейства с мутация с.1157A->G в спастиновия ген

Семейства	SCO-A01	SCO-D04	SCO-109	НСП 16
Брой пациенти	3	2	6	1
Пол, М/Ж	2/1	1/1	2/4	1/0
Възрастов диапазон на начал на изява (години)	40-44	16-23	37-53	12
Продължителност на заболяването (години)	5-18	3-19	25-27	30
Диапазон на степента на инвалидизация	2-4	2-3	1-5	4
<b>Клинични прояви, №, %</b>				
Спастичност в ДК	3 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	1 (100%)
Спастичност в ГК	1 (33%)	0	2 (33%)	0
Хиперрефлексия в ДК	3 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	1 (100%)
Хиперрефлексия в ГК	1 (33%)	0	3 (50%)	1 (100%)
Рефлекс на Бабински	3 (100%)	2 (100%)	5 (83%)	1 (100%)
Загуба на вибрационен усет	1 (33%)	1 (50%)	3 (50%)	1 (100%)
Ментална ретардация	0	1 (50%)	0	0
Хипоплазия на корпус калозум	1 (33%)	0	0	0

Абревиатури: ДК, долни крайници; ГК, горни крайници

Степени на инвалидизация: 1. Без проблеми в ходенето или налична лека спастичност в краката; 2. Умерена спастичност при ходене; 3. Проблеми при тичане, но запазено самостоятелно придвижване; 4. Трудности при ходене; 5. Използване на инвалидна количка

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРОМОХАМЕДАНСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ЛЯСКОВО

### (СЕМЕЙСТВО 17)

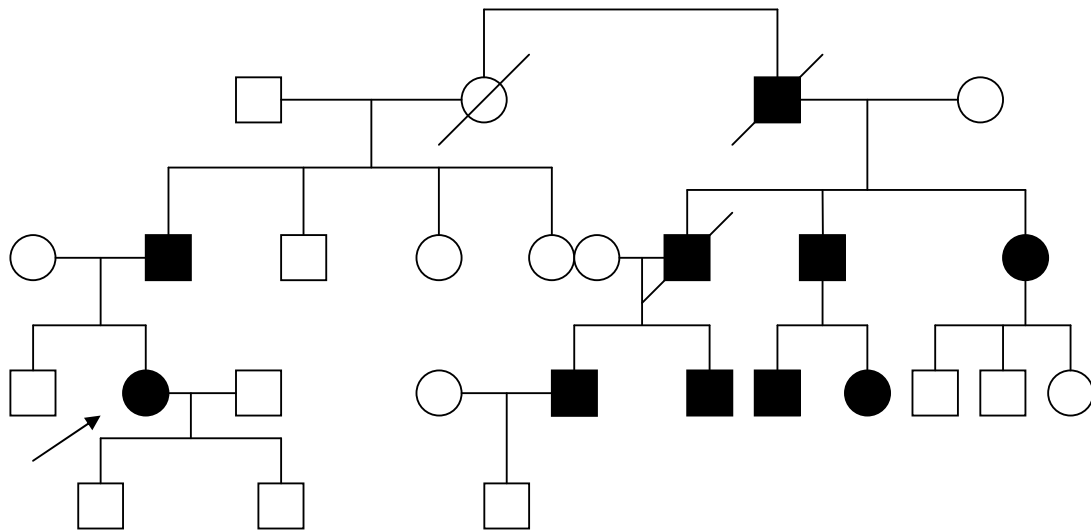
Семейство 17 е българомохамеданско и произхожда от с. Лясково, община Девин, Смолянска област. В него са верифицирани клинично и генетично двама пациенти, но съществуват генеалогични и анамнестични данни за поне 11 засегнати представители на фамилията в 4 поколения. Установена е безсмислена мутация с1164C->T, предизвикваща аминокиселинна замяна Q347Stop. Тази мутация е описана като патогенна през 2009 г. (McDermott и сътр.). Пациентът, при който за първи път е открита мутацията е имал чиста фенотипна изява с добавена хиперрефлексия в горни крайници.

Индексната пациентка (17-2) е на 32 г. с начало на оплакванията на 13-годишна възраст, когато започва да получава епилептични пристъпи с характеристика на генерализирани тонично-клонични. На 20-годишна възраст забелязала леко нарушение в походката като усещала стегнатост и лека слабост в краката. По същото време се добавила и тазоворезервоарна императивност. На 24-годишна възраст се появили трудности при тичане, а на 26 г. по време на втора бременност установила, че успява да измине все по-кратки разстояния. На следващата година провежда МРТ на главен мозък с данни за супратенториално разположени и неясно отграничени зони в бялото вещество непосредствено зад окципиталните рога на двата латерални вентрикула. Тогава при пациентката е диагностицирана «Множествена склероза» и дори е лекувана

със стероиди без ефект върху симптоматиката. Бащата на пациентката, който е на 53 годишна възраст има идентична промяна в походката.

Вторият пациент (17-1) с генетично потвърдена диагноза в семейството е на 36 години, с начало на оплакванията 30-годишна възраст. Той е III-ти братовчед на индексната пациентка по бащина линия. Първите прояви на заболяването при него са свързани с постепенно задълбочаващи се слабост и стегнатост в краката. Има 40-годишен брат, при който са налице същите симптоми. Баща му, починал от инфаркт на 58 годишна възраст, е имал същите оплаквания. Последният има брат и сестра с идентична промяна в походката. Братът има две деца – момче и момиче с идентични симптоми, а сестрата има три деца, никое от които няма оплаквания.

Родословно дърво на семейство 17



Фенотипните характеристики на семейството са представени на таблица №24.

Таблица 24 Фенотипни характеристики на семейство 17

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/Начална възраст на заболяването (години)	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристика	Тежест	Сетивност / Поверхностна дълбока	MPT	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидизация
17-1	М	36/30	6	Стегнато ст в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Пиликинетични рефлeksi; Патологичен рефлекс на Бабински; Хиперрефлексия в ГК; Прогресиращо нарушение в походката;	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/Смутена	Нормален образ на гл. мозък и цервикален гръбнак	16/52	2	2
17-2	Ж	32/13	19	Епилептични пристъпи – ГТКП; Стегнато ст в долни крайници; Слабост в ДК; Промяна в походката; ТР императивност	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Неизчерпващ се клонус на пателата и стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Лека слабост на дорзалната флексия на стъпалата; Прогресиращо нарушение в походката; Лек хоризонтален нистагъм надясно; Епилептичен синдром; ТР императивност и частична инконтиненция	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/Смутена	Неспецифични хиперинтенсни лезии в зоната дорзално от окципиталните рога на латералните вентрикули	21/52	3	3

При пациентка 17-2 са проведени следните изследвания: хематологични и биохимични – в норма. Общото ликворното изследване е нормално, а ликворната електрофореза демонстрира олигоклоналност при нормални нива на имуноглобулините. Зрителните евокирани потенциали са с добра организация на аферентния поток и нормално проводно време двустранно. Отоневрологичното изследване разкрива наличието на спонтанен нистагъм надясно при десностранна вестибуларна хиперрефлексия и нарушен вестибуло-окуларен рефлекс вляво. Офталмологичното изследване не открива отклонения от нормата. При пациентката са проведени неколkokратни ЕЕГ, установяващи присъствието на леки към умерени дифузни промени, характеризиращи се със спонтанни двустранно синхронни пароксизми от комплекси острие-бавна вълна и множество острия-бавна вълна, активиращи се при фотостимулация и хипервентилация. Осъществени са и двукратни МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак с данни за супратенториално разположени и неясно отграничени лезии в бялото вещество дорзално от окципиталните рога на латералните вентрикули. Умерено изразена корова атрофия и външна хидроцефалия. Нормален образ на шийния миелон. При пациент 17-1 са осъществени хематологични и биохимични изследвания с нормални стойности на показателите. ЕМГ не открива отклонения от нормата. Отоневрологичното изследване установява наличието на централен отоневрологичен синдром. Рентгенографията на лумбални прешлени и КТ на цервикални прешлени са нормални. Екстракраниалната Доплерова сонография показва нормални за възрастта стойности на кръвния ток в каротидната и вертебробазиларна системи. Невроофталмологичното изследване не установява присъствието на значими промени с изключение на двустранна миопия. МРТ на главен мозък и шиен гръбнак е с нормален образ на изобразяваните структури.

Представеното семейство е с ранна изява на симптомите на болестта и демонстрира комплициран фенотип, обогатен с наличието на епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи. Подобно съчетание на НСП, дължаща се на мутация в спастиновия ген и епилепсия е описано от Heinzlef през 1998 г. Публикувани са данни за засегнати индивиди в три поколения с комплицирана форма на заболяването и основни комплициращи симптоми епилепсия и деменция.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ГРОХОТНО

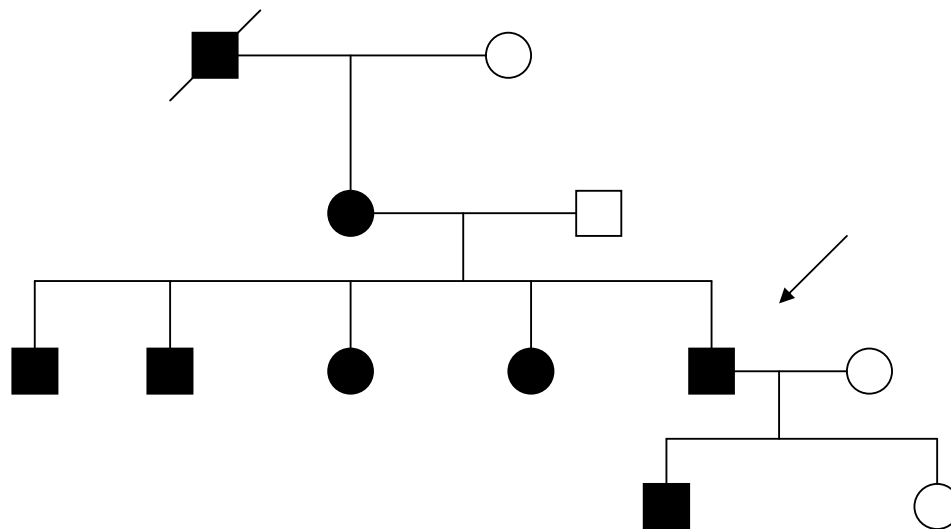
### (СЕМЕЙСТВО 19)

Семейство 19 е с български етнически произход от с. Грохотно, община Девин, Смолянска област. Има анамнестични данни за засягане на 8 представители във фамилията в четири поколения, от които клинична и генетична верификация е осъществена при 1 пациент. Установена е безсмислена мутация с1164С->Т, както и при семейство №17. При тази мутация се наблюдава единична нуклеотидна замяна на цитозин с тимин в екзон 7, което води до замяна на аминокиселината глутамин със стоп-кодон Q347X. Двете семейства произхождат от община Девин на Смолянска област и независимо, че между тях не бе установена роднинска връзка, бихме могли да предположим съществуването на общ предшественик, носител на мутацията.

Пробандът в семейство 19 има майка, дядо по майчина линия, двама братя и две сестри с подобна промяна в походката. Пациентът има 2 деца – момче и момиче, като при момчето, което е на 21 годишна възраст, от около 1 година има трудности при придвижване.

Първите симптоми при разглеждания пациент започват на 35-годишна възраст като от 42-годишна възраст се нуждае от двустранна подкрепа от помощни средства. Изявената спастичност в долни крайници го причислява към 4 степен по скалата на Ashworth. Продължителността на заболяването от изявата на първите симптоми до нуждата от асистенция при придвижване е 7 години. Бихме могли да обсъждаме и че в семейството е налице и антиципация с по-ранно начало на симптомите в следващото поколение.

Родословното дърво на семейство 19



Фенотипните характеристики на семейство 19 са представени на таблица №25

Таблица 25

Фенотипни характеристики на семейство 19

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст заболяването (години)	Продължи телност заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сепивност Повърхността / Дълбока	МРТ	SPRS	Скала Walton	Степен на инва зия
19-1	М	50/35	15	Стегнато ст в ДК; Слабост в ДК; Проявява в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Поликинетични рефлекси; Неизчерпващ се клонус на пателата и стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; ТР императивност и частична инконтиненция; Положителни рефлекси на орален автоматизъм; Спастична дизартрия.	Затруднено, с две помощни средства	Съхранена/ Смутена	Нормален образ на главен мозък; Редуциран напречник на миелона в горния и среден торакален сегменти	25/5 2	4	4

При разглеждания пациент са проведени хематологични и биохимични изследвания с нормални стойности на показателите. Зрителните евокирани потенциали показват двустранно леко смутена зрителна аферентация при стимулация на дясно око, без интерхемисфериална асиметрия на промените. Слуховите евокирани потенциали демонстрират подчертано смутена слухова аферентация на високо стволново ниво при стимулация на дясно ухо и на средно и високо стволново ниво при стимулация на ляво ухо. ЕМГ е без данни за неврогенна увреда в долни крайници. МРТ на главен мозък е с нормална характеристика, а на цервикоторакален сегмент на гръбнака демонстрира атрофия на миелона в горен и среден торакален сегменти. Невроофтالمологичното изследване не открива абнормности.

Фенотипните характеристики на последните две семейства обогатяват първоначално описаната от McDermott клинична картина при тази мутация. Докато разглежданото от McDermott семейство е с чист фенотип, едното от българските семейства показва комплицирана с епилепсия фенотипна изява. При второто е налице чиста, но тежка форма на заболяването с необходимост от двустранна подкрепа от помощни средства при придвижване на възраст 42 години. Освен това тук се установява и редуциран напречник на торакалния миелон. И в двете български семейства са налице хиперрефлексия в горни крайници, тазоворезервоарна императивност и частична инконтиненция на урината. Другата характерна за описаните от нас случаи черта е ранното начало на заболяването, на възраст преди 35 години като бихме могли да обсъждаме наличието на антиципация при семейство №19.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ЦАРАЦОВО

### (СЕМЕЙСТВО 18)

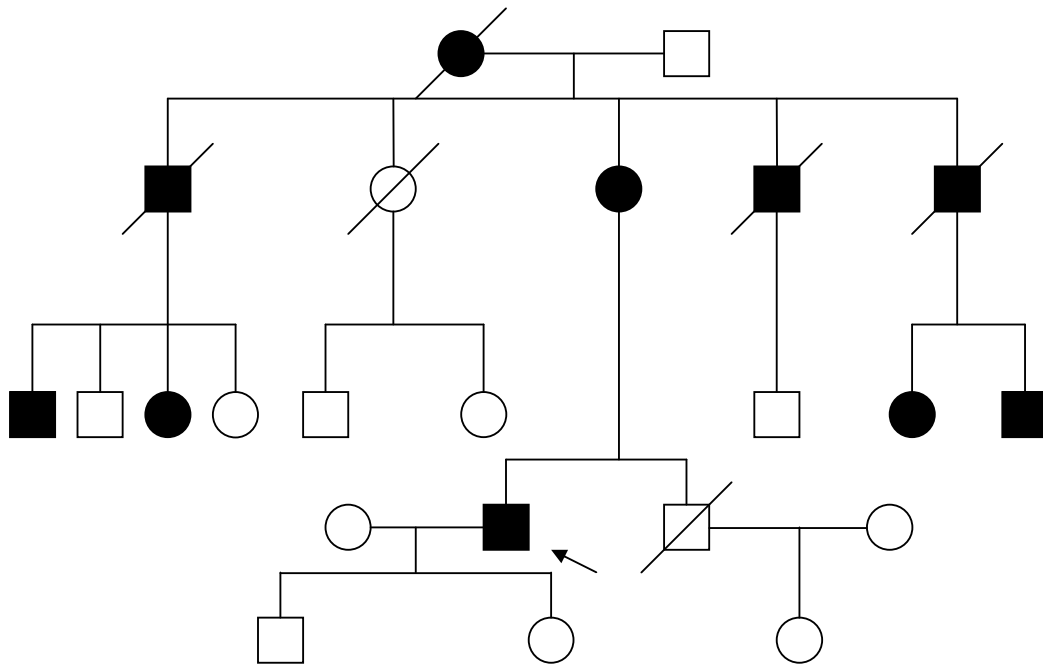
Това е голямо семейство с български етнически произход от с. Царацово, Пловдивска област. От заболяването са засегнати повече от 10 членове на фамилията в три поколения, от които клинично и генетично сигурна диагноза имат 2 пациента. При други трима пациенти са налице клинични белези на пирамидно засягане с хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. При тях е взета кръв за генетично изследване и се очаква резултат.

В случая се касае за чиста форма на заболяването с късна, след 35 години, изява на първите симптоми. В семейството е установена мутация с1245 С>Т, която до момента не е описвана в литературата. Разполагаме с анамнестични данни, че първият засегнат член на семейството е бабата на индексния пациент, която имала изразени трудности при ходене на възраст около 50 години. Тя има 5 деца, от които 4 имат аналогични на нейните оплаквания на идентична възраст. Най-големият брат има 4 деца – 2 момчета и 2 момичета като най-големият син и двете дъщери имат трудности при придвижване. Синът и по-голямата дъщеря са генетично потвърдени носители на мутацията и с начало на оплакванията вариращо от 47- до 54-годишна възраст.

Майката на индексния пациент е трето дете в семейството, в момента на възраст 81 г. с оплаквания от скованост в долни крайници и промяна в походката от 52 годишна възраст. Тя има двама сина, единият от които с клинично и генетично сигурна диагноза. Началото на неговите оплаквания е от 50 годишна възраст като от възраст 59 години използва непостоянно помощно средство при ходене. Продължителността на заболяването до появата на нужда от едностранна подкрепа е 9 години. Другият син не е имал оплаквания, но е починал и не е изследван.

Останалите двама брата са имали променена походка на възраст около 50 години, но са починали и не са преглеждани клинично. Първият от тях има клинично здрав син, а вторият син и дъщеря. Диагнозата при дъщерята е потвърдена, включително с генетичен анализ.

Родословно дърво на семейство 18



Фенатипната характеристика при семейството е представена на таблица №26

Таблица 26 Фенотипни характеристики на семейство 18

Семейство/Па- циент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи- ка	Тежест	Сетивност Повърхността /Дълбока	MPT	SPRS	Скала Walton	Степен на инва- зивна лидизация
18-1	М	62/50	12	Стегна- тост в ДК; ДК; Промя- на в походк- ата	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Поликинетични рефлексии; Клонусоид на стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Хиперрефлексия в ГК; Прогресиращо нарушение в походката; Лека дисметрия при НПП	Затрудне- но, с едно помощно средство	Съхранена/ Смутен	Хипер- интен- ни лезии в БГ, субкор- тикални о- двустр- анно и в корпус калозу- м; Дисков- и пролс- и на нива С3-4, С6-7 и Тн2-3	16/52	4	4
18-5	Ж	53/47	6	Стегна- тост в долни крайни ци; Промя- на в походк- ата;	Болестно оживени СНР в ДК; Лека спастичност в ДК; Поликинетични рефлексии; Изчерпващ се клонус на стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински;	Самостоя- телно, без помощни средства	Съхранена/ Смутена	-	9/52	1	1

При пациент 18-1 са проведени хематологични и биохимични изследвания с нормален резултат. Зрителните евокирани потенциали са с параметри в границите на нормата. Слуховите евокирани потенциали са леко смутени на ниско стволново ниво. ЕМГ не открива неврогенна, миогенна или коренчева увреда. МРТ на главен мозък разкрива хиперинтенсни огнищни лезии в областта на базалните ганглии, корпус калозум и двустранно в субкортикалното бяло вещество като е изказано съмнение за съдова левкоенцефалопатия като не може да се изключат демиелинизиращ процес или цереброваскулит. МРТ на гръбнак показва дискови пролапси на нива С3-4, С6-7 и Тн2-3, без данни за миеломалатични огнища. Невроофтальмологичното изследване открива промени, съвместими с хипертонична ангиопатия на ретината. Отоневрологичното изследване е без патологични отклонения. Невропсихологичното изследване показва леки флукутации в концентрацията и устойчивостта на вниманието, но когнитивния статус е в границите на нормата с MMSE=28.

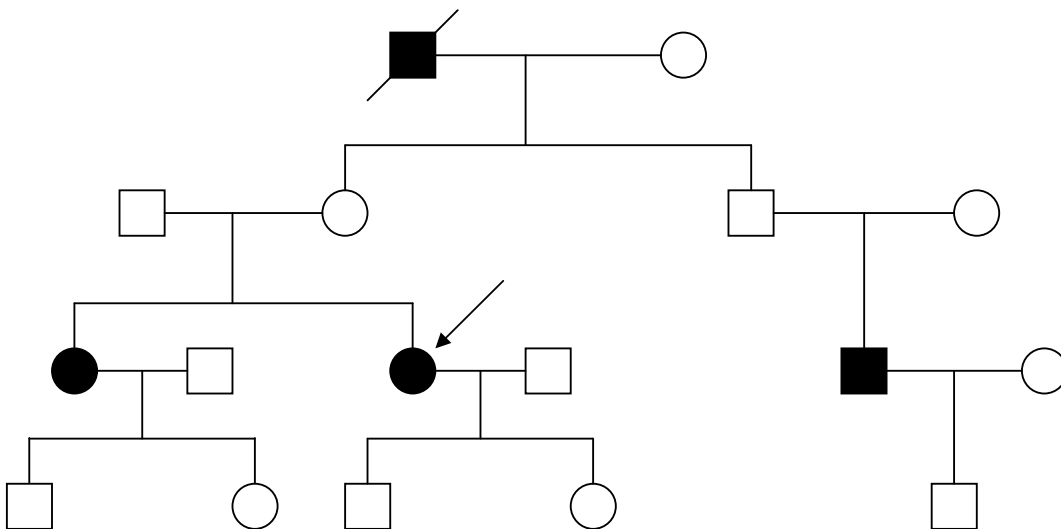
В това семейство се наблюдава късна чиста форма на заболяването като се отчита известна хетерогенност по отношение на тежестта на клиничната симптоматика. Наред с пациенти с висока степен на инвалидизация се откриват и такива с лека спастичност и съхранена възможност за самостоятелно придвижване. От асоциираните чести симптоми при единия пациент са налице паретични прояви в долни крайници, но независимо от степента на инвалидизация и при двамата болни присъства смущение във вибрационния усет. Фенотипната характеристика на заболяването, предизвикано от тази мутация е допълнително разширена с присъствието на неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество при единия от пациентите.

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. РУСЕ

##### (СЕМЕЙСТВО 20)

Семейство 20 е с български етнически произход от гр. Русе и също има фамилна история на заболяването. Съществуват анамнестични данни за 4 засегнати представители на фамилията. Пробандът в семейството е 44-годишна жена с начало на оплакванията на 40 годишна възраст. Тя има 40 годишна сестра с начална изява на трудности при ходене 39 годишна възраст. Двете имат първи братовчед по майчина линия с аналогични оплаквания, започнали малко по-рано, на около 35 годишна възраст. Първият известен засегнат представител на семейството е техният дядо по майчина линия. При пробанда в семейството е установена безсмислена мутация с.1809 C>T. Мутацията е описана от Fonknechten през 2000 г. В клиничната изява присъстват задължителните хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии, съпътствани от паретични прояви и смутен вибрационен усет в долни крайници. Наблюдават се и оживени СНР в горни крайници. Степента на инвалидизация при болната е 3, а изразеността на спастично повишения мускулен тонус в долни крайници я причислява към 3 степен по скалата на Ashworth.

Родословно дърво на семейство 20



Фенотипните характеристики на семейство 20 са представени на таблица №27.

Таблица 27

Фенотипни характеристики на семейство 20

Семейство Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърността /Дълбока	МРТ	SPRS	Скала Walton	Степен на инва зия
20-1	Ж	44/40	5	Стегнатост в ДК; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Поликинетични рефлекси; Неизчерпващ се клонус на стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; Двустрани хипакузис	Затруд нено, без помощ ни средст ва	Съхранена/ Смутена	Дисков пролап с C5-6; Хеман гиом в тялото на Тн2	15/52	3	3

При пациентката са проведени лабораторни изследвания, които са без отклонения от нормата. ЕМГ е без данни за миогенна или неврогенна увреда. МРТ на цервикален и торакален гръбнак демонстрира данни за парамедианен дисков пролапс С5-6 и хемангиом в тялото на Тн2. Зрителните и слухови евокирани потенциали са с нормална организация на аферентния поток. ССЕП показват леко забавена проводимост на ниво шиен сегмент и първична корова проекция при стимулация на н. медианус. Проведената аудиометрия разкрива данни за двустранно леко понижен слух. Невроофтальмологичното изследване не открива абнормности.

Описаната мутация води до изява на чист фенотип с късна начална възраст на изява на първите симптоми в асоциация с чести асоциирани паретични и сетивни прояви и хиперрефлексия в ръцете.

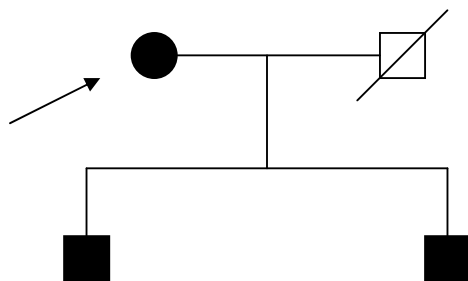
## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БУРГАС

### (СЕМЕЙСТВО 21)

При семейство 21 е налице фамилна история на заболяването. Засегнати са трима индивиди в две поколения като при всички има клинично и генетично сигурна диагноза. Семейството е родом от гр. Бургас и е с български етнически произход. Молекулярно-генетичното изследване установява погрешносмислена мутация с1468G>A. За първи път тази мутация е установена през 1999 г. (Hazan и сътр.) при трима болни от три различни семейства, за които не е известно да са родствени, но произхождат от една и съща област на Швейцария.

Пробандът в българското семейство е 59 годишна жена с първи оплаквания, датиращи от 35 годишна възраст. Тя има двама сина, съответно на 33 г. и 27 г., които в момента на изследването са без оплаквания, но неврологичният преглед установи белези на пирамидно засягане, по-изявени при по-малкия син. Подробната анамнеза не установи данни за други засегнати индивиди във фамилията. При индексната пациентка се откриват задължителните за заболяването симптоми, съпътствани от паретични прояви и смутена дълбока сетивност в долни крайници, хиперрефлексия в горни крайници и тазоворезервоарна императивност. Повишеният мускулен тонус в долни крайници се оценява като 3 по скалата за спастичност. Тежестта на симптоматиката се определя като 3 по скалата за степен на инвалидизацията. При двамата ѝ сина не се установяват тонусови промени в долни крайници, но са налице белези, говорещи за пирамидно ангажиране, които са по-изявени при по-младия от тях.

Родословно дърво на семейство 21



Фенотипните характеристики на семейство 21 са представени на таблица №28.

Таблица 28

Фенотипни характеристики на семейство 21

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристика	Тежест	Сетивност Повърхността /Дълбока	МРТ	SPRS	Скала Walton	Степен на инва зивна лидизация
21-1	Ж	59/35	24	Стегнато ст в ДК; Болки в поясна област; Промяна в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Поликинетични рефлексии; Патологичен рефлекс на Бабински; Хиперрефлексия в ГК; Прогресиращо нарушение в походката; ТР императивност и частична инконтиненция; Радикулерен L5 синдром вядно	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/Смутена	Нормален образ на гл. мозък; Парамедианна дискова херния на ниво C5-6; Спондилозни промени на торакална гръбнак	18/52	3	3
21-2	М	33/33	1	По-бърза уморяемост при продължително ходене	Хиперрефлексия в ДК;	Съхранено самостоятелно придвижване	Съхранена/Съхранена	-	1/52	1	1
21-3	М	27/27	1	Без оплаквания	Хиперрефлексия в ДК; Поликинетични рефлексии в ДК; Изчерпващ се клонус на стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински;	Съхранено самостоятелно придвижване	Съхранена/Съхранена	-	1/52	1	1

При пациент 21-1 са проведени лабораторни изследвания, без значими отклонения от нормата. Общо ликворно изследване и ликворна електрофореза с нормални параметри на показателите. Зрителните и слухови евокирани потенциали разкриват аферентация с нормални параметри. ЕМГ демонстрира коренчева увреда на L5 ниво вдясно. МРТ на главен мозък е без отклонения от нормата. МРТ на шиен гръбнак е с данни за дискова херния на ниво C5-6. МРТ на торакален гръбнак показва данни за остеохондрозни промени. Невроофтالمологичното изследване е без промени, а според неврохирургичната консултация не се открива състояние, изискващо оперативно лечение.

В описаното семейство е налице късна чиста форма на болестта и белези на антиципация. Във второто поколение средната възраст на началните оплаквания е 30 години, което представлява (-) 5 години в сравнение с дебюта в първата генерация.

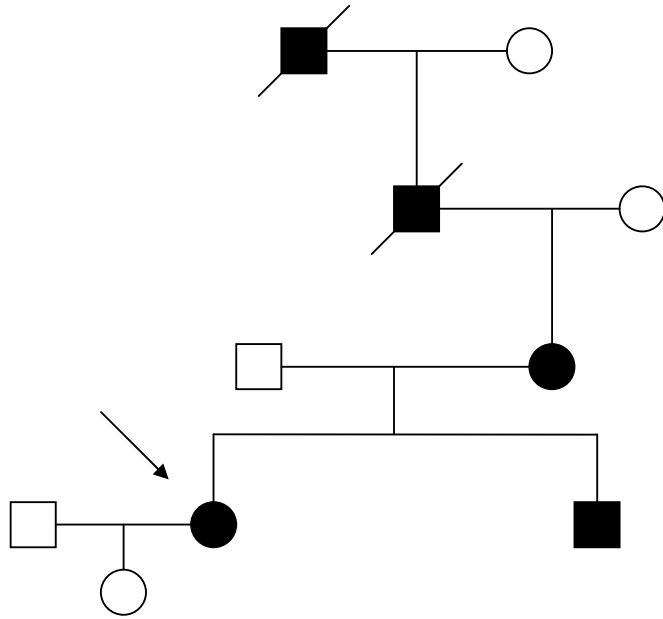
## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. СОФИЯ

### (СЕМЕЙСТВО 22)

Това семейство е от гр. София, с български етнически произход и фамилна история на заболяването. Съществуват данни за 5 засегнати представители на семейството в 4 поколения като при трима от тях диагнозата е потвърдена с молекулярно-генетично изследване. Установено е наличието на погрешносмислена мутация c1233G>C, която не е описвана до момента в литературата. Пробандът в семейството е жена на 46 години с анамнеза за «малко по-особена походка» и чести падания от ранно детство. На 43 годишна възраст се появила отчетлива промяна в походката с провлачване на двата крака. Нейният 44 годишен брат има първи прояви на заболяването на 16 годишна възраст. Тяхната майка е на 68 години и има оплаквания от по-забавено ходене от 65 годишна възраст. Нейните дядо и пралядо също са имали промени в походката на възраст след 50 години.

В четвъртото поколение на разглежданата фамилия присъстват задължителните за заболяването симптоми, съпътствани от хиперрефлексия в горни крайници, паретични прояви и сетивни смущения в долни крайници при един от пациентите. Степента на инвалидизация при двамата болни е 3 с оглед съхранената възможност за самостоятелно придвижване. Докато при пациент 22-2 е налице лека спастичност в долни крайници, оценена като 2 степен по скалата на Ashworth, то при пациент 22-3 спастичността е значително по-изразена и съответства на 3 степен.

Родословно дърво на семейство 22



Фенотипът на семейството е обобщен на таблица №29.

Таблица 29 Фенотипни характеристики на семейство 22

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърността //Дълбока	МРТ	SPRS	Скала Walton	на на	на на
22-1	Ж	68/65	3	Забавено придвижване; Прямая в походката	Болестно оживени СНР в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински;	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена / Съхранена	-	6/52	1	1	
22-2	Ж	46/43	3	По-особена походка от детството; Чести падания	Хиперрефлексия в ДК; Лека спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; ТР императивност	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена / Съхранена	Нормале н образ на главен мозък и цервикал ен гръбнак; Редуцира н напречни к на торакална миелон	10/5 2	3	3	
22-3	М	44/16	28	Затруднения при тичане; Чести падания	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Поликинетични рефлекси в ДК; Контрактури на Ахилевите сухожилия двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Хиперрефлексия в ГК	Затрудне но, без помощни средства	Съхранена / Смутен вибрацион ен усет в ДК	Нормале н образ на главен мозък и цервикал ен гръбнак	19/5 2	3	3	

При пациентка 22-2 са проведени хематологични изследвания с нормален резултат. ЕМГ с данни за двустранна преднокоренчева увреда L5-S1 и вторична периферностволова перонеална аксонална увреда. Невроофтالمологичното и отоневрологичното изследване не откриват отклонения от нормата. Зрителните евокирани потенциали са с нормална проводимост и организация на аферентния поток. МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак е с нормален образ, а МРТ на тораколумбален сегмент на гръбнака с дискова протрузия на ниво Тн3-4 и с редуциран напречник на торакалния миелон.

При пациент 22-3 първоначално е поставена диагноза „Множествена склероза“, впоследствие ревизирана на базата на нормалния МР образ на главен мозък и шиен миелон.

В третото поколение на разглежданото семейство може да се обсъжда чиста форма на заболяването с късно начало, което се подозира и за първите две поколения в родословието. Вероятно в случая може да се твърди, че е налице изразена антиципация, тъй като патологичните прояви в четвъртото засегнато поколение започват в детско-юношеска възраст и са значително по-тежко изразени и с по-висока степен на инвалидизация според оценъчните скали. Може да се обобщи, че в семейството се наблюдава хетерогенност по отношение на тежестта на клиничните изяви на заболяването в отделните поколения, а фенотипът в четвъртото поколение е разширен с присъствието и на хипотрофия на миелона при един от болните.

### **III.2 ОБОБЩЕНИ ДАННИ ЗА СЕМЕЙСТВОТА С МУТАЦИИ В ГЕНА, КОДИРАЩ СПАСТИН**

Мутации в спастиновия ген са установени при 36 пациенти, произхождащи от 22 семейства. Изследванията при всички пациенти са провеждани след подробно обсъждане и подписване на информирано съгласие за провеждане на молекулярно-генетичен анализ.

Клиничната диагноза при пациентите се базираше на следните основни пунктове:

1. Клинична картина с двустранно пирамидно засягане в долни крайници, включващо хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници;
2. Неврологично изследване, потвърждаващо пирамидната увреда и евентуално смутен вибрационен усет в долни крайници, включително оценка според Скалата за оценка на спастичната парапареза, скалите на Ashworth и Walton и 5-степенната скала за оценка степента на инвалидизация;
3. Модел на унаследяване, съответстващ на автозомно-доминантна НСП
4. Фамилна история на заболяването с подробен генеалогичен анализ и/или изключване на друга причина за спастична парапареза при спорадичните случаи;
5. Насока за провеждане на молекулярно-генетични изследвания;

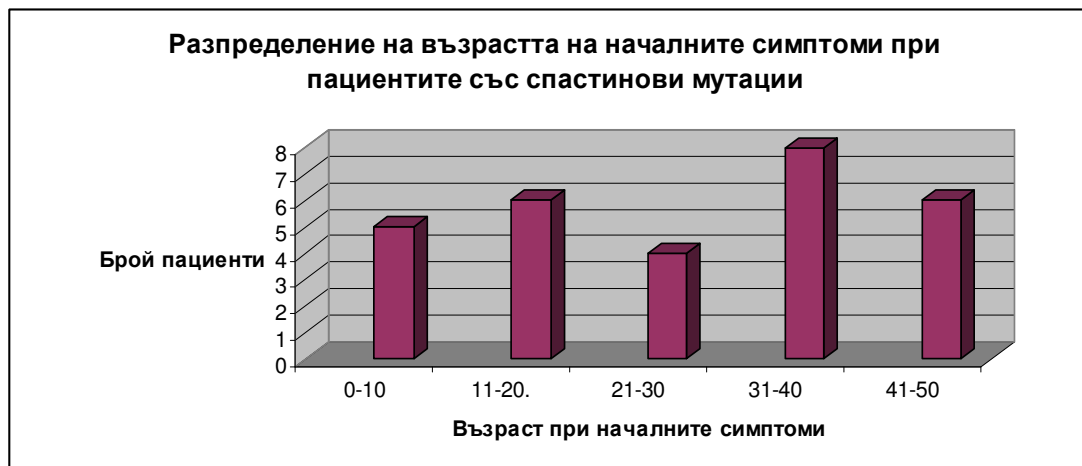
Обобщено фенотипно представяне на пациентите с мутации в спастиновия ген е представено на таблица 30

Таблица 30 Обобщено фенотипно представяне на семействата с мутации в спастиновия ген

Брой пациенти; Мъже/Жени	36; 22/14
Средна възраст при началните симптоми (години)	30.2 (SD 15.51; граници 2-65)
Средна продължителност на заболяването (години)	13.71 (SD 10.39; граници 1-35)
Средна възраст, при която самостоятелното придвижване става невъзможно (години)	43.4 (граници 34-59)
Фамилна история	(19); 86 %
Брой семейства; %	
Спорадични случаи %	(3); 13.6%
Брой пациенти, незнаещи за заболяването си	(4); 11%
Асимптомни пациенти	(1); 2.8%
Антиципация %, брой семейства	45% (10/22)
Придвижване %	
Самостоятелно	11.1% (4/36)
Затруднено, но без помощни средства	58.3% (21/36)
Необходимост от използване на помощни средства	30.6% (11/36)
Спастично повишен мускулен тонус %	
Липсва	11% (4/36)
Долни крайници	88.8% (32/36)
Горни крайници	0 (0/36)
Мускулна слабост	
Липсва	33% (12/36)
Долни крайници	66.6% (24/36)
Горни крайници	8.3% (3/36)
Сухожилни и надкостни рефлекс %	
Долни крайници	
Нормални	2.8% (1/36)
Оживени	97.2% (35/36)
Горни крайници	
Нормални	55.5% (20/36)
Оживени	44.4% (16/36)
Патологичен рефлекс на Бабински	
Липсва	5.6% (2/36)
Положителен	94.4% (34/36)
Клонус на стъпалото	30.56% (11/36)
Сетивни функции	
Повърхностна сетивност	
Съхранена	91.6% (33/36)
Смутена	8.3% (3/36)
Дълбока сетивност	
Съхранена	66.7% (24/36)
Смутена	33.3% (12/36)
Тазоворезервоарни смущения	
Липсват	63.9% (23/36)
Императивност	36.1% (13/36)
Електромиография	18/36
Сетивна полиневропатия	0/18
Моторна полиневропатия	0/18
МРТ на главен мозък	18/36
КТ на главен мозък	4/36
МРТ на гръбнак	20/36
Атрофия на гръбначния мозък	15% (3/20)
Клинично неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество	18% (4/22)
Засягане на черепномозъчни нерви	
Липсва	88.9% (32/36)
Налично	11.1% (4/36)
Спастична дизартрия	
Липсва	88.9% (32/36)
Налична	11.1% (4/36)
Когнитивни смущения	8.3% (3/36)
Липсват	91.6% (33/36)
Пес кавус	16.67% (6/36)
Сколиоза	8.3%; (3/36)

Според разпределението по пол 14 от диагностицираните пациенти са жени, а 22 са мъже. Възрастовият диапазон на пациентите към момента на прегледа варира от 10 до 71 годишна възраст. Възрастта на изява на първите симптоми варира между 2 години и 65 години (Фигура 26).

Фигура 26 Разпределение на възрастта на началните симптоми при пациентите със спастинови мутации



Средната възраст на първоначална изява на заболяването е 30.2 години. Един пациент е клинично асимптоматен (1/36; 2.8%), а 4 пациента не знаят, че са носители на мутацията (11%). Средната продължителност на заболяването е 13.71 години (вариации между 1 г. и 35 г.). Автозомно-доминантен модел на унаследяване се наблюдава при 19 семейства, а в 3 от случаите се касае за спорадични мутации. Чиста фенотипна изява се установява при 20 семейства (90.9%), а комплицирана при 2 семейства (9.09%). При 9 семейства се установява ранно начало – преди 35 годишна възраст (40.9%), а при 13 семейства – късно начало (59.09%). В 10 от семействата (45%) е налице антиципация с по-ранна изява на симптомите в следващите поколения. Средната възраст, на която самостоятелното придвижване става невъзможно е 43.4 години с вариации между 34 г. и 59 г.

Разпределението на пациентите според първите симптоми на заболяването показва, че при 88.9% (32/36) стегнатостта в долни крайници е първа проява. Нестабилна походка и чести падания са имали 44% (16/36). За присъствието сред първите симптоми на слабост в долни крайници са съобщили 25% (9/36). Болезнени спазми в долни крайници са имали 19.4% (7/36). Забавено е било прохождането при 8.3% от пациентите (3/36).

Неврологичното изследване установява, че при 88% (32/36) е налице спастичност в долни крайници. Слабост в долни крайници имат 66.6% (24/36), а в горни крайници 8.3% (3/36) от засегнатите. Хиперрефлексия в долни крайници се установява при най-голям процент от болните – 97.2% (35/36), а патологичен рефлекс на Бабински се регистрира при 94.4% (34/36). Клонуси на стъпалата се наблюдавани при 30.56% (11/36) от болните. Оживени СНР в горни крайници се откриват при 16 от пациентите (44.4%).

Пирамидните симптоми са вариabilно асоциирани с клинични белези, които обичайно се съчетават с фенотипа на чиста НСП. В тази рубрика могат да бъдат описани намаленият вибрационен усет в долни крайници, който се установява сред 33.3% (12/36) от носителите на мутации в спастиновия ген. Тазоворезервоарна

императивност и частична инконтиненция се открива при 36.1% (13/36). Когнитивни смущения се установяват при трима пациенти (3/36; 8.3%) като при двама от тях се касае за ментална ретарация, а при 1 е налице засягане на ексекутивните функции. Спастична дизартрия се открива при четирима пациенти (4/36; 11.1%), сколиоза при 8.3% (3/36), а *pes cavus* при 16.67% (6/36). Засягане на ЧМН се установява при четирима пациенти като при 1 болна се открива вродена амблиопия, а при други трима болни хипакузис, съответно едностранен при двама пациенти и двустранен при един. Нашето изследване не откри присъствие на церебеларна атаксия в симптоматиката на изследвания контингент пациенти. Никой от наблюдаваните от нас пациенти няма Паркинсонови белези или дистония.

Лабораторната и инструментална клинична диагностика при описаните пациенти бе базирана на следните изследвания: хематологични и биохимични са осъществени при 22 пациенти, ликворно изследване при 12 пациенти, ЕМГ при 14 пациенти с Dantec-Keuroint електромиограф (Natus, Copenhagen, Denmark), изследване на ЕП - зрителни и мозъчностволови слухови при 17 пациенти, МЕР при 2 пациенти, МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак при 20 пациенти, МРТ на тораколумбален сегмент при 13 пациенти с апарат 0.5T МРТ (Phillips GS PTPTN), КТ на главен мозък при 4 пациенти. ЕЕГ е проведено при 2 болни, а Доплерова сонография при 1 болен. Невроофтالمологично изследване е проведено при 17 пациенти. Отоневрологично изследване е проведено при 10 болни, а невропсихологично изследване с тест батерия, оценяваща ексекутивните функции, внимание, памет, ориентация, интелектуални функции, зрително-пространствени способности и праксис е проведено при 4 болни. Двама болни са консултирани с неврохирург.

Лабораторните изследвания при пациентите не са показали клинично значими отклонения от нормите. Ликворното изследване, включващо общо изследване на ликвор и електрофореза, при всички пациенти е нормално. Изключение правят двама пациенти, при които е установена олигоклоналност и дори първоначалната им диагноза е демиелинизиращо заболяване. Евокираните потенциали демонстрират вариабилна отклонения по отношение съхранение на организацията на аферентния поток и параметри на проводното време. ЕМГ не открива при никой от пациентите данни за неврогенни или миогенни увреди. При няколко пациента са диагностицирани единствено преднокоренчеви промени. Невроофтالمологичната консултация е установила при една пациентка вродена амблиопия и конвергиращ страбизъм. В останалите случаи изследването е нормално. При отоневрологичното изследване при един пациент е установен централен отоневрологичен синдром, при двама пациенти е регистриран едностранен хипакузис, а при един двустранно леко снижение на слуха. Невропсихологичната консултация е верифицирала наличието на ментална ретарация при двама пациенти и леко снижение в ексекутивните функции при един болен.

Известно е, че МРТ на главен мозък не е особено информативно изследване при пациентите със спастинови мутации. Могат да се наблюдават вермисна атрофия или лека хипоплазия на корпус калозум (Nielsen и сътр., 2004; Orlacchio и сътр., 2004). Подобни промени в МРТ на главен мозък при изследвания от нас контингент пациенти не са установени. В редица случаи обаче е съобщено наличието на неспецифични лезии в бялото мозъно вещество, регистрирани от невроизобразяващите методики (Duning и сътр., 2010). Подобни лезии с неизяснена клинична значимост в бялото вещество са установени при 4 пациенти (4/36; 18%).

Наличието на спинална атрофия на МРТ е доказано при пациентите с НСП, но се счита за по-слабо изразено при болните със спастинови мутации в сравнение с другите форми на заболяването. Атрофия на медула спиналис е регистрирана при трима болни (3/20; 15%).

Според вида на установените мутации семействата се подразделят на:

1. Носители на погрешносмислени мутации – 9 семейства (семейство 2; семейство 3; семейство 7; семейство 9; семейство 14; семейство 16; семейство 18; семейство 21; семейство 22);
2. Сплайс сайт мутации – 5 семейства (семейство 1; семейство 4; семейство 5; семейство 13; семейство 10);
3. Делеции – 4 семейства (семейство 6; семейство 8; семейство 11; семейство 15);
4. Дупликации – 1 семейство (семейство 12);
5. Единични нуклеотидни замени, водещи до формирането на стоп кодон – 3 семейства (семейство 20; семейство 9; семейство 17).

### III.2.1 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С ПОГРЕШНОСМИСЛЕНИ МУТАЦИИ

От таблица 5 е видно, че повечето погрешносмислените мутации се разполагат във функционално важен регион на спастиновия ген – между 7 и 16 екзон, който кореспондира на високо консервативния домейн на АТФ-азата, известен като ААА зона. Погрешносмислените мутации, разположени във функционалния домейн на спастиновия ген вероятно упражняват своя ефект по механизма „загуба на функция” (Durr и сътр., 2012; Derienne и сътр., 2006, Fonknechten и сътр., 2000).

В нашето проучване погрешносмислените мутации представляват 40.9% от всички установени мутации в спастиновия ген.

Описаните семейства с погрешносмислени мутации в спастиновия ген според етническия си произход са: 7 български, 1 турско и 1 турски роми. Подробното обсъждане на фенотипните им изяви показва, че 7 (77.8%) от семействата са с автозомно-доминантен модел на унаследяване (семейство 2; семейство 3; семейство 7; семейство 14; семейство 18; семейство 21; семейство 22), а в 2 (22.2%) от случаите са налице спорадични мутации (семейство 9; семейство 16).

Чиста фенотипна характеристика се наблюдава при 8 семейства – 7 български (семейство 7; семейство 9; семейство 14; семейство 16; семейство 18; семейство 21; семейство 22) и при 1 ромско (семейство 2). Комплициран фенотип се установява при 1 турско семейство.

Средната възраст на изява на първите симптоми при семействата с погрешносмислени мутации е 27.1 години. Ранно начало, преди 35 годишна възраст, се установява при 2 български семейства (семейство 9; семейство 16), при турското (семейство 2) и при ромското (семейство 3) семейства. Те представляват 44.4% от контингента болни с погрешносмислени мутации. Най-ранна клинична изява се установява при ромското семейство, където средната възраст на първите симптоми е 3.6 години, следвано от турското семейство – 7 години и от българско (семейство 16) – 12 годишна възраст.

Късно начало, след 35 годишна възраст, се наблюдава 5 български семейства (семейство 7; семейство 14; семейство 18; семейство 21; семейство 22). Тези семейства представляват 55.6% от всички семейства с погрешносмислени мутации.

Антиципация се открива при 5 семейства (семейство 2, семейство 3, семейство 7, семейство 21; семейство 22). Те представляват 55.6% от фамилиите с погрешносмислени мутации.

Тежестта на заболяването сред разглежданите семейства по принцип изглежда разнообразна. Оценена според начало на инвалидизация, средна възраст на появата на нужда от употреба на помощни средства и присъствието на различни симптоми като слабост в долни крайници, спастичност, тазоворезервоарни смущения и когнитивен дефицит, безспорно най-тежка клинична изява се наблюдава при семейството с комплициран фенотип (семейство 2).

По отношение на тежестта, оценена според 5-степенната скала за инвалидизацията, изглежда съществува най-висока степен на корелация с продължителността на заболяването като тя е по-висока при индивидите с по-дълго персистиране на клиничните симптоми (Таблица №31).

Таблица 31 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1 (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	4	1.8 год.
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	1	2.0 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	9	16.9 год
4. (Ходене с помощни средства)	4	18.3 год
5. (Инвалидна количка)	0	

В таблица 32 са представени 4 пациента, при които еволюцията на заболяването е довела до необходимост от използване на помощни средства за придвижване. Двама от тях принадлежат към семейства с ранно начало и двама към семейства с късно начало на заболяването. Точно както е предположила Harding семействата с късно начало имат по-бърза прогресия и по-бързо достигат по-висока степен на инвалидизация в сравнение с тези с ранна клинична изява (Таблица 32)

Таблица 32 Зависимост между типа на заболяването и средната му продължителност до използване на помощни средства

Семейства с ранно начало	Средна продължителност на заболяването до необходимост от помощни средства при ходене (години)
2	19
3	33
<b>Семейства с късно начало</b>	
7	12
18	9

### III.2.2 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА СЪС СПЛАЙС-САЙТ МУТАЦИИ

Сплайс-сайт мутациите представляват 22.7% от всички мутации, установени в нашето изследване. Те са откриват при 5 семейства (семейство 1, семейство 4, семейство 5, семейство 10, семейство 13). Според етническият си произход фамилиите са съответно 4 български и 1 ромска. При всички е налице автозомно-доминантен модел на унаследяване. Късно начало се открива при 3 семейства (семейство 1, семейство 5, семейство 13). Те представляват 60% от всички семейства със сплайс мутации. Ранно начало се наблюдава при 2 семейства (семейство 4, семейство 10). Това са 40% от фамилиите със сплайс-сайт мутации. При всички разглеждани семейства е налице чист фенотип. Един пациент е асимптомен носител (семейство 10). Антиципация се открива при 1 семейство – 1 (20%). Средната възраст на първите симптоми при семействата е 34.3 години. Тежестта на заболяването при отделните представители на фамилиите отново показва най-изразена корелация с продължителността на персистиране на клиничните симптоми, което е представено на таблица 33

Таблица 33 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	2	1 год.
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	1	2 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	2	12 год
4. (Ходене с помощни средства)	3	15.3 год
5. (Инвалидна количка)	0	

Пациентите, достигнали до степен на инвалидизация 4 произхождат от 3 семейства – 1, 4 и 5. Две от тези семейства са с късно начало (семейство 1 и семейство 5), едно е с ранно начало (семейство 4). Взаимовръзката между типа на начало на заболяването и продължителността на заболяването, при която болните се нуждаят от помощ при ходене е представена на таблица 34.

Таблица 34 Зависимост между типа на заболяването и средната му продължителност до използване на помощни средства

Семейства с ранно начало	Средна продължителност на заболяването до необходимост от помощни средства при ходене (години)
4	27
Семейства с късно начало	
1	9
5	10

Следователно и при сплайс-сайт мутациите може да се извади заключението, че формите с късно начало показват тенденция към по-бързо прогресиране и достигат висока степен на инвалидизация за по-кратък период.

### III.2.3 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С ДЕЛЕЦИИ

Делециите представляват 18% от всички мутации, установени при нашето изследване. Те се откриват при 4 семейства (семейство 6, семейство 8, семейство 11, семейство 15). Всички семейства са с български етнически произход. Автозомно-доминантен модел на унаследяване се открива при 3 семейства (семейство 6, семейство 8, семейство 11), а в 1 случай се касае за спорадична мутация. Семейства 6 и 8 са носители на една и съща мутация, но подробният генеалогичен анализ не успя да установи родство между тях. При всички семейства се установява чиста фенотипна изява. Ранно начало се открива в 1 семейство (6), което представлява 25% от случаите с делеции, а в останалите 3 семейства се установява късно начало (семейство 8, семейство 11, семейство 15). Те представляват съответно 75% от фамилиите с делеции. Средната възраст на изява на първите симптоми сред представителите на семействата с делеции е 32.8 години. Антиципация се открива при 2 семейства. Отношението на тежестта на заболяването отнесено към средната продължителност на симптомите е представена на таблица 35.

Таблица 35 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	0	
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	2	2 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	1	16 год
4. (Ходене с помощни средства)	2	9.5 год
5. (Инвалидна количка)	0	

Двама пациенти от семействата с делеции са достигнали до необходимост от употреба на помощно средство при придвижване. Те принадлежат към семейства с късна изява на началните симптоми. Тук корелация по отношение на темповете на прогресия между семействата с ранно и късно начало не може да бъде представена, тъй като пациентът от семейството с ранно начало (семейство 6) има едва 2-годишна еволюция на заболяването и степен на инвалидизация 2. Ясно е маркирана обаче тенденцията за по-бърза еволюция на симптомите при болни с късен дебют.

Вероятно именно поради факта, че се сравняват семейства с късно начало, а и поради малкия брой пациенти, не се оформя добре и ясната тенденция за нарастване тежестта на заболяването с неговата продължителност.

### III.2.4 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С ЕДИНИЧНИ НУКЛЕОТИДНИ ЗАМЕНИ, ВОДЕЩИ ДО ВЪЗНИКВАНЕ НА СТОП КОДОН

Тези мутации представляват 13.6% от всички, установени при нашето изследване мутации. Те се откриват при 3 семейства (семейство 17, семейство 19, семейство 20). Представителите на 1 от семействата определят себе си като българомохамедани, а останалите 2 семейства имат български произход. И в трите семейства е налице фамилна история на заболяването и автозомно-доминантен тип на унаследяване. Две семейства имат чиста фенотипна изява (семейство 19, семейство 20), а семейство 17 има комплициран с епилепсия фенотип. Ранно начало демонстрира едно семейство (семейство 17), а при семейства 19 и 20 се открива късна изява на първите симптоми. Семейства 17 и 19 имат един и същи тип мутация и произхождат от община Девин на Смолянска област. Независимо, че между тях не бе установена роднинска връзка, бихме могли да предположим съществуването на общ предшественик, носител на мутацията.

Присъствието на антиципация може да се обсъжда в едно семейство (семейство 19). Средната възраст на изява на симптомите сред пациентите е 29.5 години. На таблица 36 е представено взаимоотношението между степента на инвалидизация и средната продължителност на заболяването. Тежестта на болестта нараства с удължаване на средната му продължителност, което е видно при пациентите със степени на инвалидност 2 и 3. Степен на инвалидизация 4 е достигната само от един пациент и той е късно начало на заболяването, така че сравнение между ранните и късни форми не може да бъде направено. От друга страна се потвърждава схващането, че късния дебют на заболяването е свързан с много по-бърза еволюция на симптомите.

Таблица 36 Зависимост на степента на инвалидизация  
от средната продължителност на заболяването

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	0	
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	1	6 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	2	9.5 год
4. (Ходене с помощни средства)	1	7 год
5. (Инвалидна количка)	0	

### **III.2.5 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С ДУПЛИКАЦИИ**

В настоящото изследване е установено само едно семейство, носител на дупликация в спастиновия ген. Дупликациите представляват 4.5% от всички установени от нас мутации. Семейството е с български произход и автосомно-доминантен модел на унаследяване. Има чиста фенотипна изява и ранно начало. Възрастта на изява е 28 години, а средната продължителност на заболяването 8 години. Тежестта на симптомите, определена според скалата за степен на инвалидизация е 3. В семейството може да се обсъжда присъствие на антиципация.

### III.2.6 СРАВНИТЕЛНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЕМЕЙСТВАТА С РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ МУТАЦИИ В СПАСТИНОВИЯ ГЕН

Според процентното разпределение на диагностицираните в нашето изследване мутации в спастиновия ген: погрешносмислените мутации са 40.9%, сплайс-сайт мутациите са 22.7%, делециите са 18%, единичните нуклеотидни замени, водещи до възникване на стоп кодон са 13.6%, дубликациите са 4.5%.

На таблица 37 е показано обобщено представяне на семействата според типа на мутацията в спастиновия ген

Таблица 37 Обобщени данни за семействата според типа мутация в спастиновия ген

Мутации	Брой семейства	Фенотип Чист/Комплициран	Начало Ранно/Късно	Средна възраст на първите симптоми	Тежест/Средна продължителност на заболяването, изискваща холена с помощни средства
Погрешносмислени	9	8/1	4/5	27.1	18.3
Сплайс-сайт	5	5/0	2/3	34.3	15.3
Делеции	4	4/0	1/3	32.8	9.5
Единични нуклеотидни замени, водещи до стоп кодон	3	2/1	1/2	29.5	7
Дубликации	1	1/0	1/0	28	-

Късна фенотипна изява имат 13 семейства (59.09%). Ранно начало имат 9 семейства (40.9%). Това наблюдение е в съответствие с голямото проучване на семейства с мутации в спастиновия ген, при което са проследени 238 болни, проведено през 2000 г. (Fonknechten и сътр.) В това проучване се посочва, че е време да се ревизира схващането, че мутациите в спастиновия ген водят до заболяване с предимно късна фенотипна изява, тъй като 40% от болните имат първи симптоми на възраст преди 35 години. То установява, че процентът на погрешносмислените мутации сред всички мутации в спастиновия ген е 28% и не открива съществени разлики по отношение на средна начална възраст, тежест и прогресия на заболяването в сравнение с останалите типове мутации.

В българската група пациенти процентът на погрешносмислените мутации е по-голям – 40.9% и се създава впечатление за по-ранна средна възраст на първите прояви – 27.1 г., сравнено с останалите типове мутации. Същевременно средната продължителност на заболяването, при която се явява необходимост от използване на помощни средства е 18.3 години. Наблюдението потвърждава, че формите с ранно начало прогресират по-бавно и съответно еволюцията на заболяването до достигане на момент, в който се явява необходимост от употреба на помощни средства е по-дълга.

Делециите в спастиновия ген са изследвани в друго мащабно проучване, осъществено от Derienne през 2006. В него се установява 20%-на честота на делециите сред всички мутации в спастиновия ген. Не са открити глобални различия, сравнено с клиничната изява при пациентите с други типове мутации. Изказано е впечатление за сравнително по-ранна възраст на първите симптоми в сравнение с останалите типове мутации.

В нашето изследване делециите представляват 18% от всички установени мутации, което е твърде близко до съобщеното в литературата число. Средната възраст

на началните симптоми е 32.8 години. Последното наблюдение в нашата група пациенти не потвърждава тезата за по-ранна фенотипна изява при този тип мутации. Средната продължителност на заболяването, при която се явява необходимост от използване на помощни средства е 9.5 години.

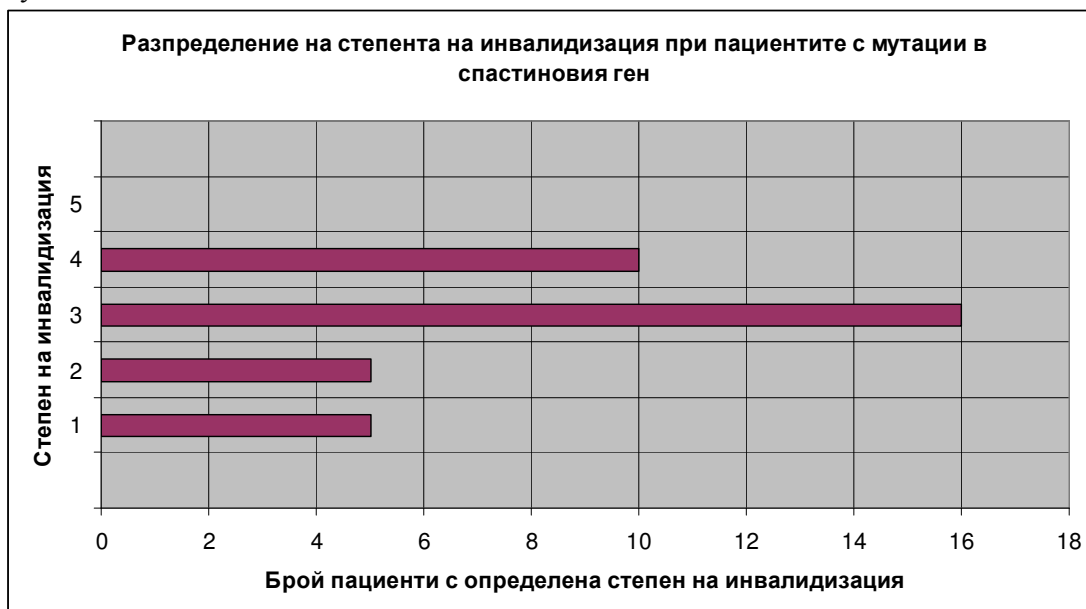
В проведеното от нас изследване най-ранна средна възраст на начало на заболяването се открива при погрешносмислените мутации. Съответно и еволюцията на заболяването при тях е най-продължителна. Най-късна начална възраст на дебюта се открива при сплайс-сайт мутациите и съответно средната продължителност на заболяването до момента на използване на помощни средства е по-кратка. По отношение на делециите и единичните нуклеотидни замени, то те показват висока начална възраст и съответно темповете на инвалидизация при тях са по-бързи. Все пак сравнявания контингент болни е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно поведението на различните типове мутации в спастиновия ген.

От друга страна сравнението между пациентите с ранно и късно начало на болестта при семействата, носители на погрешносмислени и сплайс-сайт мутации недвусмислено говори, че късният дебют е свързан с по-интензивна прогресия и по-бързо достигане на високи степени на инвалидизация.

Оценено в глобален мащаб не се установяват съществени различия във фенотипната изява при болните, носители на различни типове мутации в спастиновия ген. При всички пациенти е налице ядрото на синдрома, изявено с хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. Останалите често срещани симптоми като лека слабост в долни крайници, хиперрефлексия в горни крайници, тазоворезервоарна императивност, намален вибрационен усет в долни крайници, сколиоза и pes cavus са разнообразно изразени при семействата с различни мутации. Съществуват подчертана вариабилност, както между отделните семейства, така и между представителите на една и съща фамилия.

Степента на инвалидизация при пациентите със спастинови мутации варира от първа до четвърта по 5-степенната скала и е представена на фигура 27

Фигура 27 Разпределение на степента на инвалидизация при пациентите с мутации в спастиновия ген



Погледнато през призмата на етническата принадлежност на отделните семейства, обаче правят впечатление известни различия във фенотипните характеристики на отделните етнически групи. Независимо дали имат ранно или късно начало българските семейства се представят като цяло с по-лек фенотип, първите симптоми на болестта се явяват между II и V декада от живота, а средната възраст, при която е необходимо подпомагане при движение е 49.3 години. При ромското семейство (3) е налице най-тежък фенотип с начало на заболяването в първа декада от живота – между 2- и 7-годишна възраст. Във второто поколение пациентите прохождат на по-късна възраст и походката никога не е била нормална. В първото поколение е налице необходимост от използване на помощни средства на средна възраст 40 години. В турската фамилия (2) началото на заболяването е в I-II декада от живота – между 5- и 14-годишна възраст. Необходимост от непостоянно използване на помощни средства се явява на средна възраст 34 години. В семейството е налице комплициран с когнитивен дефицит фенотип. В българомохамеданското семейство (17) се наблюдава ранно начало с дебют на оплакванията във II-III декада от живота, между 13- и 30-годишна възраст. Способността за самостоятелно придвижване е съхранена, но фенотипа е комплициран с епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи.

От направеното изложение могат да се изведат следните заключения:

1. НСП тип 4 не трябва повече да се разглежда като форма с предимно късно начало, тъй като 40% от семействата се отнасят към I тип според класификацията на Harding.
2. Преобладаващият брой семейства имат чист фенотип, но наред с тях се откриват и фамилии с комплицирана клинична изява.
3. Отделните съпътстващи симптоми и асоциирани белези са вариабилно проявени сред семействата, носители на различни мутации и съществува голямо разнообразие, както вътре, така и между отделните семейства
4. Семействата с късно начало имат по-бърза еволюция и за по-кратко време достигат висока степен на инвалидизация.
5. По-дългата еволюция на заболяването показва преки линейни взаимоотношения с нарастване тежестта на симптоматиката
6. Антиципация се установява в 45% от семействата
7. Съществуват асимптомни пациенти, носители на мутация в спастиновия ген.
8. Мултиетническият социален спектър на българското общество позволява да се направи сравнение между фенотипните прояви при българските, ромските, турското и българомохамеданското семейства:
  - Българските семейства имат най-лек клиничен фенотип със средна възраст на необходимостта от използване на помощни средства на възраст 49.3 години;
  - Ромското семейство има най-тежък клиничен фенотип с най-ранна изява и необходимостта от използване на помощни средства на възраст 40 години.
  - Турското семейство има изява във I-II декада от живота, но комплициран с когнитивен дефицит фенотип и необходимостта от използване на помощни средства на възраст 34 години

### III.3 ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНИ СЕМЕЙСТВА С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА, ДЪЛЖАЩА СЕ НА МУТАЦИИ В АТЛАСТИНОВИЯ ГЕН

От всички пациенти, насочени към нашия център за изследване, 25 бяха подложени на генетичен скрининг за мутации в атластиновия ген.

Опорни пунктове на клиничната диагноза бяха:

1. Клинична картина с двустранно пирамидно засягане в долни крайници, включващо хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници;
2. Неврологично изследване, потвърждаващо пирамидната увреда в долни крайници, включително оценка според Скалата за оценка на спастичната парапареза, скалите на Walton и Ashworth и 5-степенната скала за оценка степента на инвалидизация
3. Модел на унаследяване, съответстващ на автозомно-доминантна НСП
4. Ранна клинична изява на симптомите
5. Сравнително агресивна начална прогресия, последвана от известно стационариране
6. Липса на тазоворезервоарни и сетивни смущения
7. Фамилна история на заболяването с подробен генеалогичен анализ и изключване на друга причина за спастична парапареза;
8. Насочване за молекулярно-генетично изследване

При секвенационния анализ на атластиновия ген при изследваните пациенти бяха установени 2 молекулни дефекта L250P и G482V при общо 11 болни. От тях 7 са мъже и 4 са жени. Носителство на мутация L250P бе установено при 6 представители на голямо ромско семейство (23). Мутация G482V се установи при 5 индивида от семейство с български етнически произход. Двете мутации са погрешносмислени. Обобщени данни за установените мутации са представени на таблица 38

Таблица 38 Обобщени данни за семействата с атластинови мутации

Семейство/ Пациент	Нуклео- тидна замяна	Амино- киселин на замя- на	Тип на мутация- та	Локали- зация в гена	Тип на унасле- дяване	Етничес- ка принадле- жност	Съобща- ване на за първи път
23-1 23-2 23-3 23-4 23-5 23-8	c.749T>C	L250P	Погрешно смислена	Екзон 8	АД	Ромска	Иванова и сътр., 2006
24-1 24-2 24-3 24-4 24-8	c.1445G>T	G482V	Погрешно смислена	Екзон 12	АД	Българска	Иванова и сътр., 2006

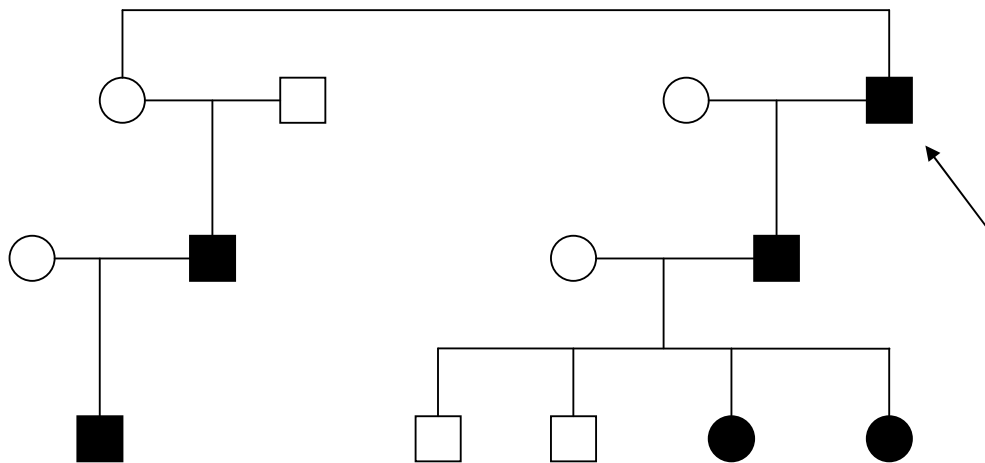
### III.3.1 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИИ В АТЛАСТИНОВИЯ ГЕН

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БОТЕВГРАД

##### (СЕМЕЙСТВО 23)

Семейство 23 е от гр. Ботевград и е с ромски етнически произход. От фамилията за мутационен скрининг в атластиновия ген са насочени 10 пациента. Мутация L250P е установена в три поколения при 6 индивида – 2 жени и 4 мъже. Тази мутация е разположена в екзон 8 и води до замяна на левцин с пролин на 250 позиция на зрелия атластинов белтък (Иванова, 2006). Моделът на унаследяване в семейството е автозомно-доминантен. Касае се за чиста форма на заболяването с ранна изява на симптомите.

Родословно дърво на семейството 23



Фенотипните характеристики на пациентите от семейството са представени на таблица 39.

Таблица 39

Фенотипни характеристики на семейство 23

Семейство/Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължителност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипни характеристики	Тежест	Сетивност Повърхостна /Дълбока	SPRS	Скала на Walton	Степен на инвалидизация
23-1	М	70/детска възраст	Над 60 г.	Нестабилна походка; Чести падания	Спастичност в ДК; Болезно оживени СНР в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	14/52	4	3
23-2	М	34/детска възраст	Над 20 г.	По-особена походка от детството; Чести падания	Хиперрефлексия в ДК; Лека спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	11/52	3	2
23-3	М	36/детска възраст	Над 25 г.	Затруднения при тичане; Чести падания; Нестабилност при ходене	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	15/52	4	3
23-4	Ж	12/6	6 г.	Стегнато ст в ДК; Слабост в ДК; Нестабилна походка	Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Хиперрефлексия в ДК; Патологични рефлексии; Прогресиращо нарушение в походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	17/52	4	3
23-5	Ж	10/6	4 г.	Стегнато ст в ДК; Промяна в походката	Спастичност в ДК; Хиперрефлексия в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение на походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	14/52	4	3
23-8	М	15/2	13 г.	Стегнато ст в ДК; Слабост в ДК; Походката никога не е била нормална	Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Хиперрефлексия в ДК; Патологични рефлексии; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в горни крайници	Затруднено, с помощни средства	Съхранена/ Съхранена	19/52	6	4

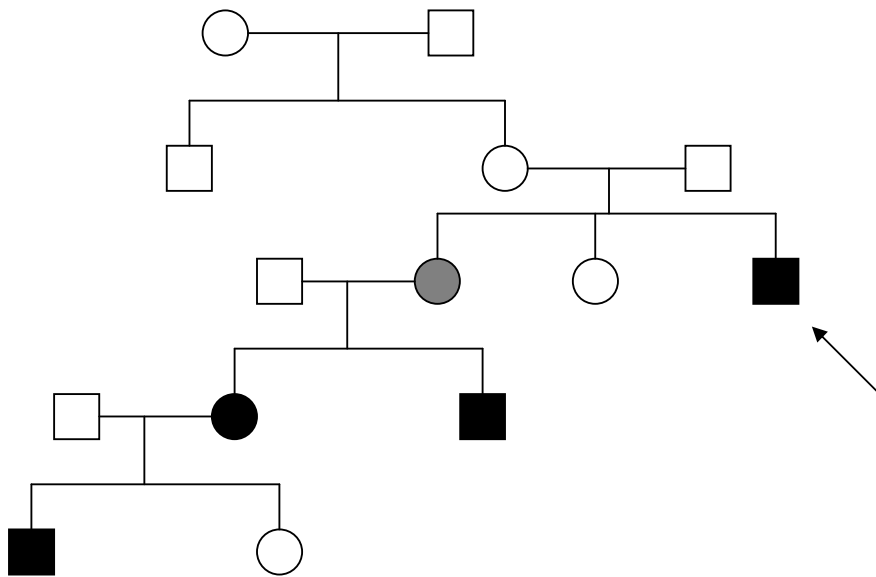
Първият засегнат индивид в семейството е мъж на 70 години (23-1) с начало на оплакванията в детска възраст, когато имал нестабилна походка и чести падания. Налице е бавно прогресиращо нарушение в походката и макар и затруднено самостоятелното придвижване е възможно. Неврологичното изследване при този пациент открива спастичност, хиперрефлексия и патологичен рефлекс на Бабински в долни крайници. Според скалата на Walton степента на неговото засягане е 4, а скалата за определяне на инвалидизацията го причислява към 3 степен. Оценката според SPRS е 14/52. Повишеният мускулен тонус се определя като 3 степен по скалата за спастичност. Разглежданият пациент има сестра, при която молекулярно-генетичното изследване не открива носителство на мутацията. Всеки от тях има по един син. Синът на индексния пациент (23-2) е на 34 г., който също от детска възраст има по-особена походка, но семейството не може да уточни точното начало на симптоматиката. При неврологичния преглед при него се установяват спастичност, болестно оживени СНР и патологичен рефлекс на Бабински в долни крайници. Изразеността на спастично повишения мускулен тонус съответства на 2 степен по скалата на Ashworth. Оценката му според скалата на Walton е 3, а според скалата за оценка на инвалидизацията е 2. Клиничната симптоматика според SPRS се оценява на 11/52. Болният има 2 дъщери, съответно на 10 г. (23-5) и на 12 г. (23-4). Пациентка НСП 23-4 има начало на оплакванията 6 годишна възраст, изразяващо се в стегнатост и слабост в долни крайници и нестабилна походка. Неврологичното изследване при нея открива изразена спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници, съпътствани от пареза в долни крайници. Скалата на Walton я определя като 4 степен, а скалата за оценка на инвалидизацията причислява симптоматиката ѝ към 3 степен. Скалата на Ashworth открива 3 степен на спастичност в долни крайници. Нейната по-малка сестра (23-5) има идентично начало на оплакванията. Първоначално заболяването при нея се изяснява със стегнатост в долни крайници и промяна в походката. При неврологичното изследване се открива малко по-лека фенотипна изява, отколкото при сестра ѝ, с липса на паретични прояви в долни крайници, независимо, че скалите за оценка на инвалидизацията ги отнасят към една и съща степен на инвалидизация. Скалата за оценка на спастичната парепареза характеризира най-добре състоянието на пациентките като при болна 23-5 тя съответства на 17/52, а при болна 23-4 на 14/52. Пациент 23-3 е първи братовчед на техния баща (23-2). Той е на 36 годишна възраст с дебют на оплаквания от нестабилност при ходене през ранна детска възраст. При този пациент неврологичното изследване открива по-изразена спастичност в долни крайници, съответстваща на 3 степен по скалата на Ashworth и по-ясно маркирано прогресивно нарушение в походката. Присъстват и задължителните симптоми хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. SPRS оценява степента на инвалидизация при него като 15/52. Неговият син (23-8) е на 15 години към момента на изследването. Началото на оплакванията му е от 2 годишна възраст и на практика походката му никога не е била нормална. Първите прояви са свързани със слабост и стегнатост в долни крайници. Неврологичното изследване установява спастичност, леки паретични прояви, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Оживени СНР се наблюдават и в ръцете. При този пациент заболяването демонстрира бърза еволюция и необходимост от използване на помощни средства за придвижване на около 10 годишна възраст. Тежестта на симптомите му попада в 4 степен по скалата за определяне на инвалидизацията, а според скалата на Walton е 6 степен. Изразената спастичност в долни крайници го причислява към 4 степен по скалата на Ashworth. SPRS показва категорично най-висока степен на тежест сред всички засегнати представители на фамилията и го оценява като 19/52.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. СОФИЯ

(СЕМЕЙСТВО 24)

Семейство 24 е от София и е с български етнически произход. Молекулярно-генетично изследване е проведено при 8 представители на фамилията, а мутация G482V е установена при 5 индивида. От тях 3 са мъже и 2 са жени. Установената мутация е погрешносмислена и упражнява своя ефект чрез замяна на аминокиселината глицин с валин на 482 позиция в първичната структура на атластина (Иванова, 2006). Типът на унаследяване е автозомно-доминантен, а фенотипът на семейството е с характеристика на комплициран с ранна изява на симптомите.

Родословно дърво на семейство 24



Обобщената фенотипна характеристика на семейство 24 е представена на таблица 40.

Таблица 40

Фенотипни характеристики на семейство 24

Семейство/ Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на заболяването (години)	Продължи телност на заболяването (години)	Начални симптоми	Фенотипна характеристи ка	Тежест	Сетивност Повърхопна //Дълбока	SPRS	Скала на Walton	Скала за оценка на инвалидизация та
24-1	Ж	63/	-	Асимптомна	Леко оживени СНР в ДК	Съхранено самостоятелно придвижване	Съхранена/ Съхранена	0/52	0	1
24-2	Ж	32/2	30 г.	По-особена походка от детството; Чести падания	Хиперрефлексия в ДК; Изразена спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; Слабост в ГК	Затруднено, с помощни средства	Съхранена/ Съхранена	22/5 2	6	4
24-3	М	34/3	31 г.	Затруднения при тичане; Чести падания; Нестабилно ст при ходене	Хиперрефлексия в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; Слабост в ГК; Епилептичен синдром	Затруднено, с помощни средства	Съхранена/ Съхранена	22/5 2	6	4
24-4	М	12/1.5	10 г.	Нестабилна походка	Спастичност в ДК; Хиперрефлексия в ДК; Патологични рефлекси; Контрактури в коленните стави; Прогресиращо нарушение в походката	Затруднено, без помощни средства	Съхранена/ Съхранена	13/5 2	4	3
24-8	М	61/9	52 г.	Стегнатост в ДК; Ограничен обем на движенията; Промяна в походката	Спастична квадрипареза; Хиперрефлексия в 4-те крайника, повече в ДК; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение на походката	Затруднено, с помощни средства	Съхранена/ Съхранена	23/5 2	6	4

Пробандът в семейството е 61 годишен мъж (24-8) с начало на оплакванията на 9 годишна възраст, когато усетил, че походката му се променя. Около 10 години по-късно промените станали по-отчетливи със стегнатост в долни крайници и ограничен обем на движенията. По същото време се появила необходимост от непостоянна подкрепа от помощно средство при ходене. Неговата майка също имала подобни оплаквания, започнали в ранна детска възраст, но тя не е изследвана генетично.

Неврологичното изследване при пациент 24-8 открива присъствието на спастична квадрипареза, значително по-изразена за краката. Оценката на инвалидизацията по SPRS е 23/52. Изразеният спастицитет в долни крайници го причислява към 4 степен по скалата на Ashworth. Пациентът има две сестри, при едната от които генетичното изследване отхвърля носителство на мутацията, а другата (24-1) няма никакви оплаквания и неврологичният статус е нормален с изключение на лека хиперрефлексия в краката. Тя е асимптомен носител на мутацията. Посочената пациентка има две деца – дъщеря (24-2) на 32 г. и син (24-3) на 34 г. като мутацията е потвърдена и при двамата. Пациентка 24-2 има начало на оплакванията на 2 годишна възраст и походката ѝ никога не е била напълно нормална. През първа декада от живота си тя има отчетлива спастичност в долни крайници и задълбочаващи се затруднения при ходене, които към края на втора декада довели до нужда от непостоянно подпомагане от помощни средства. Неврологичното изследване открива изразени спастичност, слабост, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Допълнително при нея се установяват хиперрефлексия и пареза в горни крайници. Повишеният мускулен тонус съответства на 3 степен по скалата за спастичност. Оценката ѝ според SPRS скалата е 22/52. Нейният брат (24-3) е на 34 г. с начална симптоматика от 3 годишна възраст, когато се появяват чести падания и нестабилност при ходене. Неврологичният статус установява изразени спастичност и слабост в долни крайници, съпътствани от хиперрефлексия и патологични рефлексии. В ръцете също се откриват оживени рефлексии и паретични прояви. Фенотипната изява при този пациент е комплицирана с епилепсия с генерализирани тонично-клонични пристъпи. Необходимост от едностранно подпомагане при ходене при него се появява на 15-16 годишна възраст. Според изразеността на спастично повишения мускулен тонус в долни крайници е 3 степен по скалата на Ashworth.

Пациентка 24-2 има 4 бременности, 2 от които са завършили със спонтанен аборт, 3-тата е износена в стационар и завършила с раждането на здрава дъщеря, която е изследвана генетично и не е носител на мутацията. Четвъртата бременност води до раждане на дете с нормално физическо и нервно-психическо развитие през I-та година от живота. Проходило на 12 месечна възраст. На 1.5 г. се появила промяна в походката със стъпване на вътрешната страна на стъпалото. Неврологичното изследване при него установява спастично повишен мускулен тонус в краката и контрактури в коленните стави, хиперрефлексия и патологични рефлексии. Не се откриват паретични явления. Според SPRS степента на инвалидизация отговаря на 13/52. На 12 годишна възраст е със съхранена възможност за самостоятелно ходене.

### **III.3.2 ОБОБЩЕНИ ДАННИ ЗА СЕМЕЙСТВОТА С МУТАЦИИ В АТЛАСТИНОВИЯ ГЕН**

Представяме 11 пациента, носители на атластинови мутации, които произхождат от 2 големи семейства. И двете установени мутации са погрешносмислени, което съответства на литературните данни, че това е преобладаващия тип мутации, установени в този ген. Ромската фамилия има чиста фенотипна изява, а при българското семейство се наблюдава комплициран с епилепсия фенотип. При двете семейства се установява ранно начало на заболяването. В българското семейство би могло да се обсъжда присъствие на антиципация. Средната начална възраст на симптомите в двете семейства е 4.3 години.

Обобщени клинични данни за пациентите с мутации в атластиновия ген са представени на таблица 41

Таблица 41 Обобщени данни за пациентите с мутации в атластиновия ген

Брой пациенти; Мъже/Жени	11; 7/4
Средна възраст при началните симптоми (години)	4.3 (SD 4.10; граници 1.5-9)
Средна продължителност на заболяването (години)	25.1 (SD 17.9; граници 4-60)
Средна възраст, при която самостоятелното придвижване става невъзможно (години)	16 (граници 10-19)
Фамилна история	(11); 100 %
Брой семейства; %	
Спорадични случаи %	0
Асимптомни пациенти	(1); 9%
Антиципация %, брой семейства	50% (1/2)
Придвижване %	
Самостоятелно	9.1% (1/11)
Затруднено, но без помощни средства	54.5% (6/11)
Необходимост от използване на помощни средства	36.4% (4/11)
Спастично повишен мускулен тонус %	
Липсва	9% (1/11)
Долни крайници	90.9% (10/11)
Горни крайници	9% (1/11)
Мускулна слабост	
Липсва	36.4% (4/11)
Долни крайници	45.5% (5/11)
Горни крайници	27.3% (3/11)
Сухожилни и надкостни рефлекс %	
Долни крайници	
Нормални	0% (0/11)
Оживени	100% (11/11)
Горни крайници	
Нормални	54.5% (6/11)
Оживени	45.5% (4/11)
Патологичен рефлекс на Бабински	
Липсва	9% (1/11)
Положителен	90.9% (10/11)
Сетивни функции	
Повърхностна сетивност	
Съхранена	100% (11/11)
Смутена	0% (0/11)
Дълбока сетивност	
Съхранена	100% (11/11)
Смутена	0% (0/11)
Тазоворезервоарни смущения	
Липсват	100% (11/11)
Императивност	0% (0/11)
Засягане на черепномозъчни нерви	
Липсва	100% (11/11)
Налично	11.1% (4/36)
Спастична дизартрия	
Липсва	88.9% (32/36)
Налична	0% (0/11)
Когнитивни смущения	
Налице	0% (0/11)
Липсват	100% (11/11)
Pes cavus	0% (0/11)
Сколиоза	0%; (0/11)

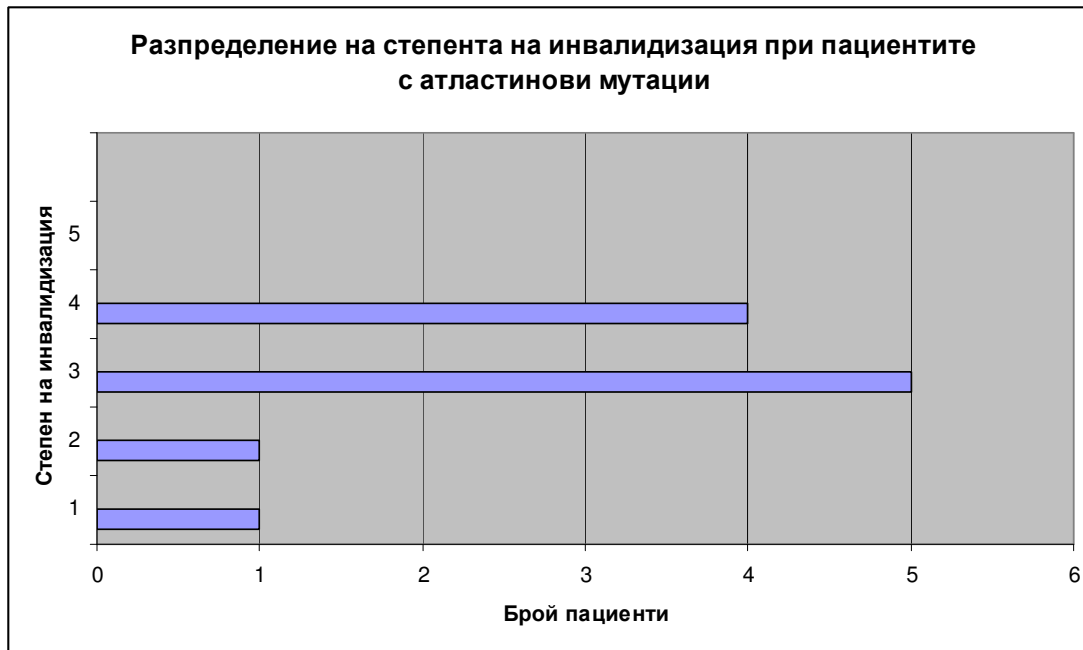
Разпределението на средната възраст на началните симптоми е представено на фигура 28.

Фигура 28 Разпределение на възрастта на началните симптоми при пациентите с мутации в атластиновия ген



Средната продължителност на заболяването е 25.1 години. Средната възраст, на която пациентите се нуждаят от помощно средство при ходене е 16 години. Наред с пациентите с тежка фенотипна изява и ранно инвалидизиране се наблюдават и пациенти с по-лека клинична картина, които въпреки ранното начало запазват способностите си да се придвижват самостоятелно придвижване до напреднала възраст. Един от пациентите е асимптомен носител на мутацията. Така 54.5% от болните имат трудности при ходене, но се движат самостоятелно, докато до употреба на помощно средство прибягват 36.4%. Разпределението на пациентите според степента на инвалидизация, оценена по 5-степенната скала е представено на фигура 29.

Фигура 29 Разпределение на степента на инвалидизация при пациентите с мутации в атластиновия ген



Статистическите данни по отношение на задължителните симптоми на заболяването сочат, че 90.9% от болните имат спастичност в долни крайници, 100% имат оживени СНР в краката, 90.9% имат двустранен патологичен рефлекс на Бабински. От често срещаните съпътстващи симптоми хиперрефлексия в горни крайници се установява при 45.5%, а пареза в долни крайници имат 45.5%; Парезата в горни крайници като рядко срещан съпътстващ симптом се открива при 1 болен (9%). Всички пациенти имат съхранени когнитивни, сетивни и тазоворезервоарни функции. При никой не се открива ангажиране на ЧМН, сколиоза или pes cavus.

### III.3.3 СРАВНИТЕЛНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЕМЕЙСТВАТА С АТЛАСТИНОВИ МУТАЦИИ

На таблици 42 и 43 са представени сравнителните характеристики на семействата по отношение на интервала от време, при който определен брой пациенти достигат дадена степен на инвалидизация.

Таблица 42 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването при семейство 23

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1 (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	0	
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	1	20 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	4	23.8 год
4. (Ходене с помощни средства)	1	10 год
5. (Инвалидна количка)	0	

Таблица 43 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването при семейство 24

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1 (Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	1	Над 60 години
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	0	
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	1	10 год
4. (Ходене с помощни средства)	3	17 год
5. (Инвалидна количка)	0	

От таблиците става ясно, че макар и чист фенотипът на ромската фамилия е по-тежък, отчетено според средната продължителност на заболяването, при която се явява нужда от употреба на помощни средства при ходене. Инвалидизация степен 4 в ромското

семейство настъпва през I декада от живота, след средно 10 годишна еволюция на заболяването. В българското семейство същата степен на инвалидизация се достига след 17 годишна еволюция и настъпва през II декада от живота. Същевременно клиничната картина в българското семейство показва комплициран с епилепсия характер. Тежестта на симптоматиката показва известна поляризация като наред с това, че се наблюдават по-голям брой пациенти, нуждаещи се от употреба на помощни средства при ходене, съществуват и асимптомни носители на мутацията.

От направеното изложение могат да бъдат направени следните изводи:

1. За мутациите в атластиновия ген е характерна ранна фенотипна изява на симптомите, начална бърза прогресия, последвана от стационариране
2. Наред с чистите форми се откриват и такива с комплициран фенотип
3. Съществуват фенотипни вариации като наред с тежко инвалидизираните болни съществуват и такива със съхранена възможност за самостоятелно придвижване в късна възраст
4. Част от болните са асимптомни носители
5. Не се откриват когнитивни, сетивни и тазоворезервоарни смущения
6. Не се открива ангажиране на ЧМН
7. В част от семействата може да се обсъжда присъствие на антиципация
8. Съществуват различия в клиничното протичане на заболяването при българското и ромско семейства:
  - за ромското семейство е характерен по-тежък фенотип с достигане на висока инвалидизация, непозволяваща самостоятелно придвижване през I декада от живота
  - в българското семейство независимо от по-големия брой тежко инвалидизирани болни, необходимост от употреба на помощни средства се явява през II декада от живота

### III.4 СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИИ В ГЕНИТЕ, КОДИРАЩИ СПАСТИН И АТЛАСТИН

На таблица 44 са представени сравнителните характеристики на контингентите пациенти с мутации в атластиновия и спастиновия ген

Таблица 44 Сравнителни характеристики на пациентите с мутации в гените, кодиращи спастин и атластин

Ген	Атластин	Спастин
Брой пациенти; Мъже/Жени	11; 7/4	36; 22/14
Средна възраст при началните симптоми (години)	4.3 (SD 4.10; граници 1.5-9)	30.2 (SD 15.51; граници 2-65)
Средна продължителност на заболяването (години)	25.1 (SD 17.9; граници 4-60)	13.71 (SD 10.39; граници 1-35)
Средна възраст, при която самостоятелното придвижване става невъзможно (години)	16 (граници 10-19)	43.4 (граници 34-59)
Фамилна история	(11); 100 %	(19); 86 %
Брой семейства; %		
Спорадични случаи %	0	(3); 13.6%
Асимптомни пациенти	(1); 9%	(1); 2.8%
Антиципация %; брой семейства	50% (1/2)	45% (10/22)
Придвижване %		
Самостоятелно	9.1% (1/11)	11.1% (4/36)
Затруднено, но без помощни средства	54.5% (6/11)	58.3% (21/36)
Необходимост от използване на помощни средства	36.4% (4/11)	30.6% (11/36)
Спастично повишен мускулен тонус %		
Липсва	9% (1/11)	11% (4/36)
Долни крайници	90.9% (10/11)	88.8% (32/36)
Горни крайници	9% (1/11)	0 (0/36)
Мускулна слабост		
Липсва	36.4% (4/11)	33% (12/36)
Долни крайници	45.5% (5/11)	66.6% (24/36)
Горни крайници	27.3% (3/11)	8.3% (3/36)
Сухожилни и надкостни рефлекс %		
Долни крайници	0% (0/11)	2.8% (1/36)
Нормални	100% (11/11)	97.2% (35/36)
Оживени		
Горни крайници		
Нормални	54.5% (6/11)	55.5% (20/36)
Оживени	45.5% (4/11)	44.4% (16/36)
Патологичен рефлекс на Бабински		
Липсва	9% (1/11)	5.6% (2/36)
Положителен	90.9% (10/11)	94.4% (34/36)
Сетивни функции		
Повърхностна сетивност		
Съхранена	100% (11/11)	91.6% (33/36)
Смутена	0% (0/11)	8.3% (3/36)
Дълбока сетивност		
Съхранена	100% (11/11)	52.8% (19/36)
Смутена	0% (0/11)	47.2% (17/36)
Тазоворезервоарни смущения		
Липсват	100% (11/11)	63.9% (23/36)
Императивност	0% (0/11)	36.1% (13/36)
Засягане на черепномозъчни нерви		
Липсва	100% (11/11)	88.9% (32/36)
Налично	11.1% (4/36)	11.1% (4/36)
Спастична дизартрия		
Липсва	100% (11/11)	88.9% (32/36)
Налична	0% (0/11)	11.1% (4/36)
Когнитивни смущения		
Налице	0% (0/11)	8.3% (3/36)
Липсват	100% (11/11)	91.6% (33/36)
Pes cavus	0% (0/11)	16.67% (6/36)
Сколиоза	0%; (0/11)	8.3%; (3/36)

От таблица 44 могат да бъдат изведени следните основни прилики и разлики между двете сравнявани групи семейства:

### **Прилики**

1. При двата типа мутации се откриват семейства с чисти и комплицирани форми.
2. При двете сравнявани групи семейства се установява антиципация
3. Отделните симптоми и белези, представляващи задължителни характеристики на заболяването като спастичност, хиперрефлексия в долни крайници и патологични рефлексии присъстват еднакво проявени при двата контингента болни
4. Съпътстващите и често срещани синдроми са налице и в двете групи и са разнообразно проявени
5. Пациентите със съхранено самостоятелно придвижване и със затруднено, но неизискващо използване на помощни средства в двете групи са приблизително еднакво разпределени
6. В двете кохорти пациенти се установяват асимптомни носители на съответната мутация

### **Разлики**

1. Средната възраст на началните симптоми е значително по-ранна при атластиновата група – 4.3 г., срещу 30.2 г. при СПАСТ-позитивните болни
2. Значително по-големи вариации в началната възраст на изява в спастиновата група - граници 2 г.- 65 г., срещу позитивната за атластинови мутации група граници 1.5 г. – 9 г.
3. Средната продължителност на заболяването също показва съществени различия като е значително по-голяма и с по-големи вариации в атластиновата група - 25.1 г. (граници 4-60) в сравнение със спастиновата 13.71 г. (граници 1-35)
4. Средната възраст, при която пациентите се принуждават да използват помощни средства също показва значими различия като е многократно по-ранна при болните с мутации в атластиновия ген - 16 години с вариации 10 г. – 19 г. При пациентите с мутации в спастиновия ген тези характеристики имат следния числов израз - 43.4 години с вариации 34 г. – 59 г.
5. При пациентите с атластинови мутации не се откриват смущения в сетивните, когнитивните и тазоворезервоарните функции
6. Никой от болните с атластинови мутации няма ангажиране на ЧМН
7. При болните с атластинови мутации не са установени сколиоза и пес кавус

### III.5 ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНИ СЕМЕЙСТВА С АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА, ДЪЛЖАЩА СЕ НА МУТАЦИИ В СПАТАКСИНОВИЯ ГЕН

От пациентите с НСП, проследени и изследвани от нашия екип за генетичен скрининг за мутации в спатаксиновия ген бяха насочени 5 болни. Мутация Arg594Thr в хомозиготно състояние в спатаксиновия ген беше установена при 2 болни, произхождащи от едно семейство.

На таблица 45 са представени данни за откритата мутация

Таблица 45 Обобщени данни за семейството с мутация в спатаксиновия ген

Семейство/ Пациент	Нуклеотидна замяна	Аминокиселинна замяна	Тип на мутацията	Локализация в гена	Тип на унаследяване	Етническа принадлежност
25-1 25-3	c.2834G>C p.Arg945Thr	Arg594Thr	Сплайс-сайт	Екзон 15	АР	Българо-мохамедани

Опорни пунктове за клиничната диагностика бяха:

1. Клинична картина с двустранно пирамидно засягане в долни крайници, включващо хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници;
2. Неврологично изследване, потвърждаващо пирамидната увреда в долни крайници, включително оценка според Скалата за оценка на спастичната парапареза, 5-степенната скала за оценка степента на инвалидизация, скалите на Walton и Ashworth и Скалата за откриване и оценка на атаксията
3. Модел на унаследяване, съответстващ на автозомно-рецесивна НСП
4. Ранна клинична изява на симптомите – I-II декада от живота
5. Първоначално нормално развитие, последвано от сравнително бързо прогресираща спастична парапареза с достигане на висока степен на инвалидизация за няколко години
6. Присъствие на когнитивни смущения, сензомоторна полиневропатия и евентуално наличие на екстрапирамидни прояви, церебеларна атаксия и епилептични припадъци
7. МРТ на главен мозък, визуализиращ изтъняване на корпус калозум, симетрични перивентрикуларни лезии в бялото вещество, а на по-късен етап и фронтална корова атрофия
8. Фамилна история на заболяването с подробен генеалогичен анализ и изключване на друга причина за спастична парапареза
9. Насочване за молекулярно-генетично изследване

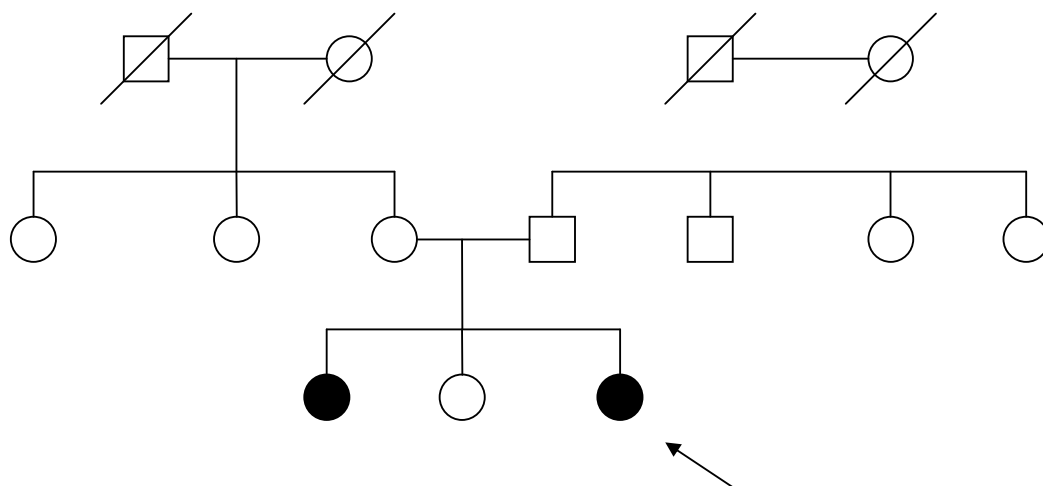
### III.5.1 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИИ В СПАТАКСИНОВИЯ ГЕН

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БЪЛГАРОМОХАМЕДАНСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ЗАГРАЖДЕН

(СЕМЕЙСТВО 25)

Представителите на семейство 25 определят етнически себе си като българомохамедани. Те са родом от с. Загражден, област Смолян. Мутация Arg594Thr в екзон 15 на спатаксиновия ген в хомозиготно състояние е установена при 2 сестри, произхождащи от семейство с кръвно родство между родителите, които са IV братовчеди. Двамата родителите са клинично здрави хетерозиготни носители на мутацията. Типът на установената мутация е сплайс-сайт и при нея се установява замяна в 594 позиция в спатаксиновия протеин на аминокиселината агринин с тирозин.

Родословно дърво на семейство 25



Фенотипните характеристики на семейство 25 са обобщени в таблица 46

Таблица 46

Фенотипни характеристики на семейство 25

Семейств №/ Пациент	Пол	Възраст/ Начална възраст на	Продъл жителност	Начални симптоми	Фенотипни характеристики	Тежест	Сетивност Повърхностна /Дълбока	MPT	SPRS	SARA	Степен на инвалидност
25-1	Ж	23/21	2	Стегнатост в ДК; Промяна в походката; Слабост и схващане на пръстите на ръцете	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Лека слабост в ДК; Поликинетични рефлексии; Изчерпващи се клонуси на стъпалата; Патологичен рефлекс на Бабински двустранно; Хиперрефлексия в ГК; Лека хипотрофия на тенара двустранно; Полиневритен синдром в 4-те крайника; Лека перонеална слабост двустранно; Дискоординационен синдром – лека динамична, статична и локомоторна атаксия. Скандирана дизартрия; Положителни рефлексии на орален автоматизъм; TP синдром; Когнитивен дефицит	Затруднено, с помощни средства	Смутена По дистален тип/ Съхранена	Хиперинтенсни фокуси двустранно субкортикално, перивентрикулярното бяло вещество, понса, мезенцефалона и малкия мозък; Атрофично променен корпус калозум; Лека хипотрофия на цервикалния миелон.	26/ 52	1 4 / 3 0	4
25-3	Ж	31/17	1 4	Стегнатост в ДК; Нестабилна походка	Болестно оживени СНР в ДК; Спастичност в ДК; Слабост в ДК; Неизчерпващ се клонус на стъпалата двустранно; Патологичен рефлекс на Бабински; Прогресиращо нарушение в походката; Хиперрефлексия в ГК; Дискоординационен синдром – лека динамична, статична и локомоторна атаксия Скандирана дизартрия;	Инвалидна количка	Съхранена / Съхранена	-	31/ 52	1 9 / 3 0	5

Пробандът в семейството е 23 годишна жена с начало на оплакванията от 21 годишна възраст, изяви с появата на стегнатост и болки в долни крайници и промяна в походката, съпътствани от слабост и схващания на пръстите на ръцете. Една година по-късно се появили нестабилност и залитане при ходене, променил се говорът, който станал насечен и малко по-трудно разбираем. Добавили се тазоворезервоарна императивност и частична ретенция. Във връзка с тези оплаквания първоначално е поставена диагноза „Множествена склероза“, която впоследствие е ревизирана. На 23-годишна възраст има изразени затруднения при самостоятелно ходене и необходимост от едностранна подкрепа от помощно средство. Неврологичното изследване при болната разкрива квадрипирамиден синдром с долна спастична парапареза, изявен със спастичност и слабост в долни крайници, хиперрефлексия в 4-те крайника, поликинетични рефлексии в долни крайници, изчерпващи се клонуси на стъпалата, патологични рефлексии от групите на Бабински и Росолимо, съхранени кожни коремни рефлексии; Дискоординационен синдром – лека динамична, статична и локомоторна атаксия и скандирана дизартрия; Полиневритен, предимно сензорен синдром в четирите крайника с възбудна (болка) сетивна симптоматика. Дискретна слабост на дорзалната флексия на стъпалата. Дълбоката сетивност е съхранена. Тазоворезервоарен синдром – императивност и частична ретенция на урината. Лека хипотрофия на тенара двустранно. Когнитивен дефицит. Степента на инвалидизация при болната е 4. Скалата на Ashworth определя тежестта на спастично повишен мускулен тонус в долни крайници като 3. Скалата за оценка на атаксията я оценява като 14/30

При болната са осъществени хематологични и биохимични изследвания, метаболитен скрининг на урина, общо ликворно изследване и ликворна електрофореза, които показват нормални резултати. Осъществена е ЕМГ, разкриваща нормална скорост на провеждане по двигателните влакна при леко забавена скорост на провеждане по сетивните влакна на изследваните нерви. Извършеното изследване на зрителни евокирани потенциали показва данни за двустранно смутена аферентация, но без интерокуларна или интерхемисфериална асиметрии. При изследването на мозъчностволовите евокирани потенциали се установяват дискретни смущения в аферентния поток на кръстосаните пътища на високо стволново ниво.

Пациентката е провеждала четирикратно през годините МРТ на главен мозък, заключението на последният, от които гласи: „Субарахноидни пространства и мозъчни цистерни – свободни, симетрични, значително разширени предимно по конвекситета. Вентрикулна система – симетрична и лекостепенно разширена. В T2 образите субтенториално се виждат хиперинтенсни фокуси в понс, мезенцефалон и малкомозъчните крачета. Супратенториални хиперинтенсни лезии двустранно перивентрикуларно. От сагиталните образи корпус калозум се вижда атрофично променен. Лека хипотрофия на цервикалния миелон”.

Невроофталмологичната консултация, включваща изследване на зрителна острота, кинетична изоптерна периметрия, окуломоторика и очни дъна не открива отклонения от нормата.

Невроотологичното изследване установява наличие на централен вестибуларен синдром при слух, съответстващ на възрастовите норми.

Невропсихологичното изследване разкрива данни за умерено когнитивно нарушение. Общ когнитивен статус: MMSE=24-25. Интелектуално функциониране - гранични стойности около 70.

Пациентката има 31 г. сестра, при която началото на оплакванията датира от 17 годишна възраст с изява стегнатост в долни крайници, залитане и нестабилност при

ходене. Три години по-късно пациентката се нуждае от подкрепата на помощно средство при ходене и има експлозивен, трудно разбираем говор. От 30-годишна възраст е на инвалиден стол. Неврологичният статус при нея установява наличието на: Квадрипирамиден синдром с долна спастична парапареза със спастичност и слабост в долни крайници, хиперрефлексия в четирите крайника, отслабени кожни коремни рефлексии, неизчерпващ се клонус на стъпалата, патологични рефлексии от групите на Бабински и Росолимо. Панцеребеларен синдром – изразени динамична, статична и локомоторна атаксия и скандирана дизартрия. Повърхностната и дълбока сетивност са съхранени. На 20-годишна възраст при болната е поставена диагноза „Болест на Фридрайх“, която впоследствие е ревизирана. Спастичността според скалата на Ashworth е 4 степен, а тежестта на инвалидизацията е степен 5. Изразеността на церебеларната симптоматика според SARA е 19/30.

### III.5.2 ОБОБЩЕНИ ДАННИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С МУТАЦИИ В ГЕНА, КОДИРАЩ СПАТАКСИН

Обобщено фенотипно представяне на пациентите с мутации в спатаксиновия ген е представено на таблица 47

Таблица 47 Обобщено фенотипно представяне на семейството с мутация в спатаксиновия ген

Брой пациенти; Мъже/Жени	2; 0/2
Средна възраст при началните симптоми (години)	19 (SD 2; граници 17-21)
Средна продължителност на заболяването (години)	8 (SD 6; граници 2-14)
Средна възраст, при която самостоятелното придвижване става невъзможно (години)	21 (SD 1.5; граници 20-23)
Фамилна история	100 %
Брой семейства; %	
Асимптомни пациенти	0%
Придвижване %	
Самостоятелно	0%
Затруднено, но без помощни средства	0%
Необходимост от използване на помощни средства	100% (2/2)
Спастично повишен мускулен тонус %	
Липсва	0%
Долни крайници	100% (2/2)
Горни крайници	0% (0/2)
Мускулна слабост	
Липсва	0% (0/2)
Долни крайници	100% (2/2)
Горни крайници	0% (0/2)
Сухожилни и надкостни рефлекс %	
Долни крайници	
Нормални	0% (0/2)
Оживени	100% (2/2)
Горни крайници	
Нормални	0% (0/2)
Оживени	100% (2/2)
Патологичен рефлекс на Бабински	
Липсва	0% (0/2)
Положителен	100% (2/2)
Клонус на стъпалото	100% (2/2)
Дистална хипотрофия на мускулите	50% (1/2)
Сетивни функции	
Повърхностна сетивност	
Съхранена	50% (1/2)
Смутена	50% (1/2)
Дълбока сетивност	
Съхранена	100% (2/2)
Смутена	0% (0/2)
Тазоворезервоарни смущения	
Липсват	50% (1/2)
Императивност	50% (1/2)
Електромиография	
Сетивна полиневропатия	1/2
Моторна полиневропатия	0/2
МРТ на главен мозък	
Клинично неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество	1/2
Хипоплазия на корпус калозум	1/2
Фронтална корова атрофия	1/2
МРТ на гръбнак	1/2
Атрофия на гръбначния мозък	

Засягане на черепномозъчни нерви	
Липсва	100% (2/2)
Налично	0% (0/2)
Скандирана дизартрия	
Липсва	0% (0/2)
Налична	100% (2/2)
Церебеларна атаксия	
Церебеларна атаксия	100%
Когнитивни смущения	
Липсват	50% (1/2)
Липсват	50% (1/2)

Представяме две пациентки, произхождащи от едно семейство с мутация в гена, кодиращ спатаксин. Средната възраст на началните симптоми е 19 години. Средната продължителност на заболяването е 8 години, а средната възраст, на която губят възможност за самостоятелно придвижване е 21 години като една от болните е на инвалиден стол след 13-годишна еволюция на заболяването. И при двете пациентки са налице основните характеристики на заболяването, проявени със спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии. Честите съпътстващи симптоми – пареза в долни крайници и хиперрефлексия в горни крайници се откриват и при двете пациентки. При едната от тях са налице и тазоворезервоарни прояви. Към рядко срещаните съпътстващи прояви се отнася дисталната мускулна хипотрофия, която се открива при една от пациентките. Двете пациентки имат добре изразен панцеребеларен синдром и скандирана дизартрия. Полиневритна симптоматика се установява при една от болните. Хипотрофия на корпус калозум и неспецифични лезии в бялото вещество на главния мозък, супра- и инфратенториално се откриват при една от болните. Фронтална корава атрофия е открита при една от изследваните пациентки, при която се установява и умерено изразено когнитивно нарушение.

На таблица 48 са представени сравнителните характеристики на семейството по отношение на интервала от време, след който пациентите достигат определена степен на инвалидизация.

Таблица 48 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването при семейство 25

Степен на инвалидизация	на	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1	(Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници)	0	
2.	(Умерено изразена спастичност при ходене)	0	
3.	(Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	0	
4.	(Ходене с помощни средства)	1	2 год
5.	(Инвалидна количка)	1	13 год.

Данните от таблицата демонстрират, че НСП 11 е бързо прогресираща и тежко инвалидираща форма на заболяването като при един пациент се явява необходимост от използване на помощни средства за придвижване само 2 години след клиничния дебют на заболяването, а другият пациент е на инвалидна количка след 13 годишна еволюция на болестта. Зависимостта на степента на инвалидизация, определена според 5-степенната скала, от продължителността на развитие на заболяването е представена на фигура 30

Фигура 30 Зависимост на степента на инвалидизация от продължителността на заболяването



През 2004 г. Casali описва 12 италиански семейства с НСП с хипоплазия на корпус калозум. Обобщените сравнителните характеристики на италианските и българското семейство са представени на таблица 49

Таблица 49 Сравнителни характеристики на италианските и българското семейство с мутация в спатаксиновия ген

Семейства	Италиански	Семейство 25
Брой семейства	12	1
Автомно-рецесивни	7	1
Спорадични	5	0
Неродствени семейства	10	1
Кръвно родствени семейства	2	0
Средна възраст на начална изява (години)	13 граници (4-20)	19 (17-21)
Средна продължителност на заболяването, изискваща упо треба на помощни средства	8.5 год.	7.5 год
<b>Клинични прояви, %</b>		
Спастичност в ДК	(18/18) 100%	(2/2) 100%
Хиперрефлексия в ДК	(18/18) 100%	(2/2) 100%
Хиперрефлексия в ГК	(5/18) 28%	(2/2) 100%
Рефлекс на Бабински	(18/18) 100%	(2/2) 100%

<i>Дистална хипотрофия на Мускулатурата (брой пациенти; %)</i>	(3/18) 17%	(1/2) 50%
<i>Лека до умерена ментална ретардация</i>	(18/18) 100%	(1/2) 50%
<i>Дизартричен говор</i>	(5/18) 28%	(2/2) 100%
<i>Хипоплазия на корпус калозум</i>	(18/18) 100%	(1/2) 50%
<i>Неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество</i>	(15/18) 83%	(1/2) 50%
<i>Фронтална корова атрофия</i>	(5/18) 28%	(1/2) 50%
<i>Полиневропатия (брой пациенти; %)</i>	(4/18) 33%	(1/2)

При част от италианските семейства също се открива кръвнородствена връзка между родителите, както е в българското семейство. В двете групи пациенти се откриват проявени при всички изследвани задължителните симптоми за НСП. Средната възраст на начало на заболяването в италианската кохорта болни е 13 години, докато в българското семейство е 19 години. При всички пациенти се наблюдават бързи темпове на влошаване на моторните симптоми със средна продължителност на заболяването, при която се явява нужда от употреба на помощни средства при италианските семейства 8.5 години и на средна възраст 20 години, а в българската фамилия – след 7.5 годишна еволюция и на средна възраст 21 години. В италианската група пациенти дизартрията се проявява като сравнително късен симптом в хода на болестта, за разлика от българските пациенти, при които дизартричния говор е налице след средно 2 годишна прогресия на заболяването. Хипоплазия на корпус калозум при италианските фамилии се открива при всички пациенти, докато при българското е налице при едната от болните. Неспецифичните лезии в бялото мозъчно вещество се откриват при 83% от засегнатите италианци и в 50% от българските пациенти. Влошаването на когнитивните функции обикновено следва моторните прояви, но са описани случаи, в които е възможна първа проява на болестта. Полиневропатни прояви със забавени скорости на провеждане се наблюдават при една от българските и при 4 от италианските пациенти.

Наред с описаните българско и италиански семейства през 2004 г. Winner съобщава за две засегнати сестри в голямо немско семейство. Началото на оплакванията им е през II декада от живота, започна след първоначално нормално развитие и се изразява в начални пирамидни симптоми в долни крайници, последвани от когнитивен спад. При двете е налице хипоплазия на корпус калозум, показваща прогресия във времето при последващите МРТ, неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество перивентрикулярно, фронтопариетална атрофия и разширяване на латералните вентрикули. ЕМГ данните показват присъствие на комбинирана – демиелинизираща и аксонална полиневропатия.

Сред описаните европейски семейства не са установени екстрапирамидни прояви и епилептични пристъпи, каквито са наблюдавани в японската популация.

От направеното дотук изложение могат да бъдат изведени следните заключения:

1. Болните с мутации в спатаксиновия ген имат първоначално нормално развитие
2. За НСП 11 формата на заболяването е характерно ранно начало – през I-II декада от живота
3. Типична е бърза прогресия с ранно достигане на висока степен на инвалидизация – 8-9 години след началото на заболяването
4. Наред с фамилните се откриват и спорадични случаи
5. При част от семействата се наблюдава кръвно родство
6. Не са описани асимптомни носители на мутация в гена, кодиращ спатаксин
7. Всички пациенти имат двустранно засягане на кортикоспиналните пътища с първоначални прояви в долни крайници, които остават по-тежко засегнати, въпреки че на по-късен етап се обхващат и ръцете
8. Тази форма на заболяването има комплициран характер като моторните прояви се съпътстват от когнитивни смущения, церебеларна атаксия и евентуално полиневропатия с елементи на сегментна демиелинизация и аксонална загуба, дистална хипотрофия на малките мускули на ръцете и краката, екстрапирамидни симптоми и епилептични пристъпи
9. Типичен е лек до умерен когнитивен спад, който следва в развитието си моторните симптоми, но може да бъде и първа изява на заболяването
10. Когнитивните смущения се свързват основно с постепенно разгръщащата се фронтална корова атрофия
11. Скандираната дизартрия може да е ранен симптом или да се яви на по-късен етап с прогресията на заболяването
12. Типична черта при невроизобразяването е хипоплазията на корпус калозум с прогресиращ във времето характер, неспецифични хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество и фронталната корова атрофия, явяваща се на по-късен етап
13. Част от болните имат хипотрофия на малките мускули на крайниците
14. Честотата на допълнителните симптоми като тазоворезервоарна дисфункция нараства с прогресията на болестта

### III.6 ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНИ СЕМЕЙСТВА С АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА, ДЪЛЖАЩА СЕ НА МУТАЦИИ В ПАРАПЛЕГИНОВИЯ ГЕН

От всички 140 семейства за мутация в параплегиновия ген са изследвани 40 фамилии и съответно произхождащите от тях 190 болни. От тези 40 фамилии с турски произход са 3 (12 изследвани индивида), с български произход са 8 (10 изследвани индивида), 1 е с българомохамедански (1 изследван индивид) и с ромски произход са 28 (167 изследвани индивида).

От изследваният контингент болни мутация в параплегиновия ген беше установена при 72 пациента, произхождащи от 7 семейства. Всички семейства са с ромски етнически произход. Мутации в параплегиновия ген не бяха установени при българските и турски фамилии. Особен интерес представлява фактът, че във всички случаи се касае за една и съща мутация в гена, кодиращ параплегин, а именно p.L78X. В хомозиготно състояние тя е открита при 19 пациенти, а в хетерозиготно при 53 представители на изследваните фамилии. Изненадващо и за самия изследователски екип бе, че мутацията бе установена при 48 представители на едно и също ромско семейство. При 11 болни тя е в хомозиготно представители, а 37 индивида са нейни хетерозиготни носители. По своя характер мутация p.L78X е безсмислена и се разполага в екзон 2 на параплегиновия ген. Описана е за първи път от Arnoldi през 2008 г.

Обобщени данни за хомозиготните носители на мутацията са представени на таблица 50

Таблица 50 Обобщени данни за хомозиготните носители на мутация p.L78X в параплегиновия ген

Семейство/ Пациент	Нуклеотидна замяна	Аминокиселин на замяна	Тип на мутацията	Локализация В гена	Тип на унаследяване	Етническа принадл ежност	Съобщение на за първи път
26-III.4	c.233T>A	p.L78X	Безсмислена	Екзон 2	АР	Ромска	Arnoldi и сътр., 2008
26-III.12							
26-IV.1							
26-IV.9							
26-IV.10							
26-IV.13							
26-IV.20							
26-IV.24							

---

26-  
V.11  
26-  
V.18  
26-  
V.20  
27-  
IV.3

28-  
II.1  
28-  
II.2

29-  
II.1

30-  
II.1  
30-  
II.2  
30-  
II.3

---

31-  
III.1

---

Мутация р.L78X в нашето изследване е открита при 72 представители на 7 ромски фамилии. В седемте семейства е налице фамилна история на заболяването. Сред хомозиготните пациенти 10 са от мъжки, а 9 са от женски пол. Средната възраст на началните симптоми е 37 години. Средната продължителност на заболяването е 10 години. Мутацията бе открита при 11 болни в хомозиготно състояние в голямо ромско семейство (26). В останалите по-малки семейства броят на хомозиготните носители е съответно: 1 (семейство 27), 2-ма (семейство 28), 1 (семейство 29), 3-ма (семейство 30) и 1 (семейство 31). В семейство 26 мутацията е установена в хетерозиготно състояние при 37 души. В 3 от обсъжданите по-малки родословия бяха верифицирани и хетерозиготни носители на мутацията, съответно: 8 в семейство 27, 4 в семейство 29 и 1 в семейство 31. В семейство 32 бяха открити 3 хетерозиготни носители, двама от които с категорична разгърната клинична картина. В последната фамилия е налице засягане на баща и дъщеря, което навежда на мисълта за възможен автозомно-доминантен модел на унаследяване.

За уточняване типът на унаследяване нашият екип реши да изследва максимално хомогенна в етнически и битов аспект популация пациенти, изложени на влиянието на приблизително еднакви фактори на средата. Пациентите бяха прегледани от две независими групи невролози. За засегнати бяха приемани индивидите, при които освен хиперрефлексия в долни крайници, бе налице поне един от следните симптоми и белези: спастично повишен мускулен тонус, слабост и патологични рефлексии. От всеки индивид бе събирана подробна медицинска анамнеза за началното психомоторно развитие, възраст при поява на първите двигателни симптоми, начална възраст на дебют на церебеларната симптоматика и прогресия на заболяването. За внимателно фенотипизиране бяха използвани Скалата за оценка на спастичната парапареза (Schule и сътр., 2006), Скалата за откриване и оценка на атаксията (Schmitz-Hübisch T и сътр., 2006) и 5-степенната скала за оценка на инвалидизацията (Fonknechten и сътр., 2000). С оглед по-

детайлна преценка на моторните прояви при хомозиготите и хетерозиготните носители бе използвана и 5-степенна скала за оценяване на пирамидните функции. Предвид фактът, че тази форма на НСП се характеризира с ангажиране на митохондриалните функции бяха оценявани и допълнителни фактори на средата, влияещи върху оксидативния стрес като тютюнопушене.

Основните опорни пунктове на клиничната диагностика на пациентите преди насочването им към молекулярногенетично изследване бяха:

1. Ранно начало на оплакванията
2. Чист или комплициран с церебеларна атаксия, полиневропатни прояви, оптично ангажиране или единствено с наличието на церебеларна атрофия, неспецифични лезии в бялото вещество на главния мозък или спинална атрофия фенотип
3. Тип на унаследяване
4. Избор на хомогенна в етнически и битов аспект популация пациенти

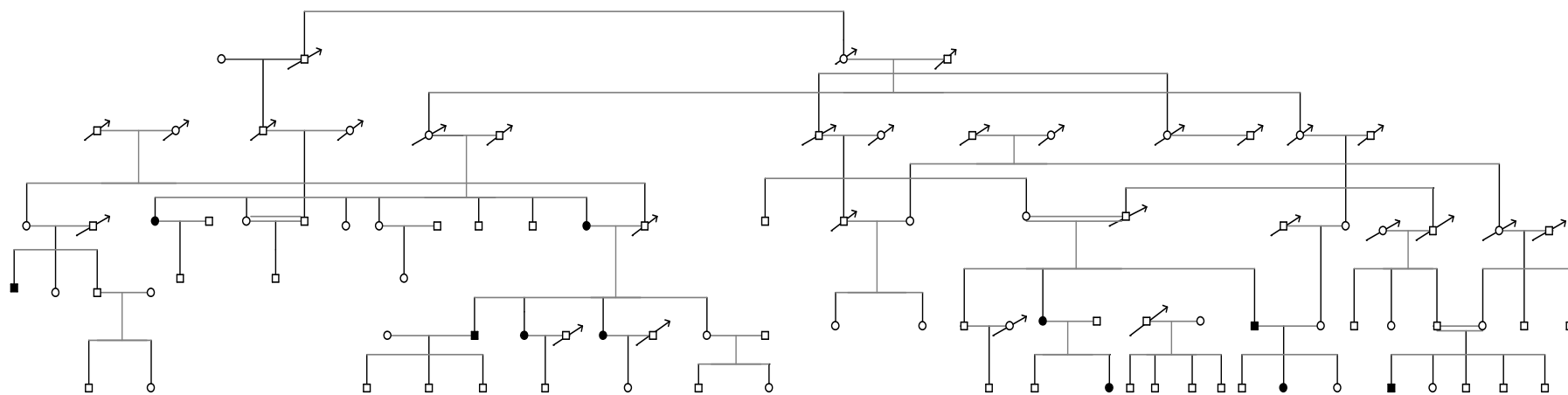
### III.6.1 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИИ В ПАРАПЛЕГИНОВИЯ ГЕН

#### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БАНСКО

##### (СЕМЕЙСТВО 26)

Семейство 26 е с ромски етнически произход и в него се откриват кръвнородствени бракове. Представителите на отделните клонове на фамилията понастоящем живеят в гр. Банско, гр. Разлог, гр. Белица, гр. Якоруда и гр. Елешница. Известни са ни следните родствени бракове: един във II-то поколение между втори братовчеди, два в III-то поколение между втори братовчеди и един в IV-то поколение между III братовчеди. Във фамилията са налице засегнати индивиди в поне 4 поколения. Мутацията p.L78X се открива при 48 негови представители. При 11 болни тя е в хомозиготно състояние, а 37 индивида са нейни хетерозиготни носители. От групата на хомозиготни пациенти 7 са жени, а 4 са мъже. Сред тях се открива изразена клинична хетерогенност предвид това, че от една страна се наблюдават индивиди само с леки белези на пирамидно засягане като хиперрефлексия и клонуси в долни крайници, а от друга индивиди с чиста или комплицирана фенотипна изява.

Родословно дърво на семейство 26



В обобщен вид фенотипните характеристики на хомозиготните носители в семейството са представени на таблица 51.

Таблица 51 Фенотипни характеристики на хомозиготните носители на мутация p.L78X в параплегиновия ген

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване																	
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции							SPRS		SARA			Допълнителни характеристики					
				Хиперрефлексия	ГК/ДК	Поликинетични рефлексии	Клонуси/Патологични рефлексии	Сластичност	Долна парализация	Пирамидна оценка	SPRS оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми	Тежест	MRI	Тютюнопушане	
26-III.4	Ж	47/39	Стегнатост в ДК	-/+	-	-	-/+	+	+	5/5	15/52	-/-	-	-	0/30	-	-	Самостоятелна походка	-	+	
26-III.12	Ж	67/52	Стегнатост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+	5/5	34/52	+/-	-	-	2/30	-	-	Придвижване с помощно средство	-	-	
26-IV.1	М	55/46	Стегнатост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+/-	5/5	26/52	-/-	-	-	0/30	Нормално	-	Самостоятелна походка	Лека спинална атрофия	+	
26-IV.9	М	46/38	Слабост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+	5/5	22/52	-/+	+	-	9/30	Нормално MMSE=25	-	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия; Неспецифични лезии в бялото моз. вещество	+	
26-IV.10	Ж	48/46	Стегнатост в ДК	-/+	-	-	-/+	+	-	4/5	10/52	-/-	-	-	0/30	-	-	Самостоятелна походка	-	-	
26-IV.13	Ж	50/50	Без оплаквания	-/+	-	-	-/+	+/-	-	4/5	5/52	-/-	-	-	0/30	-	-	Самостоятелна походка	-	-	
26-IV.20	Ж	49/41	Стегнатост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+/-	5/5	16/52	-/-	-	-	0/30	Нормално MMSE=28	-	Самостоятелна походка	Нормален	+	
26-IV.24	М	53/43	Стегнатост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+/-	5/5	21/52	-/-	-	-	0/30	Нормално MMSE=26 Конструктивна апраксия	-	Самостоятелна походка	Нормален	+	
26-V.11	Ж	28/28	Без оплаквания	-/+	+	+	+/-	-	-	2/5	0/52	-/-	-	-	0/30	Нормално	-	Самостоятелна походка	-	-	
26-V.18	Ж	31/31	Без оплаквания	+/+	+	+	-/+	-	-	3/5	1/52	-/-	-	-	0/30	Нормално	-	Самостоятелна походка	-	+	
26-V.20	М	36/17	Слабост в ДК	+/+	+	+	+/+	+	+/-	5/5	16/52	+/+	+	+	9/30	Нормално MMSE=27	-	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия	+	

В обобщен вид фенотипните прояви при хетерозиготните носители на мутацията в семейството са представени на таблица 52  
Таблица 52 Фенотипни характеристики на хетерозиготните носители на мутация р.L78X в параплегиновия ген

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване									
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции							Допълнителни характеристики		
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлексии	Клонуси/Патологични рефлексии	Сластичност	Долна парапареза	Пирамидна оценка	Тежест	Тютюнопушене	Допълнителни симптоми и коморбидност	
26-III.2	Ж	76/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	Диабетна полиневропатия	
26-III.5	Ж	62/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	
26-III.8	М	52/41	Слабост в ДК	+/+	+	-/+	-	-	3/5	Самостоятелна походка	-	Фрактура на дясна бедрена кост	
26-III.9	Ж	57/57	Без оплаквания	+/+	+	+/-	-	-	3/5	Самостоятелна походка	-	Артериална хипертония	
26-III.13	М	75/69	Нестабилна походка	+/+ L>R	+	-/-	-	-	2/5	Походка с помощни средства	-	Артериална хипертония; МСБ	
26-III.16	Ж	78/	Нестабилна походка	-/+	+	-/+	-	-	3/5	Походка с помощни средства	-	Артериална хипертония; ИБС	
26-IV.2	Ж	47/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	
26-IV.3	М	57/54	Слабост и болка в ДК	-/-	-	-/+	-	-	3/5	Походка с помощни средства	-	Артериална хипертония; Гломерулонефрит	
26-IV.6	Ж	29/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	

26-IV.7	М	34/-	Без оплаквания	+/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	-	-
26-IV.14	Ж	44/-	Без оплаквания	-/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	-	-
26-IV.16	Ж	50/-	Без оплаквания	+/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	Артериална хипертония; ИБС
26-IV.19	М	50/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	Токсична полиневропатия
26-V.21	М	57/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-
26-IV.25	Ж	48/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
26-IV.27	Ж	59/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
26-IV.28	М	55/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	Артериална хипертония
26-IV.29	Ж	55/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
26-IV.31	М	54/50	Слабост в ДК	-/+	+	+/-	-	+/_	3/5	Самостоятелна походка	+	Съмнение за миелопатия
26-V.1	М	29/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-
26-V.3	М	29/-	Без оплаквания	+/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	-	-
26-V.4	М	25/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
26-V.5	М	24/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-
26-V.6	М	25/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-

26-V.7	Ж	28/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.9	Ж	24/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.10	М	28/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	
26-V.12	М	30/-	Без оплаквания	-/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.13	М	27/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.14	М	31/-	Без оплаквания	+/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.15	М	33/-	Без оплаквания	+/+	+	-/-	-	-	2/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.16	М	30/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-	Болест Бехтерева на
26-V.17	М	27/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.19	Ж	28/24	Болезнени мускулни спазми в ДК	+/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	+	-	
26-V.21	Ж	28/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	
26-V.22	М	34/-	Без оплаквания	-/+	-	-/-	-	-	1/5	Самостоятелна походка	-	-	
26-V.23	М	25/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	

Пробандът в семейството пациент 26-IV.20 е 49 годишна жена с начало на оплаквания от стегнатост в долни крайници на възраст 41 години. Една година по-късно към тях се добавят тазоворезервоарна императивност и частична инконтиненция. Неврологичното изследване разкрива хиперрефлексия, спастичност, изчерпващи се клонуси на стъпалата и патологичен рефлекс на Бабински в долни крайници. От често срещаните съпътстващи симптоми са налице хиперрефлексия в горни крайници и тазоворезервоарни смущения. Спастичността в долни крайници съответства на степен 3 по скалата на Ashworth. Степента на инвалидизация по 5 степенната скала е 3.

При нея са проведени хематологични изследвания и ликворно изследване в нормални граници. Зрителните евокирани потенциали демонстрират смутена зрителна аферентация, а слуховите мозъчностволови потенциали са в широки граници на нормата. ЕМГ разкрива наличието на леки преднокоренчеви лумбосакрални промени, а МРТ на главен мозък е нормален. МРТ на цервикален гръбнак открива дегенеративни промени на прешлените, без ангажиране на миелона. Нейният съпруг 26-IV.21 на възраст 57 години е асимптомен носител на мутацията. Семейството има 2 деца – дъщеря (26-V.11) на 28 години и син (26-V.12) на 30 години. Дъщерята е хомозиготен носител на мутацията, при който липсват оплаквания, а неврологичното изследване установява хиперрефлексия и поликинетични рефлексии в долни крайници. Синът е хетерозиготен носител на мутацията, при който липсват оплаквания и се установява хиперрефлексия в долни крайници.

Пациентка 26-IV.20 има трима братя, като родителите на посочените 4-ма пациенти са втори братовчеди. За дядо им по майчина линия е известно, че имал трудности при ходене, но пациентът не е изследван клинично и генетично. Майка им има 4-ма братя и една сестра. От тях бе възможно провеждането на клинично и генетично изследване само при 1 индивид (26-III.13), който е на 75 години и от 69 годишна възраст има нестабилна походка, изискваща употреба на помощно средство при съпътстваща мозъчносъдова болест. Той е носител на мутацията в хетерозиготно състояние.

За единият брат е известно, че е имал променена походка и трудности при придвижването, но е починал и не е изследван клинично и генетично. Той има 3-ма сина (26-V.14, 26-V.15, 26-V.16). Всички те са хетерозиготни носители на мутацията, съответно на 31, 33 и 30 години. И тримата братя нямат субективни оплаквания, а неврологичното изследване при двама от тях 26-V.14 и 26-V.15 открива хиперрефлексия в четирите крайника, докато при 26-V.16 са налице единствено по-оживени коленни рефлексии.

Останалите двама братя са пациенти 26-IV.19 и 26-IV.24. Пациент 26-IV.24 е 50 годишен мъж, асимптомен хетерозиготен носител на мутацията. Той има 3 деца – две момичета и едно момче. Синът е 28 годишен и също е клинично асимптомен хетерозиготен носител на мутацията. Двете дъщери не са носители на мутантния алел.

Пациент 26-IV.19 е 53 годишен мъж, при който мутация p.L78X се открива в хомозиготно състояние. Първите прояви на заболяването при него датират от 43 годишна възраст и се изразяват в стегнатост в долни крайници и нестабилност при ходене. Степента на инвалидизация е 3, а повишеният мускулен тонус се оценява като 3 степен по скалата за спастичност. При него са проведени хематологично и ликворно изследвания с нормални граници на показателите. ЕМГ разкрива единствено преднокоренчеви лумбосакрални промени. Мозъчностволовите слухови евокирани потенциали са в широки граници на нормата, а зрителните

евокирани потенциали показват грубо смутена аферентация при периферна стимулация на ретината и независимо от стимулираното око. Невроофтالمологичното изследване разкрива двустранна вродена катаракта, а проведената OCT разкрива абнормни находки във всички програми (RNFL, GCC, ONH), съответстващи на загуба на аксони и атрофия на ганглийни клетки. МРТ на главен мозък е с нормална находка. Отоневрологичният преглед долавя лека централна вестибуларна симптоматика като слухът е запазен. Невропсихологичното изследване открива данни за конструктивна апраксия, а MMSE=26.

Съпругата на разглеждания пациент 26-IV.25 е 48 годишна жена, която е асимптомен хетерозиготен носител на мутацията. Между нея и съпругът ѝ е налице кръвнородствена връзка като нейната баба по бащина линия е сестра на дядото на съпруга ѝ, за който беше споменато, че е имал промяна в походката. От брака си те има 3 деца – две дъщери (26-V.18 и 26-V.19) и един син (26-V.17). При пациентка 26-V.18 мутацията се открива в хомозиготно състояние. Тя е жена на 31 г., при която липсват субективни оплаквания, но неврологичното изследване установява хиперрефлексия, изчерпващи се клонуси и патологични рефлексии в долни крайници. Хиперрефлексия се открива и в горни крайници. Степента на инвалидизация е 1, а скалата на Ashworth я причислява към 1 степен. Нейната сестра 26-V.19 е на 28 г. и е хетерозиготен носител на мутацията. При първоначалния преглед съобщава за болезнени мускулни спазми в долни крайници и чувство за известна стегнатост в тях. Неврологичното изследване при нея установи оживени СНР в долни крайници, с разширени рефлексогенни зони. Техният брат (26-V.17) е 27 годишен, клинично асимптомен мъж, при който генетичното изследване показва носителство на хетерозиготна мутация.

Пациент 26-V.17 е женен за своя II братовчедка (26-V.9), която е на 24 години и е асимптомен хетерозиготен носител на същата мутация. Последната има брат на 25 години, който е клинично и генетично здрав. Тяхната майка (26-IV.14) е на 44 години и при нея молекулярно-генетичния анализ също установява мутацията в хетерозиготно състояние. Неврологичният преглед при нея открива хиперрефлексия в долни крайници, без други отклонения от нормата. Последната пациентка има 2 сестри (26-IV.13 и 26-IV.10) и 1 брат (26-IV.9) като и тримата пациенти носят мутацията в хомозиготно състояние.

Тяхната майка (26-III.12) е хомозиготен носител на мутацията, а баща им е починал и не е изследван. Майката е 67 годишна жена с 15 годишна давност на оплаквания от стегнатост и слабост в долни крайници. Неврологичното изследване установява наличието на ясно пирамидно засягане със спастичност, слабост, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. От съпътстващите симптоми е налице хиперрефлексия в горни крайници. Спастичността в долни крайници съответства на 3 степен по скалата на Ashworth. Скалата за оценка на инвалидизацията я причислява към 3 степен. Установяват се и съвсем леки прояви на статична и локомоторна атаксия, датиращи от около 5 години.

При пациентка 26-IV.13, която е на 50 години и няма субективни оплаквания, неврологичното изследване открива хиперрефлексия, лека спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. Тежестта на инвалидизацията при нея е 1, а скалата за спастичност я определя като 2 степен. Тя има три дъщери и двама сина като бе възможно изследване при само една от дъщерите ѝ (26-V.), която е 28 годишна и при нея мутацията бе верифицирана в хетерозиготно състояние.

Пациентка 26-IV.10 е на 48 г. и има две годишна давност на оплаквания от слабост и стегнатост в долни крайници при съхранено самостоятелно придвижване. Неврологичният преглед при нея разкрива хиперрефлексия, поликинетични рефлексии и екстезорни плантарни отговори в долни крайници. При нея е налице 3 степен на засягане според скалата за оценка на инвалидизацията. Спастичността в долни крайници се определя като 3 степен по скалата на Ashworth. Болната има 2 сина, само единият от които даде съгласие да бъде изследван (26-V.6). Генетичното изследване при него верифицира хетерозиготно носителство на мутацията, а клиничният преглед отхвърли наличие на неврологично засягане.

Пациент 26-IV.9 е 46 годишен мъж с оплаквания, датиращи от 8 години и изразяващи се в постепенно прогресиращи стегнатост и слабост в долни крайници и нестабилна походка. Неврологичното изследване при него открива наред с добре разгърнатия синдром на пирамидно ангажиране в долни крайници със спастичност, слабост, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници и ясно маркиран церебеларен синдром с нео- и палеоцеребеларни белези. Скалата на Ashworth и скалата за оценка на инвалидизацията го причисляват към 3 степен. Пациентът е неколнократно проследяван през годините. Проведени са хематологични и ликворно изследване с нормален резултат. ЕМГ демонстрира единствено преднокоренчево засягане. Евокираните потенциали – зрителни и слухови са в широки граници на нормата за възрастта. Образни изследвания на главен мозък са провеждани двукратно през годините. При дебюта на заболяването е налице МРТ образ с нормална находка. Осъщественият 8 години по-късно МРТ разкрива наличието на церебеларна атрофия и неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество супратенториално, което говори за еволюция на МР находки в хода на болестта. Невроофтالمологичното изследване не открива абнормности, също както и проведената оптична кохерентна томография. Болният има 3-ма сина (26-V.4, 26-V.3, 26-V.5), при които генетичният анализ установи хетерозиготно носителство на мутацията. Тримата пациенти са без субективни оплаквания и с нормален неврологичен статус с изключение на хиперрефлексия в четирите крайника при болен 26-V.3.

Споменато бе, че при бащата на четиримата пациенти не бе възможно осъществяването на изследвания, но той има сестра (26-III.2), която е 76-годишен хетерозиготен носител на мутацията, няма субективни оплаквания, неврологичното изследване показва хипорефлексия в долни крайници и жената е със съхранено самостоятелно придвижване. Тя има 2-ма сина (26-IV.1, 26-IV.3) и една дъщеря (26-IV.2). Индивиди 26-IV.3 и 26-IV.2 са хетерозиготни носители на мутацията, като първият от тях има норморефлексия в долни крайници и патологичен рефлекс на Бабински при съпътстващи АХ и МСБ като придвижването му е затруднено, с едно помощно средство, а сестра му 26-IV.2 е без оплаквания и отклонения от неврологичния статус жена, при която самостоятелното придвижване е съхранено. Пациент 26-IV.3 има две деца – момче и момиче. Синът е асимптоматичен и клинично незасегнат хетерозиготен носител (26-V.1) на 28 години, а дъщерята е изследвана генетично, и не е носител на мутацията и е клинично здрава.

Пациент 26-IV.1 е 55 г. мъж с начало на оплаквания от стегнатост и болезнени мускулни спазми в долни крайници на 46 годишна възраст. Придвижването при него е затруднено, но без да употребява помощни средства. Неврологичното изследване установява наличието на хиперрефлексия, спастичност, лека слабост и патологични рефлексии в долни крайници.

Спастичността в долни крайници е с 3 степен на изразеност. В горни крайници също се установява хиперрефлексия. Друг наличен често срещан симптом е тазоворезервоарната императивност. Когнитивните функции са съхранени. Тежестта на инвалидизацията при болния се определя като 3 степен. Пациентът е неколккратно проследяван през годините и са проведени редица изследвания. Хематологичните и биохимични изследвания и ликворното изследване не установяват отклонения от нормите. ЕМГ разкрива преднокоренчеви увреди. Зрителните евокирани потенциали са двустранно смутени, по-изразено при фокална стимулация на ляво око. Мозъчностволовите слухови потенциали са с двустранно смутена на високо стволково ниво слухова аферентация независимо от стимулираното ухо. Соматосензорните предизвикани потенциали показват леко забавена соматосензорна аферентация на шийно ниво. При болния са провеждани двукратни МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак през годините. Първото невроизобразяване е направено 3 години след дебюта на оплакванията и образът на мозъчния паренхим е нормален. По отношение на шийния гръбнак се откриват дегенеративни ставни и дискови промени. Следващото образно изследване е осъществено 7 години след появата на първите симптоми. МРТ на главен мозък отново е нормален, а на цервикален гръбнак наред с дегенеративни промени демонстрира и леко редуциран напречник на шийния миелон. Тук е налице еволюция на МР находка с прогресията на заболяването. Невроофтальмологичното изследване е нормално. Проведена е и оптична кохерентна томография без патологични находки.

Пациентка 26-III.12, която вече бе разгледана има 4 сестри (26-III.4, 26-III.5, 26-III.6, 26-III.9) и 2-ма братя (26-III.8, 26-III.3). От тях при индивиди 26-III.3 и 26-III.6 не се открива мутация р.L78X. Пациентка 26-III.6 обаче има дъщеря на 29 години, която е клинично асимптоматен хетерозиготен носител на мутацията. Хетерозиготи са 26-III.5, 26-III.9 и 26-III.8 като при 26-III.8 и 26-III.9 са оживени рефлексии в 4-те крайника, без други белези на пирамидна увреда, а 26-III.5 е с нормален неврологичен статус. Последните трима пациенти са без субективни оплаквания. Пациентка 26-III.9 има син, който е хетерозиготен носител и неврологичното изследване при него открива оживени в 4-те крайника рефлексии, без пациентът да има субективни оплаквания и при съхранено самостоятелно придвижване. Пациентка 26-III.4 е хомозиготен носител на мутацията. Тя е 47 годишна и началото на оплакванията ѝ датира от 8 години с изява стегнатост в долни крайници. Неврологичното изследване установява хиперрефлексия, спастичност, слабост и патологични рефлексии в долни крайници. Повишеният мускулен тонус в долни крайници съответства на 3 степен. При болната липсват церебеларни и когнитивни смущения. Тежестта на инвалидизацията се определя като 3 степен.

Връщайки се към пробанда в семейството 26-IV.20 и нейните родители-втори братовчеди е ред да очертаем характеристиките на представителите на семейството, които са роднини на нейния баща. Той има брат, който е починал и не е изследван, но който има 2 дъщери и 4 синове. Едната, от дъщерите не е изследвана, а другата (26-IV.27) е хетерозиготен носител, клинично асимптоматен и без оплаквания. Един от синовете е клинично здрав и генетичното изследване не установява мутация, вторият е починал и не е изследван.

Третият син (26-IV.28) е хетерозиготен носител на мутацията с отслабени рефлексии в долни крайници и оплаквания от по-бърза уморяемост при продължително ходене. Той е женен за своята III братовчедка (26-IV.29), също хетерозиготен носител на мутацията, клинично асимптоматна и без оплаквания.

Последната пациентка има брат (26-IV.31), хетерозиготен носител на мутацията. Той е на 54 г. и от 4 години има оплаквания от слабост в долни крайници. Неврологичното изследване открива оживени рефлексии в долни крайници и патологичен рефлекс на Бабински, асиметрично проявен като при пациента са налице тежки дегенеративни промени на торакални гръбнак и торакален гибус, с оглед на което би могла да се обсъжда миелопатна причина за пирамидните белези в долни крайници.

От кръвнородствения брак между представители на семейството 26-IV.28 и 26-IV.29 се раждат 5 деца – един здрав син, двама сина хетерозиготни носители на мутацията (26-V.23 и 26-V.22), без оплаквания като при единият се установяват оживени СНР в долни крайници, една дъщеря (26-V.21), която също е хетерозиготен носител с напълно нормален неврологичен статус и син (26-V.20) – хомозиготен носител на мутацията. Последният пациентът е многократно проследяван през годините. Първите прояви на заболяването при него датират от 17-годишна възраст с изява стегнатост в долни крайници, нестабилност при ходене, замъглено и неясно зрение с ляво око. Тогава при него е поставена диагноза „Множествена склероза“. Две години по-късно се добавят тазоворезервоарна императивност и неясен говор. Подробното неврологично изследване показва наличие на спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии. От честите съпътстващи симптоми са налице хиперрефлексия в горни крайници, лека слабост в долни крайници и тазоворезервоарна императивност. Налице е добре разгърнат панцеребеларен синдром с динамична, статична и локомоторна атаксия и скандирана дизартрия. Церебеларната симптоматика започва 2 години след дебюта на моторните симптоми и показва прогресия във времето. А на следващата година диагнозата е ревизирана. Той се придвижва самостоятелно, което го причислява като 3 степен при оценка степента на инвалидизация. Също на 3 степен съответства и тежестта на спастичност в долни крайници. При болния са провеждани хематологични и биохимични изследвания без отклонения от нормите. Двукратно е провеждано ликворно изследване, като и двата пъти общото изследване на ликвор е било нормално. При първата пункция електрофорезата е демонстрирала горногранични гама-глобулини, а при втората е била нормална. ЕМГ и ЕМГ не откриват данни за неврогенна или миогенна увреда. Евокираните потенциали – зрителни и мозъчностволови слухови двукратно са в нормални за възрастта граници. ЕхоКГ изследване е нормално. Първото от невроофтالمологичните изследвания демонстрира наличието на ретробулбарен неврит, а следващите две установяват лека темпорална бледавоост на папилата вляво като израз на преболедуван неврит на зрителния нерв. Проведената оптична кохерентна томография е с нормални показатели на изследваните параметри във всички програми. Невропсихологичното изследване не открива данни за когнитивни смущения. При болния трикратно са провеждани МРТ на главен мозък. Първото невроизобразяване при дебюта на оплакванията демонстрира хиперинтенсна зона по хода на зрителния нерв с интраорбитална локализация. Осъщественият на следващата година МРТ е с нормална находка. Проведен е и трети МРТ 19 години след появата на първите симптоми, който разкрива умерено изразена малкомозъчна атрофия, главно за сметка на вермиса. Посочените данни убедително говорят за прогресия на МР находки с еволюцията на заболяването.

### III.6.2 ОБОБЩЕНИ ДАННИ ЗА СЕМЕЙСТВО 26

Разпределението по пол на носителите на хомозиготна мутация във фамилията е 7 жени и 4 мъже. Средната възраст на началото на заболяването при хомозиготните носители на мутация p.L78X е 39 г. (SD 9.89, граници 17-50 г.). Средната продължителност на заболяването е 7.45 г. (SD 5.67, граници 1-19 г.). При 3 болни от тази група е налице церебеларна симптоматика. Средната възраст на поява на церебеларните симптоми е 37.66 г. (SD 16.35, граници 17-57 г.). Средната продължителност на присъствие на церебеларната симптоматика при тези болни е 12 г. (SD 5.09, граници 2-19 г.). Посочените данни са показани на следващата таблица

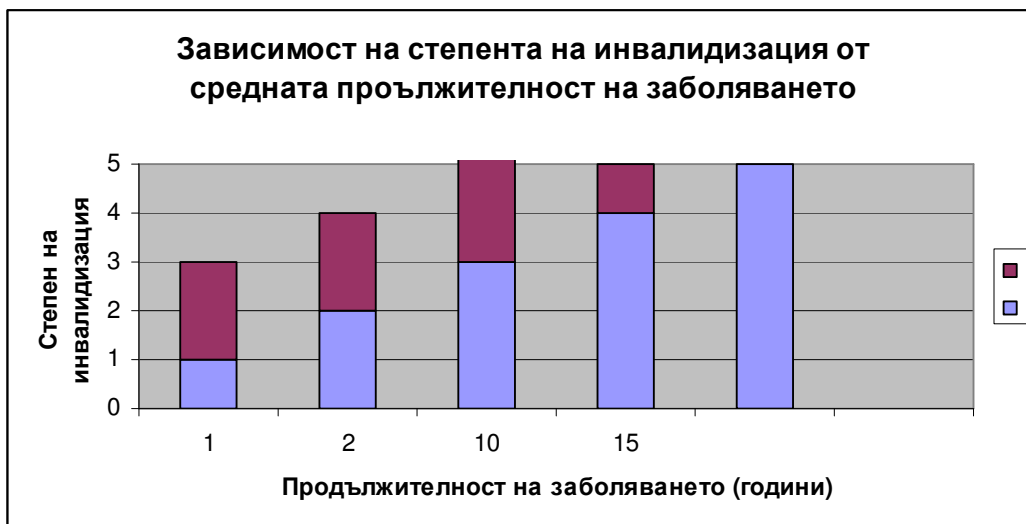
Таблица 53 Обобщени данни за хомозиготните носители на мутация pL78X в семейство 26

<i>Мъже/Жени с хомозиготна мутация</i>	4/7
<i>Възраст при началните симптоми (години)</i>	39 (SD 9.89, граници 17-50)
<i>Средна продължителност на заболяването (години)</i>	7.45 ( SD 5.67, граници 1-19)
<i>Средна възраст на поява на церебеларните симптоми</i>	37.66 (SD 16.35, граници 17-57)
<i>Средна продължителност на церебеларните симптоми</i>	12 (SD 5.09, граници 2-19)

На следващите няколко таблици са представени зависимостите между средната продължителност на заболяването от една страна и степента на инвалидизация, степента на пирамидно засягане, Скалата за оценка на спастичната парепареза, Скалата за откриване и оценка на атаксията и тютюнопушенето

Таблица 54 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването при семейство 26

Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. (Липсва спастичност или много спастичност в долни крайници)	2	1 год.
2. (Умерено изразена спастичност при ходене)	2	1 год.
3. (Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене)	6	10.3 год
4. (Ходене с помощни средства)	1	15 год
5. (Инвалидна количка)	0	



Фигура 31 Зависимост на степента на инвалидизация от средната продължителност на заболяването при семейство 26

На таблица 54 и фигура 31 са представени зависимостите между степента на инвалидизация и прогресията на заболяването. От тях става ясно, че степента на инвалидизацията показва пряка зависимост и нараства с продължителността на заболяването като след средна продължителност на заболяването 10.3 години болшинството пациенти имат трудности при самостоятелното придвижване, но все още не се е явила необходимост от използване на помощни средства, а след средно 15 годишна еволюция на болестта се явява необходимост от подпомагане при ходене.

Таблица 55 Зависимост на степента на пирамидно засягане от средната продължителност на заболяването при семейство 26

Степен на пирамидно засягане	на	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
0. (Нормални рефлексии)		0	-
1. (Хиперрефлексия с разширени рефлексогенни зони)		0	-
2. (Поликинетични рефлексии)		1	1 год
3. (Клонуси и/или поява на патологични рефлексии)		1	1 год
4. (Спастицитет в долни крайници количка)		1	1 год.
5. (Долна спастична парализация)		8	9..9 год.

От таблица 55 е видно, че степента на пирамидно ангажиране нарастват с продължителността на заболяването и че след средна продължителност на

болестта 9.9 години пациентите имат изразено пирамидно засягане с данни за спастична парапареза в долни крайници.

На таблица 56 са демонстрирани взаимоотношенията между оценката според Скалата за оценка на спастичната парапареза и средната продължителност на болестта.

Таблица 56 Зависимост на оценката по Скалата за спастична парапареза от средната продължителност на заболяването при семейство 26

SPRS оценка	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. SPRS оценка (0-10)	4	1.3 год.
2. SPRS оценка (11-20)	3	9.6 год.
3. SPRS оценка (21-30)	3	9.0 год.
4. SPRS оценка (31-40)	1	15 год.
5. SPRS оценка (41-52)	0	-

Таблица 56 показва, че като цяло с прогресията на заболяването е налице нарастване на оценката според Скалата за оценка на спастичната парапареза. Разглежданият брой пациенти е твърде малък, за да се правят категорични обобщения, но прави впечатление, че при по-високите степени на инвалидизация, пациентите с начало за заболяването преди 35 години демонстрират сравнително по-бавна прогресия на инвалидизиране, отчетено според Скалата за оценка на спастичната парапареза в сравнение с тези, които има по-късен дебют на заболяването. Това наблюдение може да бъде представено на следната таблица

Таблица 57 Зависимост на оценката по Скалата за спастична парапареза от типа на заболяването при семейство 26

SPRS оценка	Брой пациенти с начало преди 35 г.	Средна възраст на началните симптоми	Брой пациенти с начало след 35 г.	Средна възраст на началните симптоми
SPRS оценка (11-20)	1	17 г. възраст	2	40
SPRS оценка (21-30)	0		4	42.3
SPRS оценка (31-40)	0		4	52

Таблица 58 разкрива взаимоотношенията на оценката според Скалата за откриване и оценка на атаксията и средната продължителност на болестта.

Таблица 58 Зависимост на оценката по Скалата за откриване на атаксия от средната продължителност на заболяването

SARA оценка	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването
1. SARA оценка (0-10)	3	12 год.
2. SARA оценка (11-20)	0	-
3. SARA оценка (21-30)	0	-

Таблица 58 показва, че като цяло церебеларната симптоматика при хомозиготните представители на това семейство не е тежка. Тя се открива само сред 3-ма болни и след средна 12 годишна еволюция на малкомозъчните прояви тежестта им остава в рамките на оценка 0-10/30.

Една от целите на нашето изследване при тази група болни бе оценка на влиянието на фактори на средата като тютюнопушенето като причинител на оксидативен стрес върху механизмите на разгръщане на заболяването, в чиято основа лежат нарушени митохондриални функции.

На таблица 59 са демонстрирани взаимоотношенията между продължителността на тютюнопушенето, броя изпушвани цигари дневно, продължителността на заболяването и степените на инвалидизация, определени според скалите за оценка на спастичната парепареза, за откриване и оценка на атаксията и скалата за пирамидно засягане

Таблица 59 Зависимост на степените на инвалидизация според скалите за оценка на спастичната парепареза, за откриване и оценка на атаксията и скалата за пирамидно засягане от продължителността на тютюнопушенето

Тютюнопушене/ Брой цигари дневно	Продължителност на тютюнопушенето	Пациенти	Продължителност на заболяването	SPRS	SARA	Степен на пирамидно засягане
1. до 5 цигари	Средно 29 г	2	Средно 14.5	Средно 18/52 (16-21/52)		5/5
	20 г	26-V.20	19	16/52	9/30	5/5
	39 г.	26-IV.24	10	21/52	-	5/5
2.(6-10)	Средно 20 г.	1	1	Средно 5/52	-	5/5
	20 г.	26-IV.13	1	5/52	-	5/5
3. (11-20)	Средно 26.7 г	5	Средно 6.5	Средно 16/52 (1-26/52)		3-5/5
	17	26-V.18	1	1/52	-	3/5
	30	26-IV.9	8	22/52	9/30	5/5
	24	26-IV.20	8	16/52	-	5/5
	36	26-IV.1	9	26/52	-	5/5
4. (над 20)		0				

Таблицата показва, че 8 от хомозиготните пациенти са пушачи. Изводите, които могат да се направят от тази таблица са: 1.Тютюнопушенето не се отразява

съществено върху наличието или липсата на церебеларна симптоматика и върху степента на пирамидна засягане; 2. При приблизително една и съща продължителност на тютюнопушенето в групите, употребяващи до 5 цигари дневно и от 11 до 20 цигари дневно не съществуват съществени различия по отношение на степента на инвалидизация, определена с оценката по SPRS и 5-степенната скала за пирамидно ангажиране.

В групата на хетерозиготните носители прави впечатление, че 17 от пациентите имат леки пирамидни белези като хиперрефлексия в 4-те крайника или само в долни крайници, а при някои се установява и патологичен рефлекс на Бабински. От тази група могат да бъдат изключени 6-ма болни, за които е известно, че имат съпътстващи заболявания като МСБ, АХ, Болест на Бехтерев и суспектни прояви на миелопатия (26-III.16, 26-V.16, 26-IV.3, 26-IV.31, 26-III.13, 26-IV.16). Останалите 11 пациента имат роднинска връзка от I степен с хомозиготните носители на мутацията. За оценка влиянието на фактори на средата при тях също бе потърсена връзка с тютюнопушенето като фактор, причиняващ оксидативен стрес, който би могъл да има отношение към патогенетичните механизми на заболяването, в чиято основна характеристика се обсъждат смутени митохондриални процеси .

Таблица 60 Зависимост на степента на пирамидно засягане от продължителността на тютюнопушенето при симптомните хетерозиготни носители на мутацията pL78X

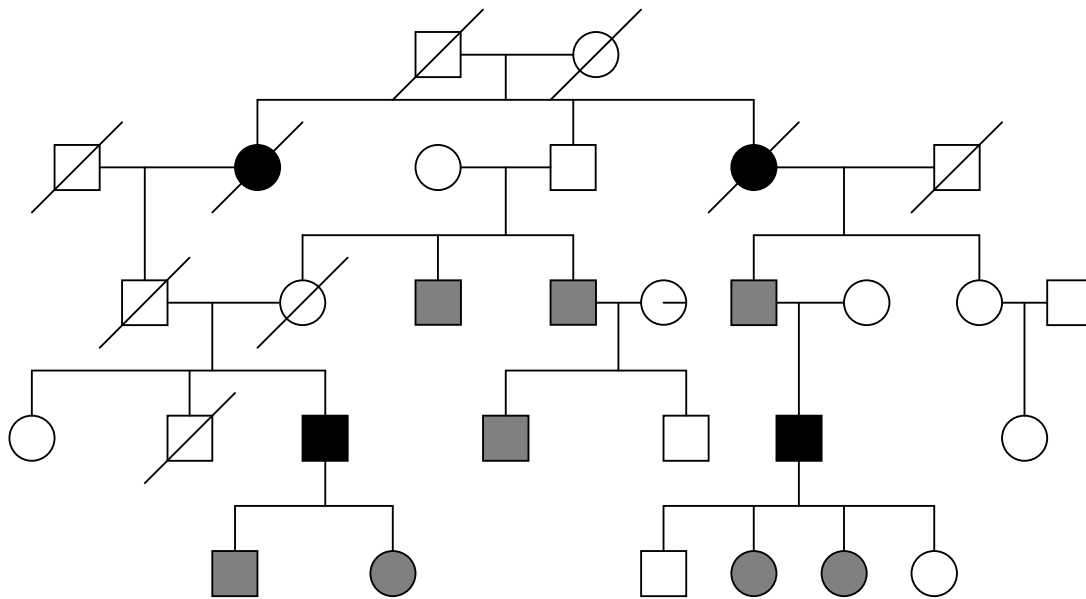
<i>Пациент</i>	<i>Пол</i>	<i>Тютюнопушене/ Брой цигари дневно</i>	<i>Продължителност на тютюнопушенето</i>	<i>Степен на пирамидно засягане</i>
1 26-V.5	М	3-5 цигари дневно	2-3 месеца преди 10 години	1/5
2 26-V.3	М	Не е пушач	-	1/5
3 26-V.12	М	20 цигари дневно	12 години	1/5
4 26-V.14	М	20 цигари дневно	10 години	1/5
5 26-V.15	М	20 цигари дневно	10 години	2/5
6 НСП26-V.22	М	Не е пушач	-	1/5
7 26-IV.7	М	Не е пушач	-	1/5
8 26-IV.14	Ж	Не е пушач	-	1/5
9 26-IV.16	Ж	Не е пушач	-	1/5
10 26-III.8	М	Не е пушач	-	1/5
11 26-V.19	Ж	15 цигари дневно	13 години	1/5

От таблицата става видно, че 6 от хетерозиготните носители никога не са пушили, 1 е пушил за 2-3 месеца, а 4-ма са активни пушачи, употребяващи между 15 и 20 цигари дневно за период средно 11 години. Степените на пирамидно ангажиране при всички е 1/5, което показва липса или несъществено влияние на тютюнопушенето върху изявата на леката моторна симптоматика.

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. КЮСТЕНДИЛ  
(СЕМЕЙСТВО 27)**

Семейство 27 е от ромски етнически произход и сред представителите му се откриват 1 хомозиготен и 8 хетерозиготни носители на мутация p.L78X в параплегиновия ген. Съществуват анамнестични данни за засегнати индивиди в 3 генерации на фамилията. Фамилията е от гр. Кюстендил.

Родословно дърво на семейство 27



Фенотипните характеристики на хомозиготния носител на мутацията са представени в таблица 61

Таблица 61 Фенотипни характеристики на хомозиготния носител на мутация pL78X при семейство 27

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване															
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						SPRS		SARA		Допълнителни характеристики					
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлеси	Клонуси/Патологични рефлеси	Пластичност	Долна парализа	Пирамидна оценка	SPRS оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми	Тежест	МРІ	Тягопопушване
27-IV.3	М	58/35	Слабост в ДК	+/+	+	-/+	+	+	5/5	23/52	+/+	+	+	12/30	Нормално MMSE=27	Амиотрофия, засягаща лицевите и проксимални мускули на ГК и ДК	Придвижване с помощно средство	Церебеларна атрофия	-

Пробандът в семейството пациент 27-IV.3 има начало на оплакванията преди 23 години. Първите прояви са свързани с появата на постепенно асцендиращи от дисталните части на долни крайници парестезии. Добавила се и слабост на проксималната мускулатура на долни крайници със затруднения при изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. Насложената стегнатост в краката допълнително затруднила походката. На 43 годишна възраст се появила проксимална слабост в горни крайници и слабост на лицевата мускулатура. През 2001 г. е проведено ЕМГ с данни за миогенна увреда и е поставена диагноза «Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия». На сдвацията година диагнозата е ревизирана. Пациентът е проследяван многократно през годините. Неврологичното изследване разкрива разгърнат синдром на пирамидно ангажиране с хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. От честите съпътстващи симптоми са налице слабост в долни крайници и хиперрефлексия в ръцете. Налице са прояви на панцеребеларна ангажиране, което се разгръща в рамките на последните 6 години от еволюцията на заболяването. Допълнително се оформя миопатен синдром, ангажиращ мускулатурата на лицето и проксималните мускули на 4-те крайника с хипотрофия и слабост в тях. Наблюдават се и леки невропатни прояви в дисталната мускулатура на долни крайници. Спастичността в долни крайници се оценява като 3 степен по скалата на Ashworth. Тежестта на инвалидизацията съответства на 4 степен.

При болния са проведени хематологични и биохимични изследвания в нормални граници. Многократните ЕМГ са с данни за миогенна увреда. Зрителните и мозъчностволови слухови предизвикани потенциали демонстрират грубо смутена аферентация. МРТ на главен мозък разкрива умерено изразена корова атрофия супратенториално, а субтенториално се изобразява атрофия на паренхимата на малкия мозък, както и на ствола, съпроводена с дилатация на базалните цистерни. Невроофтальмологичното изследване не открива промени. Невропсихологичната консултация дава данни за леко занижение в паметовите процеси спрямо възрастовата норма.

Доколкото ни е известно в литературата не съществуват данни за други пациенти с мутации в параплегинията ген с миопатна симптоматика и наличие на миогенна увреда от ЕМГ изследване. Според нас се касае за уникална фенотипна изява на тази форма на заболяването.

Първият засегнат представител на фамилията е бабата по бащина линия на обсъждания пациент. За нея и сестра ѝ е известно, че имали трудности при придвижване, но посочените пациентки не са изследвани клинично и генетично. Тя има 1 син (бащата на 27-IV.3), за който не е известно да е имал трудности при ходене и сключва брак с жена, без промяна в походката, която има 4 сестри и трима братя. Двама от братята (27-III.3, 27-III.4) са изследвани генетично и са с доказано хетерозиготно носителство на мутацията. Пациент 27-III.4 е имал трудности при ходене и проявен синдром на пирамидно засягане в долни крайници. Този пациент има два брака. От първия брак има 1 дъщеря, която не е изследвана, но за нея се знае, че няма проблеми при ходене. От втория си брак болният има двама сина (27-IV.5, 27-IV.6). Първият от тях е хетерозиготен носител на мутацията, при който се установяват хиперрефлексия, поликинетични рефлексии и кимателен рефлекс на Бабински двустранно. Вторият син не е носител на мутацията.

Пациент 27-IV.3 има трима братя и две сестри. От тях се изследвани 1 мъж (27-IV.2) и 1 жена (27-IV.1) и е доказано, че не са носители на мутацията. Болният

има две деца – момче (27-V.1) и момиче (27-V.2), които са хетерозиготни носители на мутацията.

Сред потомците на другата засегната сестра в I поколение има един мъж, хетерозиготен носител на мутацията, който е нейн внук (27-IV.7), който има 7 дъщери и двама сина. Изследвани са най-малката дъщеря (27-V.6), нейният съпруг (27-V.7) и трите им деца (27-VI.1, 27-VI.2, 27-VI.3) като носителството на мутацията е отхвърлено при всички. Клинично и генетично изследване е проведено и при останалите му деца (27-V.3, 27-V.4, 27-V.5). Пациент 27-V.3 не е носител на мутацията, но тя се установява в хетерозиготно състояние при двете му сестри като пациентка 27-V.4 има нормален неврологичен статус, а при болна 27-V.5 са налице единствено поликинетични коленни рефлексии. Изследвана е и пациентка 27-IV.9, която е първа братовчедка по бащина линия пациент 27-IV.7, която има нормален неврологичен статус и генетичният анализ отхвърля носителство на мутацията.

Фенотипните характеристики на хетерозиготните носители на мутацията от семейство 27 са представени на таблица 62.

Таблица 62 Фенотипни характеристики на хетерозиготните носители на мутация pL78X в семейство 27

Начална възраст и първи прояви			Фенотипни характеристики при настоящото изследване										
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						Допълнителни характеристики			
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлексии tetraplegic	Клонуси/Патологични рефлексии	Спастично ст	Долна парализация	Пирамидна оценка	Тежест	Тютюнопушене	Допълнителни симптоми и коморбидности	
27-III.3	М	81/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Придвижване с помощно средство	-	Артериална хипертония
27-III.4	М	Роден 1935		-/+	-	-	+	+		3/5			
27-IV.5	М	42/-	Без оплаквания	-/+	+	-	-	-	-	3/5	Самостоятелна походка	+	-
27-IV.7	М	Роден 1941		-/+	-	-	+	+		3/5			
27-V.1	М	31/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	+	-
27-V.2	Ж	29/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
27-V.4	Ж	47/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
27-V.5	Ж	40/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-

В случая прави впечатление, че трима от хетерозиготните носители на мутацията имат белези на пирамидна увреда и оценка 3/5 от скалата за пирамидно ангажиране. За съжаление двама от тях са починали и не могат да бъдат проследени в динамика. По отношение на влиянието на оксидативния стрес, свързан с фактори на средата като тютюнопушене, то данните за хетерозиготните носители са показани на таблица 63.

Таблица 63 Зависимост на степента на пирамидно засягане от продължителността на тютюнопушенето при хетерозиготните носители на мутацията pL78X в семейство 27

<i>Пациент</i>	<i>Пол</i>	<i>Тютюнопушене/ Брой цигари дневно</i>	<i>Продължителност на тютюнопушенето</i>	<i>Степен на пирамидно засягане</i>
1 27-V.2	Ж	Не е пушач	-	0/5
2 27-V.1	М	20 цигари дневно	15 години	0/5
3 27-III.3	М	Не е пушач	-	0/5
4 27-III.4	М	Липсват данни	-	3/5
5 27-IV.7	М	Липсват данни	-	3/5
6 27-IV.5	М	10 цигари дневно	20 години	3/5
7 27-V.4	Ж	Не е пушач	-	0/5
8 27-V.5	Ж	Не е пушач	-	0/5

Изглежда и в тази група пациенти не могат да бъдат очертани сигурни взаимовръзки между оксидативния стрес, предизвикан от външни фактори и разгръщането и прогресията на заболяването. Хомозиготният носител на мутацията (27-IV.3) не е пушач.

В семейство 27 е налице един хомозиготен носител на мутацията, при който е налице уникален за НСП тип 7 фенотип, съчетаващ пирамидни, церебеларни, миопатни и невропатни белези. Заболяването започва на 35 годишна възраст и до момента прогресира в продължение на 23 години. Налице е много добре изразена тенденция за задълбочаване на проявите на заболяването с неговата еволюция. Присъствието на бавно прогресирани церебеларни симптоми датира от 6 години.

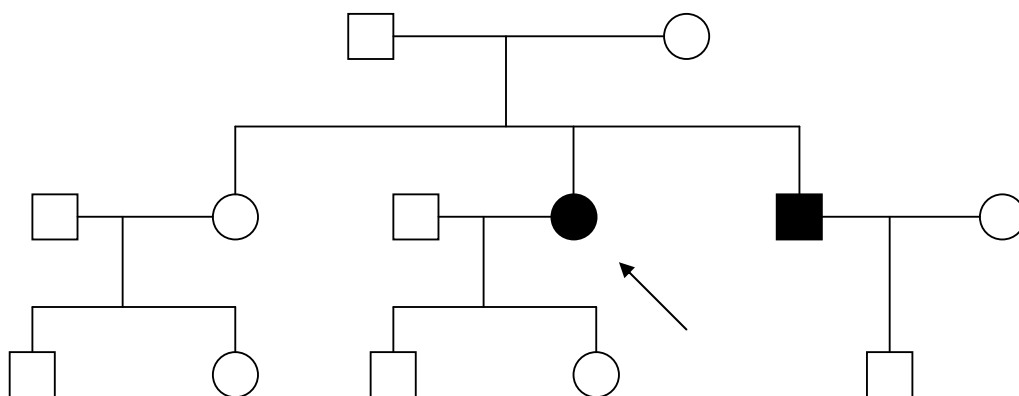
Във фамилията прави впечатление и присъствието на трима хетерозиготни носители на мутацията с прояви от неврологичното изследване, говорещи категорично за пирамидно ангажиране.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ С. ЛЕХЧЕВО

(СЕМЕЙСТВО 28)

Семейство 28 е от ромски етнически произход и при него молекулярно-генетичното изследване открива мутация p.L78X в хомозиготно състояние при двама индивиди – брат и сестра. Семейството е от с. Лехчево, област Монтана. При двамата болни клиничният фенотип се характеризира с комплицирана с палеоцеребеларна симптоматика картина като при единия представител на семейството има ангажиране на ЧМН с прояви на булбарна пареза. Средната възраст на изява на първите симптоми е 32 години, а средната еволюция на заболяването е 10 години. Церебеларната симптоматика се изявява на средна възраст 38.5 години.

Родословно дърво на семейство 28



Липсват данни за трудности в самостоятелното придвижване при родителите двамата болни. Тяхната сестра също е клинично незасегната. Пациент 28-II.2 има две деца, а пациент 28-II.1 има един син, които нямат промени в походката.

Клиничните характеристики на двамата засегнати пациенти са представени на таблица 64.

Таблица 64 Фенотипни характеристики на хомозиготните носители на мутация pL78X в семейство 28

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване																	
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции							SPRS		SARA			Допълнителни характеристики					Тютюнопушене
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлексии	Клонуси/Патологични рефлексии	Сластичност	Долна парализа	Пирамидна оценка	SPRS оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми	Тежест	MRI			
28-II.1	М	41/31	Слабост ДК	в	+/+	+	+/+	+	+/-	5/5	20/52	-/-	+	+	6/30	Нормално MMSE=28	-	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия; Неспецифични лезии в бялото моз. вещество	+	
28-II.2	Ж	43/33	Слабост ДК	в	+/+	+	+/+	+	+/-	5/5	20/52	-/-	+	+	6/30	Нормално MMSE=29 Леки дисекзекутивни прояви	Нистагъм; Булбарна пареза	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия	-	

Пробандът в семейството пациент 28-II.1 е многократно проследяван и изследван през годините на еволюция на заболяването. Първите изяви на болестта при него датират от 31 годишна възраст и са свързани с усещане за слабост и стегнатост в долни крайници, съпътствани от неясен говор. Две години по-късно се добавили нестабилност и залитане при ходене и тазоворезервоарна императивност. Неврологичният статус разкрива добре изразени спастичност, хиперрефлексия и патологични рефлексии в долни крайници. Спастичността в долни крайници е с оценка 3 по скалата на Ashworth. Оживени са СНР в горни крайници, добавени са тазоворезервоарна императивност и паретични прояви в долни крайници като израз на често срещаната съпътстваща симптоматика на заболяването. Разгърнат е и палеоцеребеларен синдром, който показва прогресиращ във времето характер. Цялостната тежест на инвалидизацията е 3 степен.

При болния са проведени многократно хематологични и биохимични изследвания, които са с нормални стойности на показателите. Евокираните потенциали също не разкриват промени в латентностите и организацията на аферентния поток. ЕМГ и ЕНГ не откриват данни за неврогенна или миогенна увреда. Невроофтالمологичното изследване е без отклонения от нормите. Невропсихологичното оценяване разкрива лека дизекзекутивна симптоматика при съхранено когнитивно функциониране. При болния са провеждани неколкократно МРТ на главен мозък, като първите два, осъществени през две години не откриват патология, а при третият, осъществен 8 години по-късно личат данни за малкомозъчна атрофия и неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество фронтално и париеално.

Пациент 28-II.2 има начална възраст на заболяването 33 години. Инициращите симптоми са слабост и стегнатост в долни крайници, които водят до постепенна промяна в походката. Около 5 години след дебюта се добавя церебеларна симптоматика, изявена с промени в говора, нестабилност и залитане при ходене. Впоследствие се добавя и тазоворезервоарна императивност. Леко се затруднява и преглъщането при хранене. Неврологичното изследване открива задължителните характеристики на заболяването – хиперрефлексия, поликинетични рефлексии и клонуси, спастичност и патологични рефлексии. Откриват се хиперрефлексия в горни крайници и тазоворезервоарна императивност като израз на често срещана съпътстваща симптоматика. Добре изразен е палеоцеребеларния синдром със статична и локомоторна атаксия. Говорът е дизартричен. Оформя се синдром на булбарна пареза с отслабени фарингеални рефлексии и прояви на дисфагия. Налице е и погледен нистагъм в рамките на централна вестибуларна симптоматика. Изразеността на спастичитета в долни крайници и общата тежест на инвалидизацията я причисляват към 3 степен според оценката от всяка от двете скали.

Проведените параклинични изследвания при болната са в нормални граници. Осъществена е ЕМГ без данни за миогенна или неврогенна увреда. ЕЕГ е нормална. Невроофтالمологичното изследване не открива промени. Невропсихологичното интервю открива, както и при брат и лека дизекзекутивна симптоматика и леко забавен темп на когнитивно функциониране. Осъщественото МР изследване на главен мозък маркира начална малкомозъчна атрофия.

При разглежданото ромско семейство с двама хомозиготни представители е налице комплицирана фенотипна изява, обогатяваща наблюдаваната досега клиника при останалите позитивни за мутацията фамилии с ангажиране на черепномозъчни нерви и прояви на булбарна пареза. След 10 годишна еволюция на заболяването пациентите са запазили възможността за самостоятелно

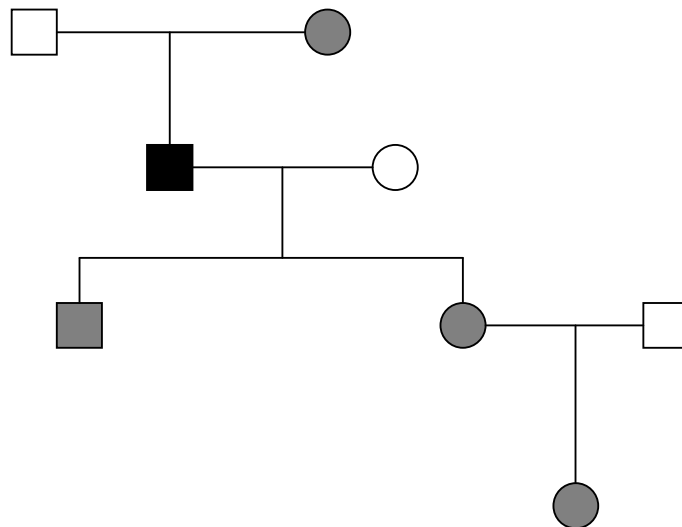
придвижване. Открива се корелация между постепенно обогатяващата се в динамика находка от образните изследвания и плавно задълбочаващите се церебеларни симптоми. Пациент 28-II.2 не е непушач, а пациент 28-II.1 пуши по 7-8 цигари дневно от около 20 години. Предвид по-комплицираната фенотипна изява при болен 28-II.2 е трудно да се открие влиянието на този фактор на средата върху тежестта на клиничното протичане на заболяването.

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. САНДАНСКИ

(СЕМЕЙСТВО 29)

Един представител на семейство 29 е хомозиготен носител на мутация p.L78X в параплегиновия ген. При четирима пациенти мутацията се открива в хетерозиготно състояние. Семейството е с ромски етнически произход и живее в гр. Сандански.

Родословно дърво на семейство 29



Фенотипните характеристики на хомозиготния носител от семейство 29 са представени на таблица 65

Таблица 65 Фенотипни характеристики на хомозиготния носител на мутация pL78X в семейство 29

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване															
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						SPRS		SARA			Допълнителни характеристики				
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлеси	Клонуси/ Патологични рефлеси	Спастичност	Долна парализа	Пирамидна оценка	SPRS оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми	Тежест	MRI	Тютюнопушене
29-II.1	М	53/42	Слабост в ДК	+/+	+	+/+	+	+	5/5	18/52	+/+	+	-	6/30	MCI MMSE=23	Билатерална конгенитална птоза	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия; Неспецифични лезии в бялото моз. вещество	+

Пробандът в семейството е 53 годишен мъж с дебют на оплаквания от стегнатост и слабост в долни крайници на 43 години. Налице е 11 годишна еволюция на заболяването. Неврологичното изследване при него установява разгърнат синдром на пирамидна увреда, проявен с хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. Спастичността в долни крайници съответства на 3 степен по скалата на Ashworth. Присъстват и чести съпътстващи симптоми – хиперрефлексия в горни крайници, пареза в долни крайници и тазоворезервоарна императивност. Добре изразен е и панцеребеларния синдром, който демонстрира прогресиращ характер и 2 годишен период от появата си. Очертава се и леко когнитивно нарушение, което обаче прогресира във времето. При болния се открива и лека двустранна симетрична птоза. Според цялостната тежест на симптоматиката степента на инвалидизация е 3.

Пациентът е проследяван неколккратно през годините. Многократно са провеждани хематологични и биохимични изследвания, без отклонения от нормите. Ликворното изследване е с нормални стойности на показателите. Трикратните ЕМГ изследвания не показват данни за неврогенна или миогенна увреда. Зрителните евокирани потенциали показват двустранно смутена зрителна аферентация при фовеална стимулация и промените се задълбочават при последователните изследвания. Слуховите евокирани потенциали са в широки граници на нормата. Доплеровата сонография показва дифузно уплътнена съдова стена на АСС двустранно. Отоневрологичното изследване открива централен вестибуларен синдром и двустранно невросензорно намаление на слуха. Невроофтальмологичната консултация не открива съществени абнормности. Налице са fibre myeline persistans като конгенитална особеност. При болния е осъществена и оптична кохерентна томография, която не открива абнормности на параметрите във всичките си програми. Невропсихологичното изследване разкрива данни за леко когнитивно нарушение с прогресиращ характер и MMSE при последователните оценки, съответно 23 и 20. Осъществена е КТ на лумбален отдел на гръбначния стълб с данни за остеопороза и спондилоза. МРТ на шиен и гръден отдел на гръбнака разкрива дегенеративна ставна и дискова болест с пролапси на дисковете на С3-С4, С4-С5 и хемангиоми в телата на Тх4-7. МРТ на главен мозък визуализираа зони на патологично променен сигнален интензитет супратенториално двустранно фронтно-париетално в субкоровото и перивентрикуларното бяло мозъчно вещество. Находките са с висок сигнален интензитет при T2 и FLAIR образите и хипоинтенсни при T1, липсва мас-ефект. Малкомозъчните фолии са дилатирани, като се визуализира редукция в обема на двете малкомозъчни хемисфери.

Фенотипни характеристики на хетерозиготните носители на мутацията от семейство 29 са демонстрирани на таблица 66.

Таблица 66 Фенотипни характеристики на хетерозиготните носители на мутация pL78X в семейство 29

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване									
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						Допълнителни характеристики			
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлексни response	Клонуси/Пагологични рефлексни	Спастично ст	Долна парапареза	Пирамидна оценка	Тежест	Тягонопу шене	Допълнителни симптоми и коморбидности	
29-I.1	Ж	76/-	Без оплаквания	+/-	-	-	-	-	-	3/5	Самостоятелна походка	-	Артериална хипертония; Артрит
29-III.1	М	32/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-
29-III.2	Ж	23/-	Без оплаквания	-/-	-	-	-	-	-	3/5	Самостоятелна походка	+	-
29-IV.1	Ж	7/-	Без оплаквания	-/+	-	-	-	-	-	3/5	Самостоятелна походка	-	-

От представените данни става ясно, че в това семейство отново са налице хетерозиготни носители на мутацията, които имат пирамидна симптоматика в долни крайници със степен на тежест 3/5. Пациент 29-I.1 има съпътстващи соматични заболявания, които биха могли да бъдат евентуална причина за наличието на патологични рефлексии в долни крайници. При индивиди 29-III.2 и 29-IV.1 липсват предходни и съпътстващи заболявания, които биха могли да обяснят пирамидните белези в краката.

В опит да се проследи влиянието на фактори на средата отново бе потърсена взаимовръзка с тютюнопушенето, която е представена на следващата таблица 67.

Таблица 67 Зависимост на степента на пирамидно засягане от продължителността на тютюнопушенето при хетерозиготните носители в семейство 29

<i>Пациент</i>	<i>Пол</i>	<i>Тютюнопушене/ Брой цигари дневно</i>	<i>Продължителност на тютюнопушенето</i>	<i>Степен на пирамидно засягане</i>
1 29-I.1	Ж	Не е пушач	-	3/5
2 29-III.1	М	Не е пушач	-	0/5
3 29-III.2	Ж	15 цигари дневно	4 години	3/5
4 29-IV.1	Ж	Не е пушач	-	3/5

От таблицата става ясно, че не съществуват убедителни данни за налични взаимоотношения между тютюнопушенето и наличието на пирамидни белези при пациентите в това семейство, тъй като при една и съща степен на пирамидно ангажиране двама от болните никога не са пушили, а един е активен пушач, употребяващ средно 15 цигари дневно от 4 години.

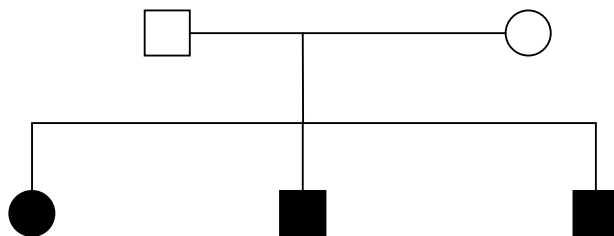
Сред представителите на семейство 29 има един хомозиготен и 4 хетерозиготни за мутацията пациенти. При хомозиготния болен се открива разгърнатата клиника на заболяването, демонстрираща комплициран с церебеларни и когнитивни симптоми фенотип и късна изява на заболяването. Открива се тенденция за прогресия на тежестта на заболяването, оценена в клиничен и невроизобразяващ аспект. Налице е корелация между невроизобразяващите данни за церебеларна атрофия и фенотипните прояви, разкриващи панцеребеларна симптоматика. Прави впечатление и присъствието на трима симптомни хетерозиготни носители, при които не се установява сигурна връзка между пирамидната симптоматика и оксидативния стрес, причинен от тютюнопушенето.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. КОСТЕНЕЦ

(СЕМЕЙСТВО 30)

Семейство 30 е от ромски етнически произход и при него се откриват трима хомозиготни носители на мутацията – двама мъже и 1 жена, които са братя и сестра. Семейството е от гр. Костенец. Средната възраст на началото на заболяването във фамилията е 36 години, а средната му продължителност е 13 години. Сред представителите му се наблюдава комплицирана с церебеларни белези и когнитивни нарушения фенотипна изява.

Родословно дърво на семейство 30



Липсват анамнестични данни за промени в походката на родителите на разглежданите пациенти. Пациенти 30-II.2 и 30-II.3 нямат деца, а болна 30-II.1 има 3 дъщери и 4-ма синове, които също до момента не са имали трудности при придвижване.

Фенотипните прояви при хомозиготните носители на мутацията са представени на таблица 68.

Таблица 68 Фенотипни характеристики на хомозиготните носители на мутация pL78X в семейство 30

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване															
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						SPRS оценка	SARA				Допълнителни характеристики				
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинегични рефлекс	Клонуси/ Патологични рефлекс	Пластичност	Долна парализа	Пирамидна оценка		Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функционале	Допълнителни симптоми	Тежест	MRI	Тютнолуш ене
30-II.1	Ж	48/37	Нестабилна походка	+/+	-	-/-	-	-	1/5	0/52	+/+	+	+	15/30	Лек дементен синдром MMSE=18	Нистагъм	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия	-
30-II.2	М	52/35	Нестабилна походка	+/+	+	+/+	+	+	5/5	18/52	+/+	+	+	10/30	MCI MMSE=23	-	Придвижване с помощно средство	Неспецифични лезии в бялото моз. вещество	-
30-II.3	М	54/37	Нестабилна походка	+/+	+	+/+	+	+	5/5	18/52	+/+	+	+	10/30	-	-	Придвижване с помощно средство	-	-

Пробандът в семейството е жена на 48 г. с дебют на оплаквания от залитане и нестабилност и промяна в говора от 37 годишна възраст. Постепенно се добавили промяна в походката и паметови смущения, които прогресират. Неврологичното изследване при болната открива добре изразен панцеребеларен синдром при единствено налична хиперрефлексия в четирите крайника. Посочените изяви се съпътстват от лек дементен синдром. Предвид изявената церебеларна симптоматика първоначално е поставена диагноза «Церебеларна атаксия», която впоследствие е ревизирана. Изразеността на спастицитета в долни крайници я причислява към 1 степен по скалата на Ashworth. Общата тежест на инвалидизацията е степен 3. Проведените при болната параклинични изследвания са в норма. ЕМГ показва данни за коренчева увреда. Евокираните потенциали демонстрират смутена зрителна аферентация при фовеална стимулация, поизразено за лява хемисфера. Двустранно слуховата аферентация е в широки граници на нормата. Невроофтالمологичното изследване установява погледно провокиран нистагъм и сакадирани очни движения. Невроотологичното изследване открива данни за централен вестибуларен синдром. Невропсихологичната консултация установява присъствието на лек дементен синдром. Двукратно са провеждани МРТ на главен мозък, при първият от които е с данни за церебеларна атрофия, която се потвърждава и от второто образно изследване. При него се открива и неспецифична лезия в бялото мозъчно вещество окципитално.

Пациент 30-И.2 има първи прояви на 35 г. и 17 годишна еволюция на заболяването. Началните симптоми при него са свързани със стегнатост и слабост в долни крайници, към които няколко години по-късно се добавят нестабилност при ходене и неясен говор. Неврологичното изследване установява наличие на добре изразен квадрипирамиден синдром с долна спастична парапареза и присъствие на патологични рефлексии. Изразеността на повишения мускулен тонус съответства на 3 степен по скалата за спастичност. Клиничният фенотип е комплициран с панцеребеларен синдром и леко когнитивно нарушение. Общата степен на инвалидизация го причислява към степен 4 във връзка с необходимостта от употреба на помощни средства при ходене.

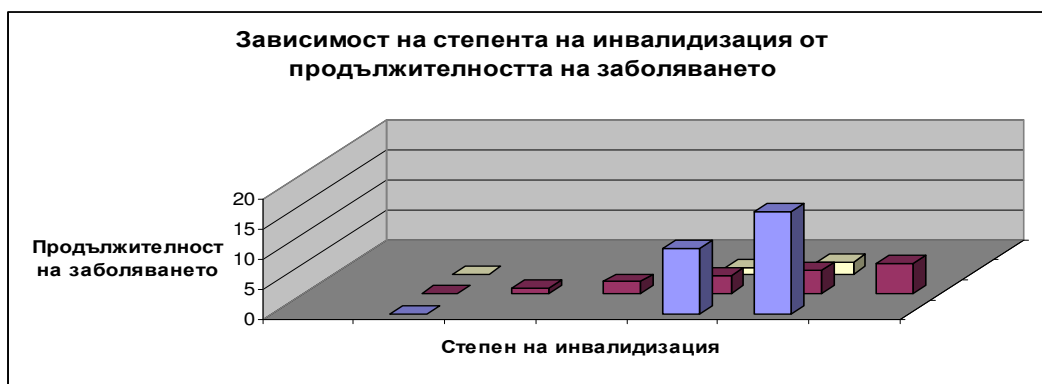
Освен параклиничните изследвания, които са в нормални граници при него е проведена ЕМГ, която не открива абнормности. Невропсихологичната консултация открива наличието на леко когнитивно нарушение. Невроофтالمологичната консултация е без отклонения от нормата. Осъщественият МРТ на главен мозък демонстрира неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество, при липса на съдови рискови фактори и анамнеза за МСБ.

Пациент 30-И.3 има начални симптоми на 37 годишна възраст и прогресиращо в продължение на 17 години заболяване, чиито първи прояви са стегнатост и слабост в краката. Първите малкомозъчни симптоми датират от 40 годишна възраст и също се задълбочават във времето. Неврологичното изследване при него установява квадрипирамиден синдром с долна спастична парапареза, асоцииран с панцеребеларна симптоматика и скандирана дизартрия. Степента на засягане по скалата за спастичност е 3, а общата тежест на инвалидизацията се определя като 4 степен.

При семейство 30 отново проличава зависимостта между продължителността на заболяването и нарастващата прогресия на инвалидизацията. Фигура 32 демонстрира, че при средна продължителност 11 години пациентите имат затруднения в самостоятелното придвижване, но не използват помощни средства, докато нарастването на продължителността на

болестта до 17 години е свързано с по-висока степен на инвалидизиране и необходимост от подкрепа при ходене.

Фигура 32 Зависимост на степента на инвалидизация от продължителността на заболяването в семейство 30



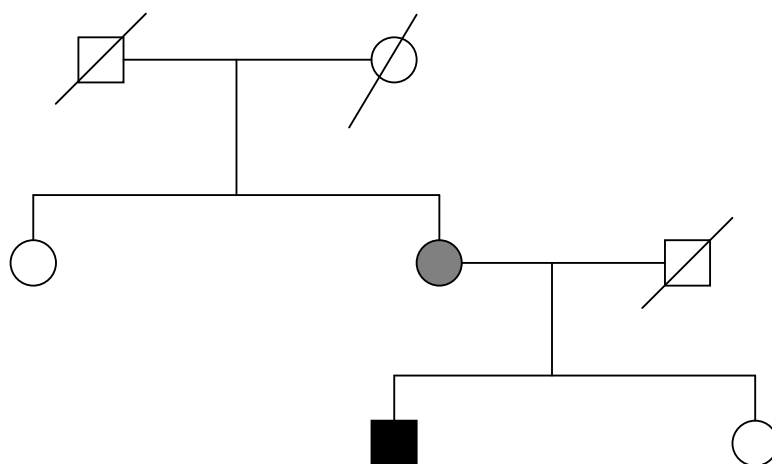
В разгледаната фамилия с три хомозиготни представители прави известна хетерогенност в клиничните прояви, като при двамата братя има добре изразени пирамидни симптоми, към които се наслагва малкомозъчната симптоматика, докато при тяхната сестра се открива съвсем леко пирамидно ангажиране, но се демонстрира добре изразен панцеребеларен синдром. Фенотипната изява допълнително се комплицира с наличието на когнитивен дефицит при двама от болните. При пациент 30-II.2 липсва корелация между разгърнатата клинична малкомозъчна симптоматика и липсата на церебеларно ангажиране от МРТ. Никой от пациентите не е пушач.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. БАНСКО

(СЕМЕЙСТВО 31)

Семейство 31 е от гр. Банско и е от ромски етнически произход. Изследвани са двама представители на фамилията във втората генерация, от които един индивид не е носител на мутацията, а при един мутацията се открива в хетерозиготно състояние. В третото поколение също са изследвани двама индивиди като при един болен се открива в хомозиготно състояние и един не е носител на мутацията.

Родословно дърво на семейство 31



Фенотипните характеристики на хомозиготния носител на мутацията в семейството са представени на таблица 69

Таблица 69 Фенотипни характеристики на хомозиготния носител на мутация pL78X в семейство 31

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване																
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						SPRS		SARA		Допълнителни характеристики				Тежест	MRI	Тютюнопушители
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлексии	Клонуси/Патологични рефлексии	Спастичност	Долна парализация	Пирамидна оценка	SPRS оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми				
31-III.1	М	42/40	Стегнатост в ДК	-/+	+	-/+	+	+	+	5/5	15/52	+/-	-	-	4/30	-	-	Самостоятелна походка	-	+

Първите оплаквания при разглеждания пациент започват на 40 годишна възраст с изява стегнатост в долни крайници. След две годишна еволюция на заболяването при него присъстват задължителните за поставяне на диагнозата белези – хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии в долни крайници. Степента на изразеност на повишения мускулен тонус съответства на степен 3 по скалата на Ashworth. От честите съпътстващи симптоми се открива лека слабост в долни крайници. Неврологичното изследване установява и присъствие на лека динамична атаксия. Общата тежест на инвалидизацията съответства на степен 3. Пациентът е пушач, употребяващ по 4-5 цигари дневно от около 20 години.

Майката на пациента е хетерозиготен носител на мутацията. Тя е клинично асимптомна и не е пушила никога. Фенотипните ѝ характеристики са представени на таблица 70.

Таблица 70 Фенотипни характеристики на хетерозиготния носител на мутация pL78X в семейство 31

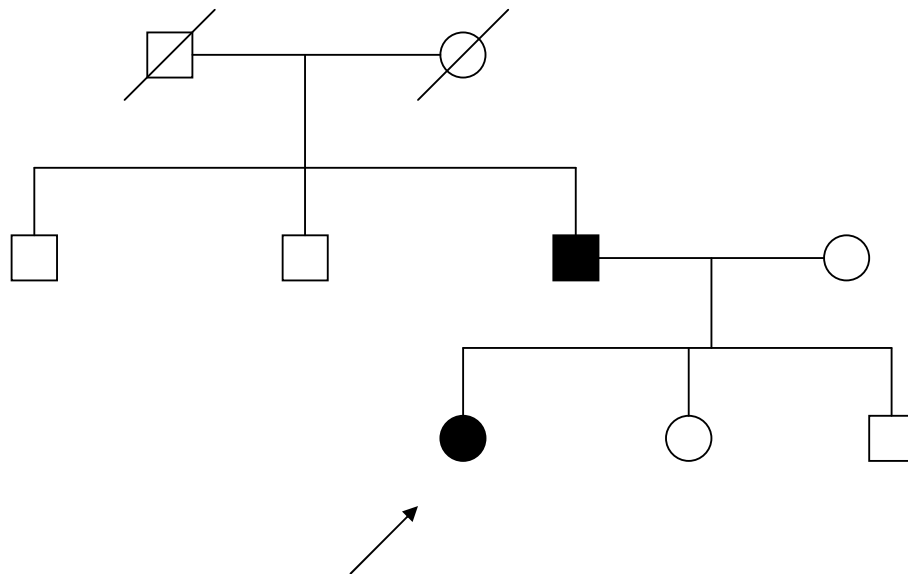
Начална възраст и първи прояви		Фенотипни характеристики при настоящото изследване												
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции							Допълнителни характеристики			
				Хиперрефлексия ГК/ДК	Поликинетични рефлекс response	Клонуси/Патологични рефлекс	Сластичност	Долна парапареза	Пирамидна оценка	Тежест	Тютюнопушене	Допълнителни симптоми и коморбидности		
31-II.2	Ж	72/-	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	-	0/5	Самостоятелна походка	-	-	-

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОМСКА ФАМИЛИЯ С  
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА НСП ОТ ГР. ПРОВАДИЯ

(СЕМЕЙСТВО 32)

Това семейство е от особен интерес за нашия изследователски екип, тъй като в него са налице 3-ма хетерозиготни носители на мутацията – двама мъже и една жена. Мутацията се открива в две поколения като е налице при двама братя и при дъщерята на единия от тях. Двама от пациентите (баща и дъщеря) са с изразени прояви на долна спастична парапареза, а третият представител на семейството е асимптомен носител на мутацията. Семейството е с ромски произход и живее в гр. Провадия.

Родословно дърво на семейство 32



Пробандът в семейството е 18 годишната пациентка 32-III.1. Тя има брат на 3 години и сестра на 14 години, при които мутацията не се открива. Изследвана е тяхната майка, която е клинично и генетично здрава. За техният баща, който има добре изразена пирамидна симптоматика това е втори брак. От първия си брак има дъщеря, която не е изследвана. Посоченият пациент има двама братя и една сестра. Единият от двамата му братя е хетерозиготен асимптомен носител на мутацията.

Фенотипните характеристики на хетерозиготните носители на мутацията са представени на таблица 71.

Таблица 71 Фенотипни характеристики на хетерозиготните носители на мутация pL78X в семейство 32

Начална възраст и първи прояви				Фенотипни характеристики при настоящото изследване																	
Семейство/ Пациент №	Пол	Възраст/Възраст при началото	Първи прояви	Скала за оценка на пирамидните функции						SPRS оценка	SARA				Допълнителни характеристики						
				Хиперрефлексия	ГК/ДК	Поликинетични рефлексии	Клонуси/Патологични рефлексии	Пластичност	Долна парализа		Пирамидна оценка	Атаксия ГК/ДК	Атаксия на походката	Дизартричен говор	SARA оценка	Когнитивно функциониране	Допълнителни симптоми	Тежест	MRI	Тютонолушени	
32-III.1	Ж	18/9	Стегнатост в ДК	+/+	+	+/+	+	+	5/5	17/52	-/-	-	-	0/30	Нормално MMSE=27	-	Самостоятелна походка	Спинална атрофия	-		
32-II.3	М	39/9	Стегнатост в ДК	+/+	+	+/+	+	+	5/5	21/52	-/-	-	-	0/30	Лека дислексия	-	Самостоятелна походка	Церебеларна атрофия	+		
32-II.1	М	35	Без оплаквания	-/-	-	-/-	-	-	0/5	0/52	-/-	-	-	0/30	-	-	Самостоятелна походка	-	+		

Пробандът в семейството, пациентка 32-III.1 е на 18 годишна възраст и давност на заболяването 9 години. Първите ѝ симптоми са свързани със стегнатост в долни крайници и постепенно прогресират през годините като напоследък се добавят и паретични прояви. Неврологичното изследване установява наличието на квадрипирамиден синдром с изразена долна спастична парапареза. Тежестта на спастично повишения мускулен тонус съответства на 4 степен по скалата на Ashworth. Общата степен на инвалидизация е 3 степен.

При болната са проведени редица изследвания през годините. ЕхоКГ и ЕМГ изследвания са без отклонения от нормите. Зрителните евокирани потенциали са смутени при фовеална стимулация за сметка на нарушена организация на аферентния поток при запазени латентни времена. Слуховите предизвикани потенциали не откриват отклонения от нормите. Проведените двукратно МРТ на главен мозък са с нормален образ на мозъчния паренхим. МРТ на цервикален гръбнак до С6 сегмент демонстрира дифузна атрофия. Невропсихологичното изследване открива IQ 75 - в диапазона на граничните стойности. Проведените невроофтальмологично изследване и оптична кохерентна томография не показват абнормности.

Първите прояви на заболяването при нейния баща 32-II.3 датират от 9 годишна възраст с изява стегнатост в долни крайници. По анамнестични данни той има закъсняло прохождение и трудности при заучаване на нов материал в училище. С оглед на това първоначалната му диагноза е «ДЦП». Преди 8 години диагнозата му е ревизирана. Като придружаващи заболявания има ЗД II тип и нефролитиаза.

Много добре изразени са задължителните за поставяне на диагнозата белези – хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии. Тежко изразената спастичност в долни крайници се отнася към 4 степен по скалата на Ashworth. Постепенно оплакванията прогресират във времето и към тях се добавят тазоворезервоарни смущения с императивни позиви за уриниране. Общата степен на инвалидизация се определя като 3 по 5 степенната скала във връзка със съхранените възможности за самостоятелно придвижване, без необходимост от помощни средства.

През годините при него са провеждани многократни изследвания и е наблюдавана еволюцията на заболяването. Хематологичните и биохимични изследвания при него са в норма, включително и чернодробните ензими. Изключение правят завишени стойности на кръвната захар. ЕхоКГ изследване е нормално, а ЕМГ открива единствено преднокоренчеви лумбосакрални промени, съответни на установените с КТ дискови хернии на нива L4-L5 и L5-S1. Невропсихологичното изследване установява лека дислексия. Невроофтальмологичната консултация не открива абнормности, също както и оптичната кохерентна томография. МРТ на главен мозък открива начална вермисна атрофия.

Разгледаното семейство поставя на дневен ред твърде много въпроси, свързани на първо място с типа на унаследяване, който е приет за автозомно-рецесивен при тази форма на заболяването, а в случая имаме ясно предаване на заболяването от баща на дете. На второ място се повдига въпросът за разгърнатата клинична симптоматика при двама от хетерозиготните носители на мутацията. В клиничното си проявление тя е чиста, но допълнително се комплицира от невроизобразяващата находка, говореща за начална вермисна атрофия при бащата и дифузна атрофия на цервикалния миелон при дъщерята. На трето място се появява въпросът за хетерогенността в клиничното проявление на симптоматиката в това семейство като наред с тежко засегнатите индивиди е налице и асимптомнен носител.

По отношение на допълнителните фактори на средата, които биха могли да имат отношение към развитието на заболяването бащата е активен пушач, с 22 годишна анамнеза на тютюнопушене на кутия цигари дневно. Има анамнестични

данни и за консумация на концентрат през последните 1-2 години в количество 100 гр дневно. Докато алкохолната употреба би могла да има отношение към началната церебеларна атрофия, то тютюнопушенето не може да се разглежда като потенциращ фактор на заболяването, тъй като неговият дебют е в ранна детска възраст. Доколко има отношение към задълбочаване тежестта на клиничните прояви е трудно да се прецени, но неговата дъщеря има идентични симптоми и никога не е пушила.

### III.6.3 ОБСЪЖДАНЕ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯ p.L78X В ПАРАПЛЕГИНОВИЯ ГЕН

Популациите, в които е налице ефект на родоначалника имат доказано важно значение за идентификацията на генни мутации, предизвикващи редки заболявания с унаследяване според законите на Мендел. Изучаването на млади, високо ендегамни изолирани популации като българските роми е довело до установяване на повече от 20 генни мутации с ефект на родоначалника, свързани със засягане на единични гени (Angelicheva D и сътр., 1999; Azmanov D и сътр., 2010; Chandler D и сътр., 2000; Thomas PK и сътр., 2001; Guerguelcheva и сътр., 2012). Склонността им към ендегамия и възможността да се изследват големи семейства създава предпоставки за идентификация на гени чрез linkage анализи (Kalaydjieva и сътр., 1996; Angelicheva и сътр., 1999).

Считаме, че сред изследваната от нас популация пациенти, засегнати от мутация p.L78X, която е описана за първи път от Arnoldi през 2008 г., е налице ефект на родоначалника.

Обобщените характеристики на пациентите, носители на хомозиготна p.L78X мутация са представени на таблица 72

Таблица 72 Обобщени данни за хомозиготните носители на мутация pL78X

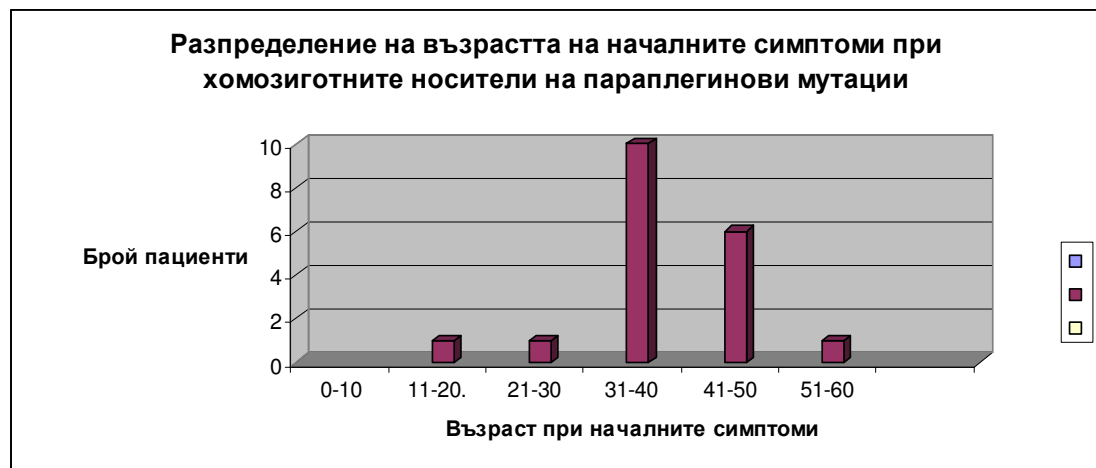
Мъже/Жени с хомозиготна мутация	10/9	
Възраст при начални симптоми (години)	37 (SD 8.11, граници 17-52)	
Средна продължителност на заболяването (години)	10 (SD 6.26, граници 1-23)	
Степен на инвалидизация	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването (години)
Степен 1 (норма или много лека спастичност в ДК)	2	1
Степен 2 (умерена спастичност)	2	1.5
Степен 3 (невъзможно бягане, запазена самостоятелна походка)	11	9.6 (SD 3.9, граници 2-19)
Степен 4 (придвижване с помощно средство)	4	18 (SD 3.46, граници 15-23)
Степен 5 (инвалидна количка)		
Степен на пирамидно засягане	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването (години)
Степен 0 (нормални рефлексии)		
Степен 1 (хиперрефлексия)	1	15
Степен 2 (поликинетичен отговор)	1	1
Степен 3 (клонуси/патологични рефлексии)	1	1
Степен 4 (спастичност в ДК)	2	1.5
Степен 5 (долна спастична парапареза)	14	11.9 (SD 5.53, граници 2-23)
SARA	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването (години)
SARA оценка (0-10)	9	12.1 (SD 5.39, граници 2-19)
SARA оценка (11-20)	2	17 (SD 8.4, граници 11-23)
SARA оценка (21-30)		

SPRS	Брой пациенти	Средна продължителност на заболяването (години)
SPRS оценка (0-10)	5	3.2 (SD4.38, граници 1-11)
SPRS оценка (11-20)	9	11.3 (SD3.91, граници 2-19)
SPRS оценка (21-30)	4	12.5 (SD 7.04, граници 8-23)
SPRS оценка (31-40)	1	15
SPRS оценка (41-52)		
Ангажиране на ЧМН		
Липсва	18/19	
Налично	1/19	
Ангажиране на оптичен нерв	1/19	
Когнитивни нарушения		
Липсват	8/11	
Леко когнитивно нарушения	2/11	
Деменция	1/11	
ЕМГ		
Нормална	10/11	
Полиневропатия	0/11	
Миогенна увреда	1/11	
Невроизобразяване (MRI)		
Нормално	3/11	
Церебеларна атрофия	6/11	
Спинална атрофия	1/11	
Неспецифични лезии в бялото моз. вещество	4/11	
ОСТ	Проведена при 6/19 хомозиготни пациенти	
Нормална	5/6	
Абнормна находка	1/6	

Скала за инвалидизация (Fonknechten и сътр., 2000); Скала за оценка на спастичната парапареза (SPRS; Schule и сътр., 2006); Скала за откриване и оценка на атаксията (SARA; Schmitz-Hübsch T и сътр., 2006)

В изследваната от нас група пациенти мутацията бе открита в хомозиготно състояние мутацията при 19 пациенти, а в хетерозиготно при 53 представители на изследваните фамилии. От носителите на хомозиготна мутация 9 са от женски пол, а 10 са от мъжки. В групата на хетерозиготните носители 30 са мъже, а 23 са жени. Средната възраст, при която се извяват първите симптоми е 37 години. Средната продължителност на заболяването е 10 години (фигура 33).

Фигура 33 Разпределение на възрастта на началните симптоми при хомозиготните носители на параплегинови мутации



Церебеларна симптоматика се открива при 57.9% от болните, а нейната средна продължителност е 8.3 години. Тежестта на церебеларната симптоматика варира между 0/30 и 9/30. При всички пациенти са налице всички или поне два от задължителните за поставяне на диагнозата симптоми: хиперрефлексия, спастичност и патологични рефлексии. Хиперрефлексия в долни крайници се установява при 100% от хомозиготните носители на мутацията. Спастично повишен мускулен тонус в долни крайници се наблюдава при 80%, а патологични рефлексии в долни крайници се откриват при 95% от болните. По отношение на често срещаните асоциирани белези: хиперрефлексия в горни крайници се установява при 85% от пациентите, слабост в долни крайници се открива при 80%, а тазоворезервоарна императивност при 35% от болните. Смущение във вибрационния усет в долни крайници се наблюдава при 35% от болните. При един пациент клинично се установяват миопатни промени, потвърдени от ЕМГ данни за миогенна увреда. Полиневритна симптоматика не се обективизира при никой от болните. При един болен се установява увреда на зрителния нерв, доловена от ОСТ, но е възможно оптичното засягане при него да бъде свързано със съпътстваща консумация на концентрат. При един пациент е наблюдавано булбарно ангажиране. Леко когнитивно нарушение се открива при двама болни, а лек дементен синдром при един пациент. Глобалната оценка на хомозиготните пациенти по отношение на всички засегнати модалности, оценена чрез Скалата за оценка на спастичната парапареза варира между 0/52 и 34/52.

При 14 болни са осъществени хематологични и биохимични изследвания. Ликворно изследване е проведено при 6 болни. ЕМГ с Dantec-Keypoint електромиограф (Natus, Copenhagen, Denmark) е осъществено при 11 болни. МРТ на главен мозък и цервикален гръбнак с апарат 1.5 T MR Imager (MR Signa HDxt,

GE Healthcare Milwaukee USA) при 3 болни и с апарат 0.5T МРТ (Phillips GS PTPTN) при 8 болни. Невропсихологично изследване с тест батерия, оценяваща ексекутивните функции, внимание, памет, ориентация, интелектуални функции, зрително-пространствени способности и праксис е проведено при 13 болни. Невроофтальмологично изследване е проведено при 11 пациенти, също при 11 болни е осъществена отоневрологична консултация. Оптична кохерентна томография (ОСТ) е проведена при 8 болни.

Повечето съобщения в литературата говорят за автозомно-рецесивен тип на унаследяване при SPG7 формата. Няколко изследвания съобщават за хетерозиготни мутации в параплегиновия ген (McDermott, 2001; Elleuch, 2006; Arnoldi, 2008; Brugmann, 2008; Warnecke, 2010; Schlipf, 2011; Sanchez-Ferrero, 2012). През 2001 г. McDermott съобщава за семейство, при което мутацията в параплегиновия ген изглежда се предава по автозомно-доминантен модел. Arnoldi, който през 2008 г. описва същия тип мутация, която е открита и при ромските семейства в България, съобщава за 4 хетерозиготни индивиди при условие, че мутацията се локализира в консервативен домен на гена и не е открита при никой от контролите. Неотдавнашно изследване демонстрира неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество при асимптомен хетерозиготен носител на мутация в параплегиновия ген (Warnecke, 2010). Тези наблюдения навеждат на мисълта, че е възможно съществуването на двоен модел на унаследяване при тази форма на заболяването – автозомно-рецесивен и автозомно-доминантен с непълна пенетрантност. В литературата съществуват и други предположения, а именно двугенен модел на унаследяване, базирани на изследванията на Корпен.

Мутация p.L78X е установена освен при българските роми и при роми, живеещи в Италия (Arnoldi и сътр., 2008) и Испания (Sanchez-Ferrero и сътр., 2012). На следващата таблица е направен обзорен преглед на фенотипните характеристики на болните, носители на хомозиготна p.L78X мутация с български, испански и италиански произход.

Обзорно сравнение на фенотипни характеристики на българските хомозиготни носители на мутация p.L78X, сравнено с описаните преди испанско (HSP296) и италиански (PI-II-2 and PI-II-1) семейства със същата мутация

Таблица 73 Сравнително представяне на фенотипните характеристики при хомозиготните носители на параплегинови мутации в българските, италианските и испанското семейства

Семейство /Номер на пациент	PI-II-1 (Arnoldi и сътр.)	P2 (Arnoldi и сътр.)	HSP296 (Sanchez-Ferrero и сътр.)	27-IV.3	26-IV.9	29-II.1	30-II.1	28-II.1
Възраст/Възраст на началните симптоми, години	62/60	50/40	20/40	56/34	41/35	53/42	37/48	41/31
Първи симптоми	Слабост в ДК	Нестабилност на походката и залитане	Стегнато ст в ДК	Слабост и стегнатост в ДК; Затруднено изправяне от клекнало положение и изкачване на стълби	Стегнатост и слабост в ДК; Болезнени мускулни спазми в ДК; Нестабилност на походката и залитане	Нестабилност на походката и залитане	Дизартричен говор; Нестабилност на походката и залитане	Слабост и спастичност в ДК; Нестабилност на походката и залитане; Дизартричен говор
Тежест	Самостоятелно придвижване	Самостоятелно придвижване	Придвижване с помощни средства	Придвижване с помощни средства	Самостоятелно придвижване	Самостоятелно придвижване	Самостоятелно придвижване	Самостоятелно придвижване
Спастичност в ДК	+	+	-	+	+	+	+	+
Слабост в ДК	+	+	-	+	+	+	+	+
Рефлекси в ДК	Оживени	Оживени	-	Оживени	Оживени	Оживени	Оживени	Оживени
Патологични рефлекси	+	+	-	+	+	+	-	+

Намален вибрационен усет в ДК	-	-		+	+	+	-	-
Мускулни хипотрофии	-	-		+	-	-	-	-
Пес кавус	-	-	-	-	-	-	-	-
Тазоворезе рвоарни дисфункции	-	+	+	-	+	+	+	+
Церебеларни и белези в ДК	-	-	-	+	+	+	+	+
Церебеларни и белези в ГК	-	-	-	+	+	+	+	+
Нистагъм	-	-	-	-	-	-	+	+
Сакади	-	-	-	-	-	-	-	-
Церебеларна дизартрия	-	-	-	+	-	-	+	+
МРТ на главен мозък	Нормален	Нормален	Нормален	Церебеларна атрофия	Церебеларна атрофия; Неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество	Церебеларна атрофия; Неспецифични и лезии в бялото мозъчно вещество	Лека церебеларна атрофия	Неспецифични лезии в Бялото мозъчно вещество; Церебеларна атрофия
ЕМГ/ЕНГ	Нормални	Нормални	Нормални	Миогенна увреда	Нормални	Нормални	Нормални	Нормални
Допълнителен коментар	Албинизъм /Леко когнитивно нарушение	-	-	Слабост на проксималната мускулатура на 4-те крайника; Слабост на лицевата мускулатура; MMSE=27	Нормално когнитивно функциониране	MCI, MMSE=23	Лек дементен синдром; MMSE=18; Булбарни прояви – дисфагия, отслабени фарингеални ирефлекси	Дисекзективни белези, MMSE=28

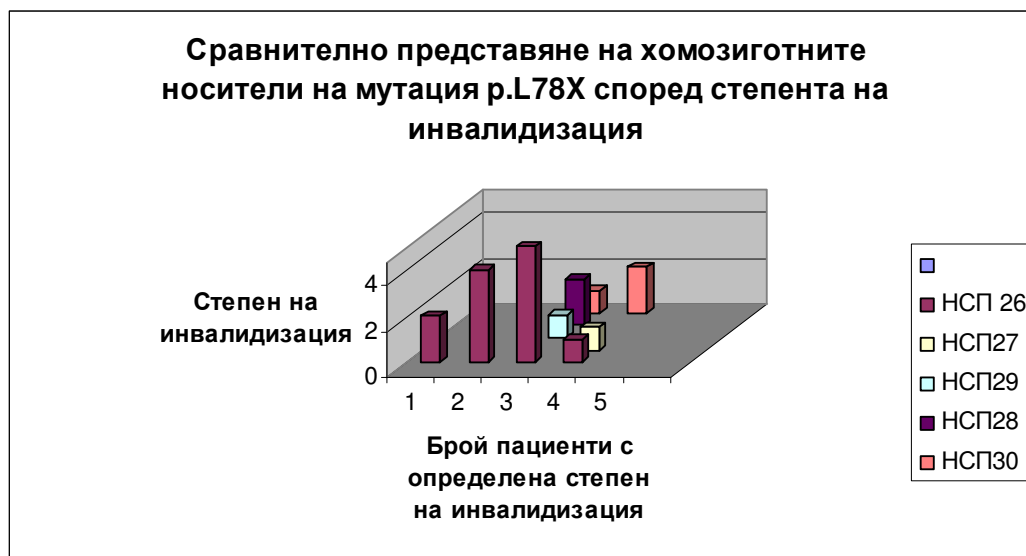
От показаните данни в таблицата може да се направи заключението, че между българските и италианските семейства съществуват много сходни черти. При всички са налице болестно оживени рефлексни в долни крайници, спастично повишен мускулен тонус и патологични рефлексни. Очертават се обаче и някои важни различия: италианските и испанското семейство демонстрират чиста фенотипна изява, докато при българските семейства е налице комплицирана с церебеларна атаксия, ангажиране на ЧМН и миогенна увреда клинична картина. Те се съпътстват от промени в когнитивните функции свързани с наличието на дисекзекутивни симптоми, леко когнитивно нарушение и лек дементен синдром. При българските пациенти се наблюдава и добре проявена церебеларна симптоматика, ангажираща походката и крайниците. Друга съществена отличителна черта са промените, разкрити при невроизобразяването, свързани с присъствието на церебеларна атрофия и неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество, които също не се наблюдават при италианските и испанска фамилии. Особено впечатляваща е липсата на корелация между присъствието на церебеларна атрофия на МРТ и клиничната изява на малкомозъчна симптоматика. Наблюдават се пациенти с разгърната клиника на церебеларно ангажиране и отсъствие на малкомозъчно засягане от образните изследвания и обратното. ЕМГ изследване е нормално при всички, с изключение на един пациент, при който се откриват категорични данни за миогенна увреда, клинично свързана с присъствието на миопатен синдром. От друга страна сред българските пациенти има и хомозиготни носители, които имат само оживени с поликинетични характеристики СНР в долни крайници. Според нас обсъжданата българската кохорта болни разкрива добре една съществена черта на тази форма на НСП, а именно възможността за голяма фенотипна хетерогенност дори и сред носителите на една и съща мутация в параспегиновия ген, докато при испанската и италианските фамилии се очертава един по-хомогенен фенотип. В едно и също българско семейство са налице асимптомни носители на мутацията и пациенти с чиста и комплицирана клинична изява на симптомите. От изложеното до тук прави впечатление и друга особеност на НСП тип 7, а именно да дебютира и протича със симптоми, които първоначално биха могли да насочат клиничното мислене към други диагнози. При един от описаните хомозиготни пациенти заболяването започва с комбинация от пирамидни и церебеларни симптоми и първоначалната му диагноза е демиелинизиращо заболяване. При други трима болни церебеларната симптоматика е толкова добре изразена при само набелязана пирамидна увреда, че първите диагнози при тях са насочени към автозомно-рецесивна церебеларна атаксия.

Като цяло може да се направи заключение, че НСП тип 7 протича с умерено тежка фенотипна изява, като това твърдение се илюстрира добре от факта, че 21% (4/19) от пациентите нямат никакви трудности при самостоятелното придвижване, 58% (11/19) имат известни трудности при ходене, но не използват помощни средства и едва 21% (4/19) са принудени да употребяват помощно средство след средна продължителност на заболяването 10 години. При българските семейства с ромски етнически произход е налице по-богат и разнообразен фенотип, сравнено с италианските и испанската фамилии.

## СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА СЕМЕЙСТВАТА С МУТАЦИЯ p.L78X В ПАРАПЛЕГИНОВИЯ ГЕН

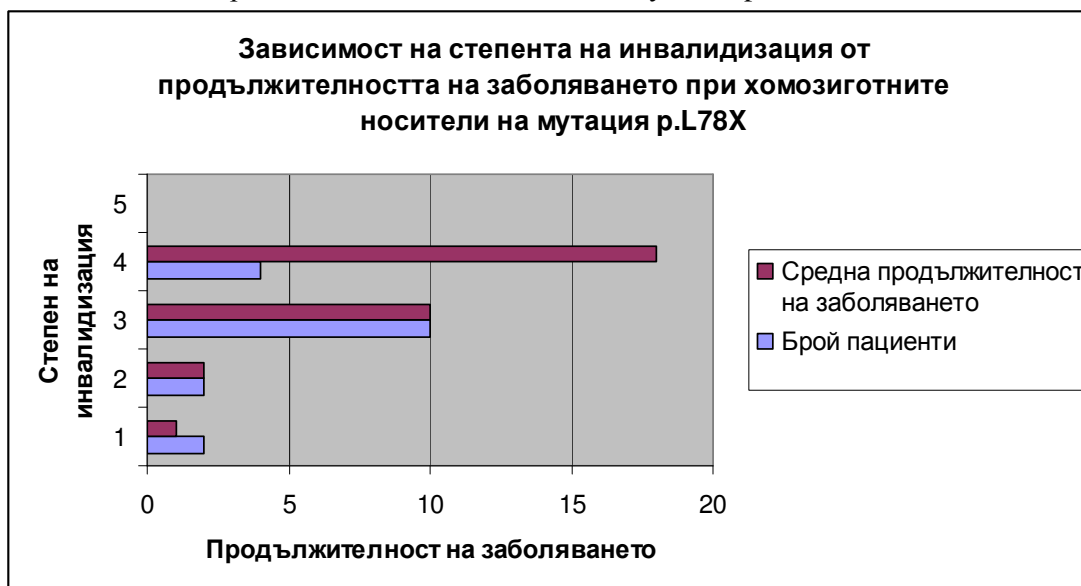
На фигура 34 е направено сравнително представяне на хомозиготните носители на мутация p.L78X според степента на инвалидизация на отделните представители на седемте семейства. Тя отново демонстрира, че клиничната картина сред носителите на мутацията е умерена тежка. Сред представителите на фамилиите няма болни, които са с пета степен на инвалидизация и съответно имат нужда от инвалиден стол. Преобладаващият брой пациенти имат втора и трета степен на инвалидизация, а само 4 болни имат необходимост от подкрепа от помощно средство при придвижване.

Фигура 34 Сравнително представяне на хомозиготните носители на мутация p.L78X според степента на инвалидизация



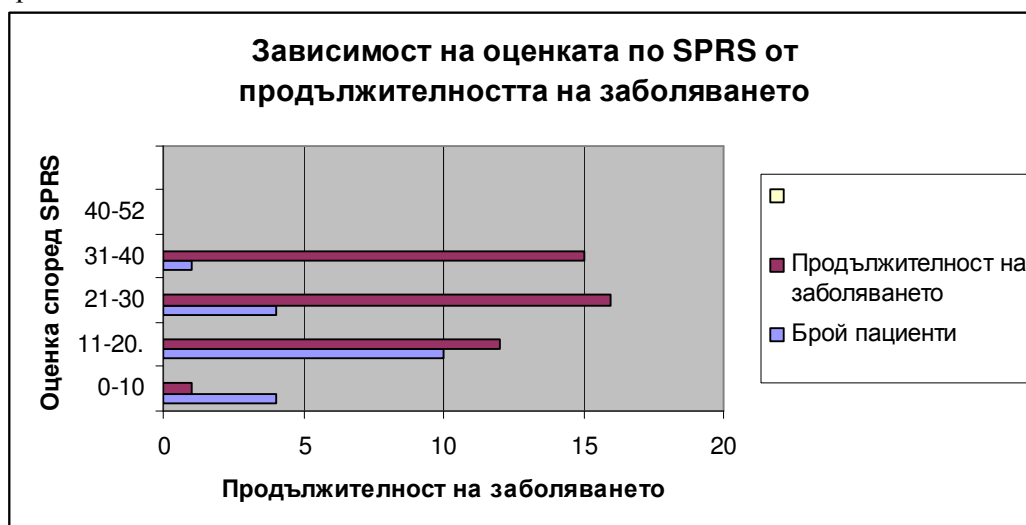
Тежестта на клиничното засягане е сравнително еднакво проявена сред отделните представители на седемте фамилии и макар и хетерогенна показва ясна зависимост от продължителността на заболяването, което е представено на фигури 35, 36 и 37

Фигура 35 Зависимост на степента на инвалидизация от продължителността на заболяването при хомозиготните носители на мутация pL78X



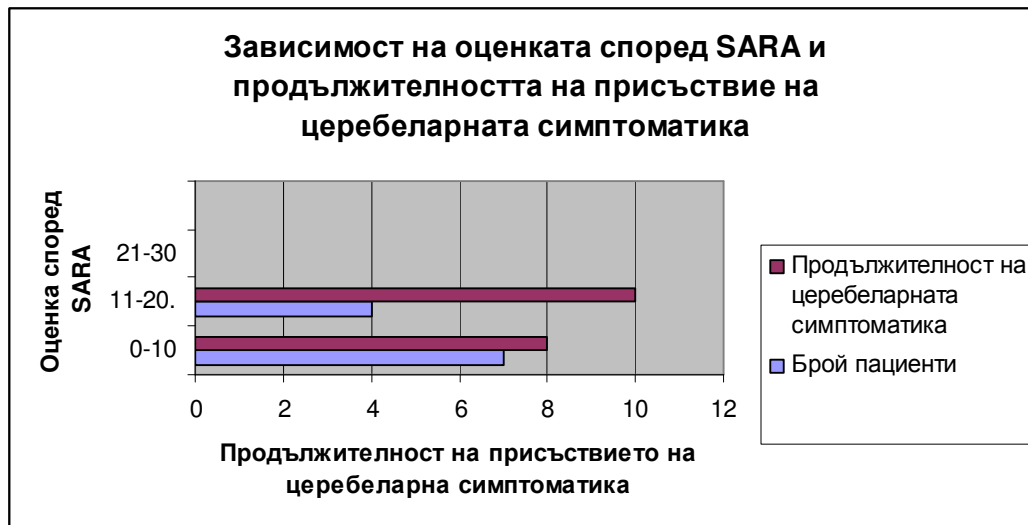
Продължителността на заболяването има добре изразени взаимоотношения и с оценката според Скалата за оценка на спастичната парапареза и показва тенденцията за нарастване на тежестта на заболяването с неговата продължителност (фигура 36).

Фигура 36 Зависимост на оценката по Скалата за спастична парапареза от продължителността на заболяването



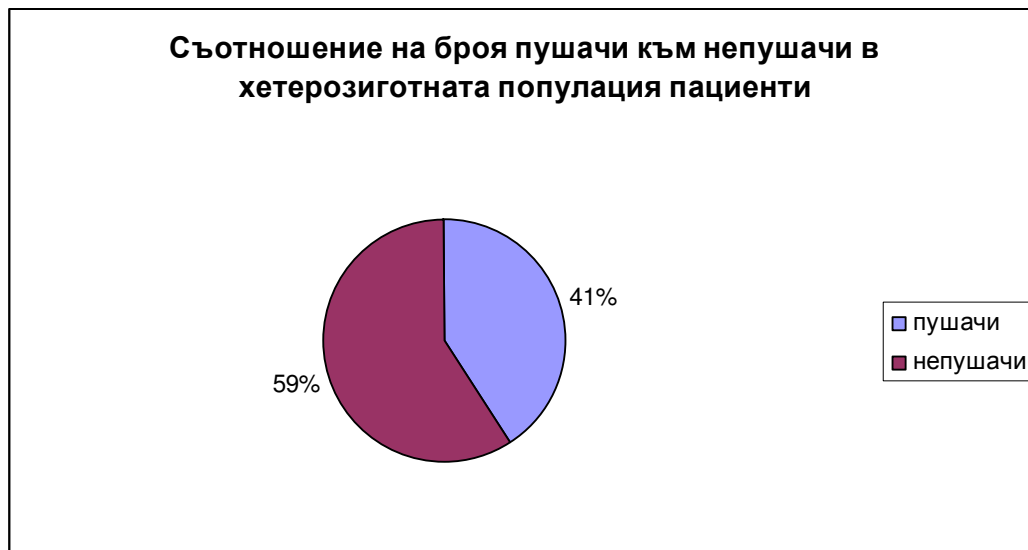
Подобна зависимост с давността на заболяването се открива и по отношение на тежестта на церебеларната симптоматика, оценена чрез Скалата за откриване и оценка на атаксията.

Фигура 37 Зависимост на оценката по Скалата за откриване на атаксиията от продължителността на присъствие на церебеларната симптоматика



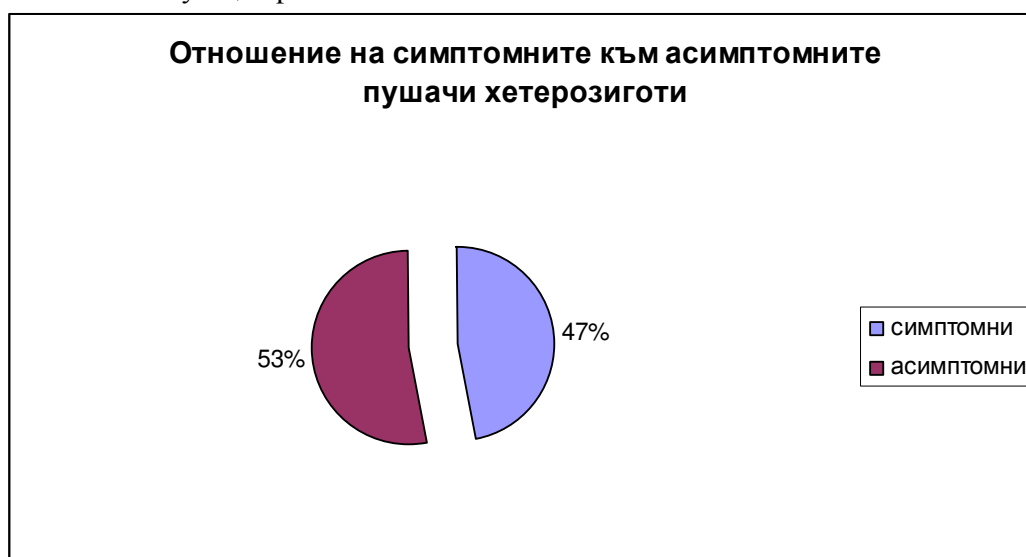
Една от целите на нашето изследване бе насочена към оценяване влиянието на факторите на средата като тютюнопушенето, причиняващо оксидативен стрес, върху развитието и прогресията на тази форма на заболяването. От хетерозиготната популация пациенти бяха подбрани индивидите, които имат I степен роднинска връзка с носител на мутацията в хомозиготно състояние. Сред тях 9 индивида са пушачи, а 13 са непушачи, което е представено на фигура 38.

Фигура 38 Съотношение на броя пушачи към непушачи в хетерозиготната популация пациенти



Тези две групи представители на хетерозиготната популация бяха допълнително разделени на такива, които имат лека пирамидна симптоматика, оценена според 5-степенната скала за пирамидно засягане и такива, при които пирамидно ангажиране не се установява. Направеният анализ показва, че девет от симптомните хетерозиготи никога не са пушили, а осем са пушачи. Процентното разпределение на пациентите е представено на фигура 39

Фигура 39 Отношение на симптомните към асимптомните пушачи хетерозиготни носители на мутация рL78X



От представеното обсъждане дотук не може да се заключи с абсолютна увереност, че фактори на средата като тютюнопушенето имат влияние върху развитието на заболяването.

От направеното изложение могат да се направят следните заключения за тази форма на заболяването:

1. Мутациите в парапегиновия ген са причина за поява на широко разпространена в България форма на НСП
2. Мутация р.L78X е често срещаща се сред ромския етнос и при нея се наблюдава ефект на родоначалника
3. Моделът на унаследяване при преобладаващата част от семействата е автозомно-рецесивен
4. Част от семействата, носители на мутацията са инбредни
5. Първите прояви могат да варират в широк диапазон - между II и VI декада от живота
6. Тази форма не е тежко инвалидизираща и 58% от пациентите запазват възможност за самостоятелно придвижване след средно 10 годишна продължителност на заболяването
7. Типична е бавната прогресия
8. Характерна е клинична хетерогенност като наред с пациентите с минимално пирамидно засягане, се наблюдават и такива с чист и комплициран фенотип

9. Основни комплициращи симптоми са церебеларната атаксия и когнитивните смущения. При част от болните е възможно ангажиране на ЧМН и миогенна увреда
10. Сред българската популация болни няма сигурни данни за въвличане на оптичния нерв в болестния процес
11. Често срещана комплицираща изява от невроизобразяването е наличието на церебеларна атрофия на МРТ и неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество
12. Липсва корелация между МРТ данните за церебеларна атрофия и клиничното присъствие на малкомозъчна симптоматика
13. При част от изследваните мутация р.L78X се открива в хетерозиготно състояние като отново е налице клинично разнообразие като част от тях са асимптомни, други имат данни за леко пирамидно ангажиране, а при трети се наблюдава разгърната картина на пирамидно увреждане
14. Няма сигурни данни за влиянието на тютюнопушенето като фактор, водещ до оксидативен стрес, върху разгръщането и прогресията на заболяването
15. Повдига се въпросът за възможен смесен автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен модел или за двугенен модел на унаследяване
16. Обсъжда се влиянието на модифициращи фенотипната изява фактори

### III.7 СРАВНИТЕЛНО ОБСЪЖДАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С МУТАЦИИ В ГЕНИТЕ, КОДИРАЩИ ПАРАПЛЕГИН И СПАТАКСИН

На таблица 73 са представени обобщените характеристики на семействата, носители на мутации в гените, кодиращи параплегин и спатаксин

Таблица 73 Сравнително представяне на семействата, носители на мутации в спатаксиновия и параплегиновия ген

Ген	Параплегин	Спатаксин
Мъже/Жени с хомозиготна мутация	10/9	0/2
Възраст при началните симптоми (години)	37 (SD 8.11, граници 17-52)	19 (граници 17-21)
Фамилна история на заболяването %	95	100%
Средна продължителност на заболяването (години)	10 ( SD 6.26, граници 1-23)	8 (граници 2-14)
Средна възраст, при която самостоятелното придвижване става невъзможно	57 (граници 52-67)	21 (граници 20-23)
Придвижване %		
Независимо	21% (4/19)	
Затруднено без помощни средства	58% (11/19)	
Затруднено с помощни средства	21% (4/19)	100 %
Повишен мускулен тонус %		
Липсва	11% (2/19)	0% (0/2)
Долни крайници	84% (16/19)	100% (2/2)
Горни крайници	5% (1/19)	0% (0/2)
Мускулна слабост %		
Липсва	11% (2/19)	0%
Долни крайници	84% (16/19)	100% (2/2)
Горни крайници	5% (1/19)	0%
Хипотрофия	5% (1/19)	50% (1/2)
Рефлекси %		
Долни крайници		
Нормални	0% (0/19)	0% (0/2)
Оживени	100% (19/19)	100% (2/2)
Горни крайници		
Нормални	15.8% (3/19)	0% (0/2)
Оживени	84.2% (16/19)	100% (2/2)

Патологичен рефлекс на Бабински		
Липсва	5% (1/19)	0% (0/2)
Положителен	95% (18/19)	100% (2/2)
Сетивни функции %		
Повърхностна сетивност		
Съхранена	90% (18/19)	50% (1/2)
Смутена	5% (1/19)	50% (1/2)
Дълбока сетивност		
Съхранена	63% (12/19)	100% (2/2)
Смутена	37% (7/19)	0% (0/2)
Тазоворезервоарни смущения %		
Липсват	63% (12/19)	50% (1/2)
Императивност	37% (7/19)	50% (1/2)
Церебеларна атаксия		
Липсва	42.1% (8/19)	
Присъства	57.9% (11/19)	100% (2/2)
Средна възраст на изява на церебеларната атаксия	40.8 (SD 9.96)	20.5
Средна продължителност на церебеларната симптоматика	8.27 (SD 5.36)	6.5
Невроизобразяване (МРТ)		
брой пациенти	11	
Нормална		
Церебеларна атрофия	3/11	
Спинална атрофия	6/11	1/2
Неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество	1/11	1/2
Хипоплазия на корпус калозум	4/11	1/2
Фронтална корова атрофия		
Засягане на ЧМН; %, брой пациенти		
Липсва	90.5% (17/19)	100% (2/2)
Присъства	10.5% (2/19)	0% (0/2)
Дизартрия		
Церебеларна	31% (6/19)	100% (2/2)
Спастична	0% (0)	0% (0/2)
Ангажиране на зрителния нерв		
%, брой пациенти	5% (1/19)	0%

Екстрапирамидни белези		
%, брой пациенти		
Липсват	100% (19/19)	100%
Присъстват	0% (0/19)	0%
Когнитивни смущения		
%, брой пациенти		
Липсват	11	
Леко когнитивно нарушение	72% (8/11)	50% (1/2)
Деменция	18% (2/11)	50% (1/2)
SPRS	10% (1/11)	
SARA	Вариации 0/52 - 34/52	Вариации 26/52-31/52
OCT	Вариации 0/30 – 9/30	14/30-19/30
Нормална	Осъществена при 6/19	-
	5/6	

От таблицата могат да бъдат изведени следните основни прилики и разлики между двете сравнявани групи семейства:

### Прилики

1. При двата типа мутации е налице автозомно-рецесивен модел на унаследяване
2. При двата типа мутации се открива комплицирана фенотипна изява
3. Отделните симптоми и белези, представляващи задължителни характеристики на заболяването като спастичност, хиперрефлексия в долни крайници и патологични рефлексии присъстват еднакво проявени при двата контингента болни
4. Съпътстващите и често срещани синдроми са налице и в двете групи и са приблизително еднакво проявени
5. При двата типа мутации са налице церебеларни белези като комплициращ симптом
6. Когнитивни смущения с характер на леко когнитивно нарушение се откриват и при двете групи болни
7. При образните изследвания и в двете групи пациенти се установяват неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество и спинална атрофия
8. В двете кохорти пациенти не се установяват асимптомни носители на съответната мутация

### Разлики

1. Съществуват съществени различия в средната възраст на изява на началните симптоми като в семейството със спатаксинова мутация е значително по-ранна – 19 г. в сравнение с позитивните за параплегинова мутация фамилии – 37 г.
2. Значително по-големи вариации в началната възраст на изява в параплегиновата група (17-52 г.) срещу спатаксиновата група (17-21)

3. Средната възраст, при която болните се нуждаят от подкрепа при ходене също показва важни различия – 57 г. при болните с мутация в параплегиновия ген, срещу 21 г. в семейството със спатаксинова мутация
4. За семействата с параплегинови мутации е характерна умерено тежка фенотипна изява и сравнително бавна еволюция на симптомите, докато при болните с мутации в спатаксиновия ген е налице относително бърза прогресия и тежка инвалидизация като след средно 10 годишна продължителност на болестта част от болните се нуждаят от инвалиден стол
5. За болните с параплегинови мутации е типична фенотипна хетерогенност като наред с болните с комплицирана клинична картина се наблюдават и такива с минимално пирамидно ангажиране и с чист фенотип. Подобна хетерогенност липсва в групата със спатаксинова мутация
6. Степента на церебеларно засягане, отчетена според Скалата за откриване и оценка на атксията е значително по-тежка при носителите на мутация в гена, кодиращ спатаксин
7. При част от болните с мутация в спатаксиновия ген се установява сетивна полиневропатия. Полиневропатна симптоматика не е обективизирана от ЕМГ при нито един болен с параплегинова мутация
8. В групата с мутация в параплегиновия ген се установява ангажиране на ЧМН, докато такова не е установено при позитивните за спатаксинова мутация пациенти
9. Един болен с параплегинова мутация демонстрира данни за миогенна увреда, съответстваща клинично на добре оформен миопатен синдром
10. При един болен в спатаксиновата група се откриват леки хипотрофии на дисталните мускули на горни крайници
11. В спатаксин положителната група невроизобразяващите средства установяват хипоплазия на корпус калозум и фронтална корова атрофия, липсващи при болните с параплегинова мутация
12. В групата с мутация в параплегиновия ген се откриват значителен брой хетерозиготни носители на мутацията, което не се установява в спатаксиновата група

#### **IV. ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИТЕ СПАСТИЧНИ ПАРАПАРЕЗИ – ОБОБЩЕНИЕ НА СЪВРЕМЕННИТЕ ПРЕПОРЪКИ И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОЛУЧЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ**

НСП са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, които се унаследяват автозомно-доминантно, автозомно-рецесивно или Х-свързано. Установени са повече от 48 различни в генетично отношение форми и са идентифицирани 28 от причиняващите ги гени. При липса на фамилна история на заболяването е задължително провеждането на диференциално-диагностични изследвания, основно в насока митохондриални заболявания, множествена склероза, аденомиелоневропатия, вит. В12 дефицитни състояния, миелопатия, церебеларни атаксии.

Най-честата в световен мащаб, а и в България е НСП 4 формата, дължаща се на мутации в спастиновия ген (MIM 182601). Според различните изследвания на нея се падат 40-50% от всички случаи с автозомно-доминантна НСП. По правило протича с чиста форма на заболяването, но се описват и семейства с комплициран с церебеларна атаксия, лек дементен синдром и невропатни прояви фенотип. Сред българските фамилии основен комплициращ синдром е когнитивния дефицит, независимо, че повечето семейства не правят изключение от правилото и имат чиста фенотипна изява. При един представител на българските родословия е установена и компликация с генерализирани тонично-клонични пристъпи. Средната възраст на изява на началните симптоми е силно вариабилна и може да се движи между 1- и 76-годишна възраст. В литературата съществува голям брой съобщения за спорадични случаи на СПАСТ-позитивни болни, при които липсва фамилна история на заболяването. Предполага се, че това е свързано със съществуването на около 20% асимптомно носителство на мутации в спастиновия ген. Българската популация не прави изключение и в нашето проучване бяха установени един асимптомно носител и трима болни със спорадични мутации. Сред българските пациенти също е в сила универсалното правило на Harding, че по-късната изява на първите симптоми (след 35 годишна възраст) се съпътства от по-бърза еволюция и достигане на по-висока степен на инвалидизация с по-бързи темпове в сравнение с ранното начало (преди 35 годишна възраст) на заболяването. В контекста на нашето изследване е важно да се подчертае, че съществува още един важен аспект, касаещ тежестта на клиничните изяви, а именно етническият произход. Автозомно-доминантната НСП, дължаща се на спастинови мутации се среща и при трите основни етноси в България: български, турски и ромски. Интересно е, че семействата от ромския етнос имат значимо по-тежка фенотипна изява, сравнено с българските при един и същи тип мутации.

На базата на данните от световната литература и резултатите от изследванията в България считаме, че при пациентите с чиста форма на заболяването и автозомно-доминантен тип на унаследяване, както и при спорадичните случаи с чиста фенотипна изява е уместно молекулярно-генетичното изследване да започне с изследване на спастиновия ген.

Според международните изследвания втората по честота форма на НСП в световен мащаб е НСП 3А, причинена от мутации в атластиновия ген (MIM 182600). На нея се падат около 40% от случаите с автозомно-доминантна НСП, когато е изключена мутация в спастиновия ген. Тя се характеризира с ранно начало (преди 20 годишна възраст) и сравнително бърза начална прогресия. По правило протича с чиста фенотипна картина, но може да има и комплицирана, най-често с невропатия, клиника. По принцип при тази форма не се откриват когнитивни,

сетивни и тазоворезервоарни смущения. При описаните от нас семейства се наблюдава подчертана клинична хетерогенност като наред с леките случаи на пирамидно засягане се срещат, асимптомни носители и такива с тежко протичане. Едното от изследваните от нас семейства е с чист фенотип, а другото с комплицирана с епилепсия клиника. Описаните семейства са от български и ромски произход и отново ромското семейство има изразено по-тежка клинична картина и по-ранна и тежка степен на инвалидизация в сравнение с българското.

С оглед на това считаме, че пациентите с автозомно-доминантен модел на унаследяване, ранно начало на заболяването и чиста или комплицирана фенотипна изява, при които са изключени мутации в спастиновия ген, трябва да бъдат насочени за молекулярно-генетичен анализ на гена, кодиращ атластин.

Следващи по честота автозомно-доминантни форми са НСП 31, дължаща се на мутации в REEP1 гена, която представлява 8% от автозомно-доминантните форми и НСП 10, свързана с мутации в KIF5A гена, която често се асоциира с аксонална невропатия. При българската кохорта болни тези автозомно-доминантни форми не бяха установени.

Независимо че, по правило НСП 3А формата е втората по честота в световен мащаб, то изглежда в българската популация на второ място се подрежда автозомно-рецесивната НСП 7 форма (MIM 607259), дължаща се на мутации в параплегиновия ген. Клиничната изява на тази форма може да бъде чиста или комплицирана с церебеларна атаксия, полиневропатия, оптична атрофия и булбарна симптоматика. Началната възраст на изява е твърде вариабилна с граници между 8 г. и 42 г. При част от семействата се установява наличието на кръвнородствени бракове.

За мутации в параплегиновия ген в България са изследвани общо 190 болни, произхождащи от 40 семейства, които според етническия си произход са: български (8 фамилии), турски (3 фамилии), българомохамедански (1 фамилия), ромски (28 фамилии). В нашето изследване бе установена една мутация с ефект на родоначалника, разпространена сред ромските семейства, която ангажира общо 72 болни от седем родословия като при 19 пациенти е в хомозиготно състояние, а при 53 се наблюдава хетерозиготно носителство. От тези 7 родословия при представителите на 6 фамилии се установява церебеларна атаксия. При изследваните български, турски и българомохамедански фамилии не беше установена церебеларна атаксия, но не беше верифицирана и мутация в параплегиновия ген. Семействата от ромски произход принадлежат към групите на йерлиите и калдерашите.

Интересен е фактът, че посочената мутация е описана само при ромски семейства, живеещи в Италия, Испания и България. Фенотипът не е свързан с тежко протичане и прогресията на заболяването е бавна. Средната възраст на началото варира между II и VI декада от живота, а фенотипът е комплициран с церебеларна атаксия, когнитивни нарушения и булбарна симптоматика. Според нас особено важен и обогатяващ фенотипната изява на тази форма е установеният миопатен синдром, кореспондиращ с данни за миогенна увреда при един от носителите на мутацията. Същевременно трябва да бъде подчертан и фактът за нарастващия брой съобщения в литературата за хетерозиготно носителство на мутации в параплегиновия ген. Сред част от ромските хетерозиготни носители в нашето изследване се установява присъствието на лека пирамидна симптоматика. Други автори съобщават за неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество при хетерозиготни индивиди. McDermott описва семейство с мутация в параплегиновия ген с вероятно автозомно-доминантен модел на унаследяване. В нашето изследване

също се описва симптомно хетерозиготно семейство с предаване на мутацията от баща на дете, при което също не се изключва възможността за автозомно-доминантна наследственост.

Счита се, че най-честата автозомно-рецесивна форма на НСП сред европейците е НСП 11 (ММ 182601), свързана с мутации в гена, кодиращ спатаксин. На нея се падат 21% от всички автозомно-рецесивни форми в Европа. Характеризира се с ранно начало, обикновено преди 25 годишна възраст, и предизвиква до умерена към тежка степен на инвалидизация. Типична находка от образната диагностика е хипоплазията на корпус калозум, неспецифичните лезии в бялото мозъчно вещество и фронталната корова атрофия. Във фенотипно отношение основни комплициращи черти са когнитивния дефицит, церебеларната дизартрия и хипотрофията на малките мускули на ръцете. При българската кохорта пациенти са верифицирани двама пациенти, произхождащи от едно семейство с мутация в спатаксиновия ген.

Втората по-честота автозомно-рецесивна форма е НСП 15 (ММ 270700), която се дължи на мутации в ZFYVE26 гена, който кодира белтък, наречен спастицин. Във фенотипно отношение тази форма е доста подобна на НСП 11 и се характеризира с когнитивен дефицит, невропатия, дистална амиотрофия, церебеларна атаксия, хипоплазия на корпус калозум и пигментна дегенерация на ретината. В нашето изследване не бяха установени семейства, носители на мутация в ZFYVE26 гена.

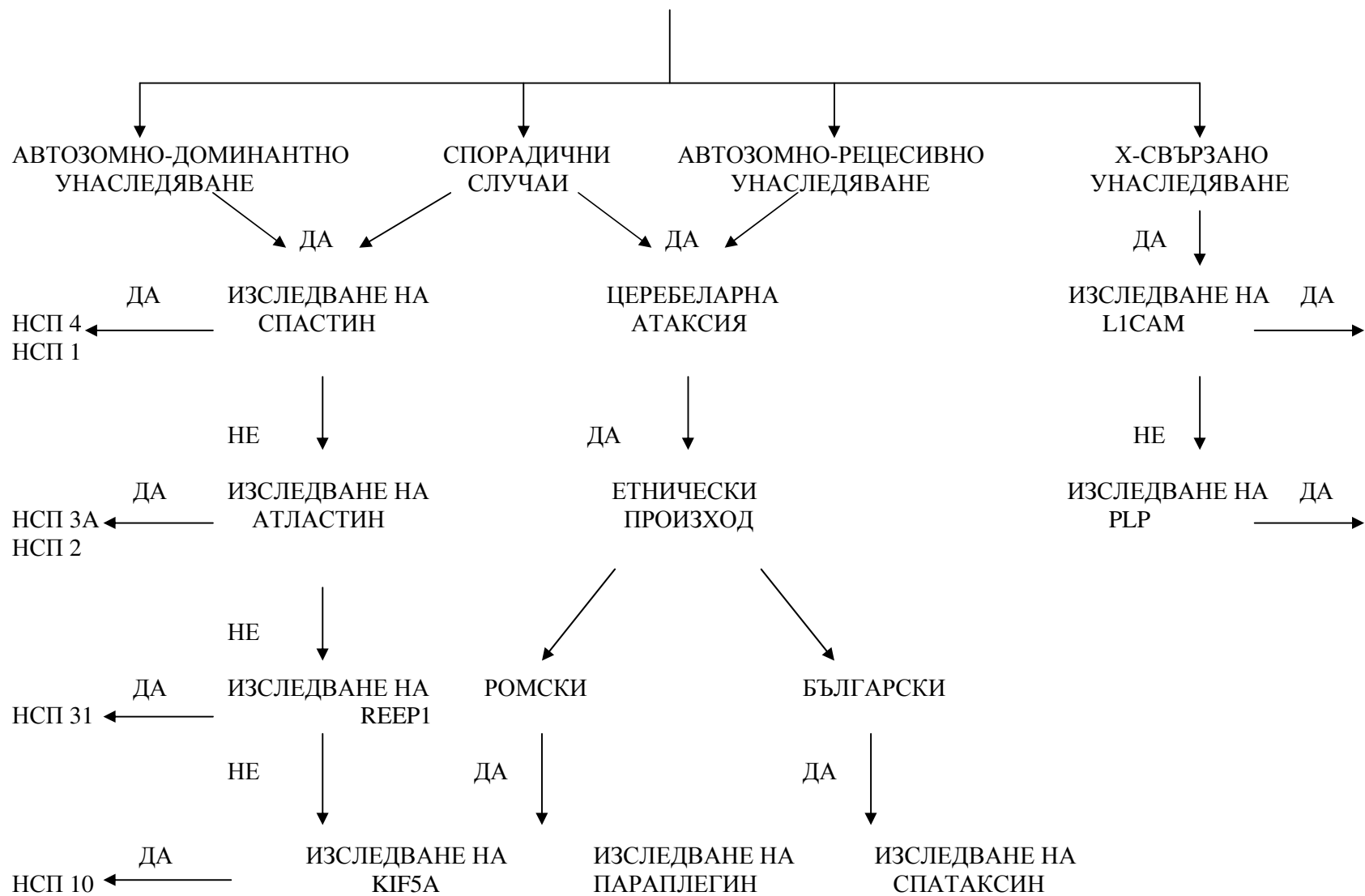
Автозомната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay е широко (АРСАКС, ММ 270550) разпространена в североизточен Квебек. Висока честота на заболяването се открива и сред холандската популация. Дължи се на мутации в SACS гена, кодиращ белтъка саксин и клинично се характеризира със спастичност, церебеларна атаксия, невропатия и ретинопатия.

До момента в България не са идентифицирани X-свързани форми на НСП. Към тази група се отнасят НСП 1 (ММ 303350), дължаща се на мутации в L1CAM гена, които кодира невралната клетъчна адхезионна молекула. Тази форма е алелна на MASA синдром и X-свързаната хидроцефалия. Мутациите в RLP гена, отговорен за възникването на НСП 2 (ММ 312920) са свързани с фенотипна изява на разнообразни по тежест синдроми, започвайки от тежката инфантилна форма на болестта на Pelizeus-Marzbacher, протичаща с окуломоторни смущения, спастична парепареза, атаксия, хореоатетоза, оптична атрофия и забавено психомоторно развитие и достигайки до леките чисти форми с късно начало. Мутациите в този ген по принцип са свързани с нарушаване процесите на миелинизация.

Направеното дотук изложение очерта най-честите форми на НСП в световен мащаб. Направените от нас изследвания показват, че подобно на останалите страни в България най-често срещаните форми на НСП се дължат на мутации в спастиновия ген. Честотата им е малко по-висока от тази в останалите страни и представлява 52% от всички установени мутации и 76% от случаите с автозомно-доминантно унаследяване. Втората по честота форма в българската популация е автозомно-рецесивната НСП 7, на която принадлежат 29% от всички случаи с НСП. На автозомно-доминантната НСП 3А, свързана с мутации в атластиновия ген се падат 16%, а най-рядка е НСП 11 формата – 3%.

Основавайки се на придобитият опит от нашите резултати, на международните препоръки за диагностика на НСП и на изводите, направени от редица изследователи бихме могли да предложим диагностичен алгоритъм за насочване за молекулярно-генетично изследване при болните с НСП в България.

# НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПАРЕЗА



Получените от нас резултати подкрепят цитираните в литературата данни за най-висока честота на разпространение на автозомно-доминантната НСП 4 форма. Същевременно малко изненадващо на второ място по разпространение се открива автозомно-рецесивната НСП 7. Причините за това най-вероятно се крият в мултиетническият социален състав на българската популация.

По-нататъшно задълбочено обсъждане и разширяване на изследвания контингент пациенти е необходимо и за затвърждаване на първоначалното ни наблюдение за лека и с по-късно начало фенотипна изява при българската популация пациенти. Като причини в съображение биха могли да влязат съответните типове мутации, възможността те да са разпространени с по-голяма честота в българската популация, вариации в експресията на мутантния протеин или евентуално допълнителна роля да играят определени фактори на средата. В редица семейства ни правеше впечатление и по-ранната поява и по-тежкото протичане на заболяването в следващите генерации.

Предмет на бъдещи изследвания е верифицирането на причините за антиципацията следващите генерации и прецизното уточняване дали причините за нея са изцяло генетични или се намесва действието и на допълнителни модифициращи негенетични фактори.

Бъдещите изследвания на биохимичните процеси и функционирането на дългите проводници в здраве и болест не само биха отговорили на тези въпроси, но биха спомогнали за разбиране същността на патологичния процес, както при НСП, така и на механизмите, лежащи в основата на редица невродегенеративни заболявания.

## V. ПРИНОСИ

### A. Научно-приложни

1. Събрана е голяма кохорта от семейства с наследствени спастични парапарези, при които е проведено клинично-генеалогично изследване.
2. Създадена е ДНК банка от всички клинично изследвани семейства, която е основа на настоящите и бъдещите генетични изследвания.
3. Разработен е диагностичен алгоритъм за насочване за молекулярно-генетично изследване на наследствените спастични парапарези в българската популация.
4. Идентифицираните генетични дефекти създават възможност за генетично консултиране на засегнатите семейства, селективен генетичен скрининг за носителство на автозомно-рецесивните форми сред високо рискови групи и общности, както и провеждане на генетична профилактика на по-тежките форми на наследствени спастични парапарези чрез пренатална диагностика в засегнатите семейства.

### B. Научно-теоретични

5. Описан е клиничния спектър на автозомно-доминантната наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в спастиновия ген, в българската популация. Проучени са генотип/фенотип корелациите при тази форма, вкл. и при 13 идентифицирани за първи път генетични дефекта в спастиновия ген.
6. Описан е клиничния спектър на автозомно-доминантната наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутации в атластиновия ген, в българската популация. Проучени са генотип/фенотип корелациите при тази форма, вкл. и при 2 идентифицирани за първи път генетични дефекта в атластиновия ген.
7. Описан е клиничния фенотип на автозомно-рецесивна форма на наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутация в спатаксиновия ген.
8. Описан е клиничния спектър на автозомно-рецесивната форма на наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутация в параплегиновия ген, в хомозиготно и в хетерозиготно състояние.
9. Установени са специфики в разпространението на различните форми на НСП сред различни етнически и религиозни малцинства. Автозомно-доминантната НСП, дължаща се на спастинови мутации е установена и при трите основни етноси: българи, турци и роми; автозомно-доминантната НСП, дължаща се на атластинови мутации е открита при българи и роми; автозомно-рецесивна форма на наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутация в спатаксиновия ген е открита сред българомохамедани; автозомно-рецесивната форма на наследствена спастична парапареза, дължаща се на мутация в параплегиновия ген у нас е открита само сред роми и е най-честата НСП в ромската общност, като се среща, както сред роми йерлии, така и сред калдераши, принадлежащи към Влашката група роми. Сред ромите са открити и клинично изследвани и други автозомно-рецесивни форми на НСП, които са обект на бъдещи генетични изследвания.

## ПУБЛИКАЦИИ

1. Андреева А, Търнев И, Литвиненко И, Иванова Н. Съвременни аспекти на наследствената спастична параплегия. Клиника, диагностика и невропатология. Бълг. невр., 2005; т.5, бр.3:130-134
2. Иванова Н, Йорданова А, Митев В, Андреева А, Търнев И, Литвиненко И, Кременски И. Съвременни аспекти на наследствената спастична параплегия. Молекулни механизми. Бълг. невр., 2005; т.5, бр.3:124-129
3. Андреева А, Йорданова А, Гергелчева В, Михайлова В, Иванова Н, Търнев И. Българско семейство с наследствена спастична парапареза с хипоплазия на корпус калозум. Бълг. невр. и псих. практика, 2008; бр.3:7-9
4. Андреева А, Кънчева Д, Иванова Н, Йорданова А, Търнев И. Наследствени спастични парапарези, дължащи се на мутации в спастиновия ген. Клинико-генетични корелации, 2013 под печат
5. Ivanova N, Lofgren, Tournev, Rousev, Andreeva, Iordanova, Georgieva, Deconinck, Kremensky, De Jongue, Mitev. Spastin gene mutations in Bulgarian patients with hereditary spastic paraplegia. Clin. Genet., 2006; 70 (6):490-495

## ПОСТЕРИ

1. Андреева А, Литвиненко И, Иванова Н, Търнев И. “АД Наследствени спастични парапарези. Клинико-генетични аспекти”. Национална конференция по неврология през 2005 г.
2. Андреева А, Йорданова А, Гергелчева В, Михайлова В, Иванова Н, Търнев И. “Наследствена спастична парапареза с хипоплазия на корпус калозум”. Националната конференция по детска неврология, психиатрия и психология през 2006 г.
3. Андреева А, Литвиненко И, Иванова Н, Йорданова А, Шотеков П, Търнев И. “Автомно-доминантни наследствени спастични парапарези, предизвикани от мутации в спастиновия ген. Клинико-генетични аспекти”. X юбилеен национален конгрес по неврология през 2007 г.
4. Андреева А, Гергелчева В, Михайлова В, Йорданова А, Търнев И. “Херeditарна спастична парапареза с агенезия на корпус калозум”. X юбилеен национален конгрес по неврология през 2007 г.
5. Андреева А, Иванова Н, Литвиненко И, Йорданова А, Търнев И. “Наследствени спастични парапарези – клинико-генетични корелации”. XI национален конгрес по неврология през 2009 г.
6. Kancheva D, Andreeva A, Chamova T, Morar B, Ivanova N, Mitev V, Azmanov D, Kalaydjieva L, Tournev I, Jordanova A. “Founder SPG7 mutation causing hereditary spastic paraplegia in Gypsies – clinical and genetic considerations”. VIB seminar, Blankenberge, Belgium, 2013

## УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ

1. Unraveling the molecular basis of hereditary spastic paraplegias – contribution from European Gypsies. Проектът е финансиран от Tom Wahling Stiftung, Германия, 2011-2012
2. Изучаване на молекулните основи на Наследствената спастична парапареза с автозомно-рецесивен тип на унаследяване чрез клинично и генетично изследване на пациенти от ромски етнически произход. Проектът е към МУ-София, начало 2012 г.
3. Фенотипни характеристики и генотип/фенотип корелации при наследствените спастични параплегии. Проектът е финансиран от МОН, 2005-2008.
4. Молекулярна диагностика на автозомно-доминантната спастична параплегия. Проектът е финансиран от МУ-София, 2002-2003.

## VI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Абаджиев М, Георгиев И, Байкушев Б. Ефектът на родоначалника върху популационно-неврогенетичната структура у нас. Бюлетин на МНЗ – МА; 4:26-31, 1978
2. Абаджиев М, Георгиев И, Василев М, Младенов П, Йосифов И, Семков С. Популационно-генетични проучвания на дегенеративни и неврологични заболявания в Михайловградски окръг. Неврология, психиатрия, неврохирургия ; 16:153-160, 1977
3. Иванова Н. Молекулни характеристики на Наследствената спастична параплегия в България. Докторска дисертация, София, 2006
4. Михова К. Мутационен анализ на SPG4 гена при български пациенти с Наследствена спастична парапареза. Дипломна работа, София, 2011
5. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени нервно-мускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация, София, 2000
6. Abdallat, A., Davis, S. M., Farrage, J., McDonald, W. I. Disordered pigmentation, spastic paraparesis and peripheral neuropathy in three siblings: a new neurocutaneous syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 43: 962-966, 1980
7. Allan, W., Herndon, C. N., Dudley, F. C. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am. J. Ment. Defic.* 48: 325-334, 1944
8. Alazami, A. M., Adly, N., Al Dhalaan, H., Alkuraya, F. S. A nullimorphic ERLIN2 mutation defines a complicated hereditary spastic paraplegia locus (SPG18). *Neurogenetics* 12: 333-336, 2011
9. Angelicheva D, Turnev I, Dye D, Chandler D, Thomas PK, Kalaydjieva L. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel developmental disorder in Gypsies maps to 18qter. *Eur J Hum Genet.* 7:560–566, 1999
10. Arnoldi A, Tonelli A, Crippa F, Villani G, Pacelli C, Sironi M, Pozzoli U, D'Angelo MG, Meola G, Martinuzzi A. A clinical, genetic and biochemical Characterization of SPG7 mutations in a large cohort of patients with Hereditary spastic paraplegia. *Hum. Mutation* 29 (4), 522-531, 2008
11. Atorino L, Silvestri L, Koppen M, Cassina L, Ballabio A, Marconi R, et al. Loss of m-AAA protease in mitochondria causes complex I deficiency and increased sensitivity to oxidative stress in hereditary spastic paraplegia. *J Cell Biol* 163: 777–87, 2003.
12. Azmanov D, Zhelyazkova S, Dimova P, Radionova M, Bojinova V, Florez L, Smith S, Tournev I, Jablensky A, Mulley J, Scheffer I, Kalaydjieva L, Sander JW. Mosaicism

of a missense SCN1A mutation and Dravet syndrome in a Roma/Gypsy family. *Epileptic Disord* 12 (2): 117-24, 2010

13. Behan W, Maia M. Strumpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 8-20, 1974

14. Bialer, M. G., Lawrence, L., Stevenson, R. E., Silverberg, G., Williams, M. K., Arena, J. F., Lubs, H. A., Schwartz, C. E. Allan-Herndon-Dudley syndrome: clinical and linkage studies on a second family. *Am. J. Med. Genet.* 43: 491-497, 1992

15. Beetz, C., Schule, R., Deconinck, T., Tran-Viet, K.-N., Zhu, H., Kremer, B. P. H., Frints, S. G. M., van Zelst-Stams, W. A. G., Byrne, P., Otto, S., Nygren, A. O. H., Baets, J., and 18 others. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain* 131: 1078-1086, 2008

16. Bettencourt C, Quintans B, Ros R, Ampuero I, Yanez Z, Pascual S, Yebenes JG, Sorbido M-J. Revisiting genotype-phenotype overlap in neurogenetics: triplet-repeat expressions mimicking spastic paraplegias. *Hum. Mutation* 1315-1333, 2012

17. Bianchine, J. W., Lewis, R. C., Jr. The MASA syndrome: a new heritable mental retardation syndrome. *Clin. Genet.* 5: 298-306, 1974

18. Blackstone, C., O'Kane, C., and Reid, E. Hereditary spastic paraplegias: membrane traffic and the motor pathway. *Nature Reviews Neuroscience* 12 -31, 2011

19. Blumen, S. C., Bevan, S., Abu-Mouch, S., Negus, D., Kahana, M., Inzelberg, R., Mazarib, A., Mahamid, A., Carasso, R. L., Slor, H., Withers, D., Nisipeanu, P., Navon, R., Reid, E. A locus for complicated hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1q24-q32. *Ann. Neurol.* 54: 796-803, 2003

20. Blumel, J., Watkins, M., Eggers, G. W. N. Spastic quadriplegia combined with congenital ichthyosiform erythroderma and oligophrenia. *Am. J. Dis. Child.* 96: 724-726, 1958

21. Bonneau, D., Rozet, J.-M., Bulteau, C., Berthier, M., Mettey, R., Gil, R., Munnich, A., Le Merrer, M. X linked spastic paraplegia (SPG2): clinical heterogeneity at a single gene locus. *J. Med. Genet.* 30: 381-384, 1993

22. Bouchard, J. P., Barbeau, A., Bouchard, R., Bouchard, R. W. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Canad. J. Neurol. Sci.* 5: 61-69, 1978

23. Boukhris, A., Stevanin, G., Feki, I., Denis, E., Elleuch, N., Miladi, M. I., Truchetto, J., Denora, P., Belal, S., Mhiri, C., Brice, A. Hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum in Tunisia. *Arch. Neurol.* 65: 393-402, 2008

24. Boukhris, A., Feki, I., Denis, E., Miladi, M. I., Brice, A., Mhiri, C., Stevanin, G. Spastic paraplegia 15: linkage and clinical description of three Tunisian families. *Mov. Disord.* 23: 429-433, 2008

25. Boukhris, A., Feki, I., Elleuch, N., Miladi, M. I., Boland-Auge, A., Truchetto, J., Mundwiller, E., Jezequel, N., Zelenika, D., Mhiri, C., Brice, A., Stevanin, G. A new locus (SPG46) maps to 9p21.2-q21.12 in a Tunisian family with a complicated autosomal recessive hereditary spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum. *Neurogenetics* 11: 441-448, 2010
26. Bouslam, N., Benomar, A., Azzedine, H., Bouhouche, A., Namekawa, M., Klebe, S., Charon, C., Durr, A., Ruberg, M., Brice, A., Yahyaoui, M., Stevanin, G. Mapping of a new form of pure autosomal recessive spastic paraplegia (SPG28). *Ann. Neurol.* 57: 567-571, 2005
27. Breckpot, J., Takiyama, Y., Thienpont, B., Van Vooren, S., Vermeesch, J. R., Ortibus, E., Devriendt, K. A novel genomic disorder: a deletion of the SACS gene leading to spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Europ. J. Hum. Genet.* 16: 1050-1054, 2008
28. Brugman, F., Wokke, J. H. J., Scheffer, H., Versteeg, M. H. A., Siermans, E. A., van den Berg, L. H. Spastin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Ann. Neurol.* 58: 865-869, 2005
29. Burgman F, Veldink J, Franssen H, Visser M, Vianney de Jong JMB, Faber C, Kremer B, Schelhaas J, Doorn P, Verschuuren M, Bruyn R, Kuks J, Robberecht W, Wokke J, H. Van den Berg L. Differentiation of Hereditary spastic paraparesis from primary Lateral sclerosis in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Arch Neurol.* 66(4):509-514, 2009
30. Byrne PC, Monagle P, Webb S, Fitzgerald B, Parfrey NA, Hutchinson M. Age-related cognitive decline in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology* 54 (7): 1510-1517, 2000
31. Casali, C., Valente, E. M., Bertini, E., Montagna, G., Criscuolo, C., De Michele, G., Villanova, M., Damiano, M., Pierallini, A., Brancati, F., Scarano, V., Tessa, A., and 11 others. Clinical and genetic studies in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 62: 262-268, 2004
32. Casari G, DeFusco M, Ciarmatori S et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 93: 973-983, 1998
33. Casari G, Rugarli E. Molecular basis of inherited spastic paraplegias. *Cur Op Genet Dev* 11: 336-342, 2001
34. Chai, J.-H., Locke, D. P., Grealley, J. M., Knoll, J. H. M., Ohta, T., Dunai, J., Yavor, A., Eichler, E. E., Nicholls, R. D. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. *Am. J. Hum. Genet.* 73: 898-925, 2003
35. Chandler D, Angelicheva D, Heather L, Gooding R, Gresham D, Yanakiev P, de Jonge R, Baas F, Dye D, Karagyozov L, Savov A, Blechschmidt K, Keats B, Thomas PK, King RH, Starr A, Nikolova A, Colomer J, Ishpekova B, Tournev I, Urtizbera JA,

Merlini L, Butinar D, Chabrol B, Voit T, Baethmann M, Nedkova V, Corches A, Kalaydjieva L. Hereditary motor and sensory neuropathy--Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord.* 10(8):584-91, 2000

36. Chinnery PF, Keers SM, Holden MJ, Ramesh V, Dalton A. Infantile hereditary spastic paraparesis due to codominant mutations in spastin gene. *Neurology* 63:710-712, 2004

37. Ciccarelli F, Proukakis C, Patel H, Cross H, Azam S, Patton M, Bork P, Crosby A. The identification of a conserved domain in both spartin and spastin, mutated in hereditary spastic paraplegia. *Genomics* 81: 437-441, 2003

38. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimaraes J, Alves C, Choro R, Lourenco E, Ribeiro P, Loureiro JL, Santos JV, Hamri A, Paternotte C, et al. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias: analysis of 106 patients in 46 families. *Arch Neurol* 56:943-949, 1999

39. Crippa, F., Panzeri, C., Martinuzzi, A., Arnoldi, A., Redaelli, F., Tonelli, A., Baschirotto, C., Vazza, G., Mostacciolo, M. L., Daga, A., Orso, G., Profice, P., and 13 others. Eight novel mutations in SPG4 in a large sample of patients with hereditary spastic paraplegia. *Arch. Neurol.* 63: 750-755, 2006

40. Crosby, A. H., Proukakis, C. Is the transportation highway the right road for hereditary spastic paraplegia? (Editorial) *Am. J. Hum. Genet.* 71: 1009-1016, 2002

41. Crosby, A. H., Patel, H., Chioza, B. A., Proukakis, C., Gurtz, K., Patton, M. A., Sharifi, R., Harlalka, G., Simpson, M. A., Dick, K., Reed, J. A., Al-Memar, A., Chrzanowska-Lightowlers, Z. M. A., Cross, H. E., Lightowlers, R. N. Defective mitochondrial mRNA maturation is associated with spastic ataxia. *Am. J. Hum. Genet.* 87: 655-660, 2010

42. Cross, H. E., McKusick, V. A. The Mast syndrome: a recessively inherited form of presenile dementia with motor disturbances. *Arch. Neurol.* 16: 1-13, 1967

43. Daras, M., Tuchman, A. J., David, S. Familial spinocerebellar ataxia with skin hyperpigmentation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 46: 743-744, 1983

44. De Michele, G., De Fusco, M., Cavalcanti, F., Filla, A., Marconi, R., Volpe, G., Monticelli, A., Ballabio, A., Casari, G., Cocozza, S. A new locus for autosomal recessive hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 16q24.3. *Am. J. Hum. Genet.* 63: 135-139, 1998

45. Depienne C, Tallaksen C, Lephay JY, Bricka B, Poëa-Guyon S, Fontaine B, Labauge P, Brice A, Durr A. Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases. *J Med Genet.* 43(3): 259-265, 2006

46. Depienne, C., Fedirko, E., Forlani, S., Cazeneuve, C., Ribai, P., Feki, I., Tallaksen, C., Nguyen, K., Stankoff, B., Ruberg, M., Stevanin, G., Durr, A., Brice, A. Exon

deletions of SPG4 are a frequent cause of hereditary spastic paraplegia. (Letter) *J. Med. Genet.* 44: 281-284, 2007

47. Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, Finardi A, Cagnoli C, Tempia F, Frontali M, Veneziano L, Sacco T, et al. Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. *Nat Genet* 42:313–321, 2010

48. Dick, K. J., Al-Mjeni, R., Baskir, W., Koul, R., Simpson, M. A., Patton, M. A., Raeburn, S., Crosby, A. H. A novel locus for an autosomal recessive hereditary spastic paraplegia (SPG35) maps to 16q21-q23. *Neurology* 71: 248-252, 2008

49. Dick, K. J., Eckhardt, M., Paisan-Ruiz, C., Alshehhi, A. A., Proukakis, C., Sibtain, N. A., Maier, H., Sharifi, R., Patton, M. A., Bashir, W., Koul, R., Raeburn, S., Gieselmann, V., Houlden, H., Crosby, A. H. Mutation of FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum. Mutat.* 31: E1251-1260, 2010

50. Dumitrescu, A. M., Liao, X.-H., Best, T. B., Brockmann, K., Refetoff, S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am. J. Hum. Genet.* 74: 168-175, 2004

51. Dürr A, Davoine CS, Paternotte C, von Fellenberg J, Cogilinicéan S, Coutinho P, Lamy C, Bourgeois S, Prud'homme JF, Penet C, Mas JL, Burgunder JM, Hazan J, Weissenbach J, Brice A, Fontaine B. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain.* 119:1487–96, 1996

52. Dürr A, Tallaksen C, Depienne C. Spastic paraplegia type 4. *NCBI Bookshelf*, 2012

53. Dürr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9:885–894, 2010.

54. Dürr, A., Camuzat, A., Colin, E., Tallaksen, C., Hannequin, D., Coutinho, P., Fontaine, B., Rossi, A., Gil, R., Rousselle, C., Ruberg, M., Stevanin, G., Brice, A. Atlastin1 mutations are frequent in young-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Arch. Neurol.* 61: 1867-1872, 2004

55. Dursun, U., Koroglu, C., Orhan, E.K., Ugur, S. A., Tolun, A. Autosomal recessive spastic paraplegia (SPG45) with mental retardation maps to 10q24.3-q25.1. *Neurogenetics* 10: 325-331, 2009

56. Elleuch, N., Depienne, C., Benomar, A., Ouvrard Hernandez, A. M., Ferrer, X., Fontaine, B., Grid, D., Tallaksen, C. M. E., Zemmouri, R., Stevanin, G., Dürr, A., Brice, A. Mutation analysis of the paraplegin gene (SPG7) in patients with hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 66: 654-659, 2006

57. Elleuch, N., Bouslam, N., Hanein, S., Lossos, A., Hamri, A., Klebe, S., Meiner, V., Birouk, N., Lerer, I., Grid, D., Bacq, D., Tazir, M., Zelenika, D., Argov, Z., Dürr, A., Yahyaoui, M., Benomar, A., Brice, A., Stevanin, G. Refinement of the SPG15 candidate interval and phenotypic heterogeneity in three large Arab families. *Neurogenetics* 8: 307-315, 2007

58. Engert, J. C., Berube, P., Mercier, J., Dore, C., Lepage, P., Ge, B., Bouchard, J.-P., Mathieu, J., Melancon, S. B., Schalling, M., Lander, E. S., Morgan, K., Hudson, T. J., Richter, A. ARSACS, a spastic ataxia common in northeastern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nature Genet.* 24: 120-125, 2000
59. Erlich, Y., Edvardson, S., Hodges, E., Zenvirt, S., Thekkat, P., Shaag, A., Dor, T., Hannon, G. J., Elpeleg, O. Exome sequencing and disease-network analysis of a single family implicate a mutation in KIF1A in hereditary spastic paraparesis. *Genome Res.* 21: 658-664, 2011
60. Errico A, Ballabio A, Rugarli EI. Spastin, the protein mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, is involved in microtubule dynamics. *Hum Mol Genet* 11(2): 153-163, 2002.
61. Evans, K., Keller, C., Pavur, K., Glasgow, K., Conn, B., Lauring, B. Interaction of two hereditary spastic paraplegia gene products, spastin and atlastin, suggests a common pathway for axonal maintenance. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 103: 10666-10671, 2006
62. Eymard-Pierre, E., Lesca, G., Dollet, S., Santorelli, F. M., di Capua, M., Bertini, E., Boespflug-Tanguy, O. Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 518-527, 2002
63. Eymard-Pierre, E., Yamanaka, K., Haeussler, M., Kress, W., Gauthier-Barichard, F., Combes, P., Cleveland, D. W., Boespflug-Tanguy, O. Novel missense mutation in ALS2 gene results in infantile ascending hereditary spastic paralysis. *Ann. Neurol.* 59: 976-980, 2006
64. Farag, T. I., El-Badramany, M. H., Al-Sharkawy, S. Troyer syndrome: report of the first 'non-Amish' sibship and review. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 53: 383-385, 1994
65. Ferreira N, Quattrini A, Valsecchi V, Errico A, Ballabio A, Rugarli EI. Mice lacking paraplegin, a mitochondrial protease involved in hereditary spastic paraplegia, show axonal degeneration and abnormal mitochondria. *Mitochondrion* 1: S21-S22, 2001
66. Fink, J. K. Advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr. Opin. Neurol.* 10: 313-318, 1997
67. Fink, J. K., Heiman-Patterson, T., Bird, T., Cambi, F., Dube, M.-P., Figlewicz, D. A., Haines, J. L., Hentati, A., Pericak-Vance, M. A., Raskind, W., Rouleau, G. A., Siddique, T. Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research. *Neurology* 46: 1507-1514, 1996
68. Fink J. Progressive spastic paraparesis: Hereditary spastic paraplegia and its relation to primary and amyotrophic lateral sclerosis. *Sem. In Neur.* 21(2):199-207, 2001
69. Fink J. Hereditary spastic paraplegia overview. *GeneReviews – NCBI Bookshelf*, 2009

70. Fransen, E., Lemmon, V., Van Camp, G., Vits, L., Coucke, P., Willems, P. J. CRASH syndrome: clinical spectrum of corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs, spastic paraparesis and hydrocephalus due to mutations in one single gene, L1. *Europ. J. Hum. Genet.* 3: 273-284, 1995
71. Friesema, E., Grueters, A., Halestrap, A., Reeser, M., Visser, T. Mutations in a thyroid hormone transporter in patients with severe psychomotor retardation and high serum T3 levels. (Abstract) *Thyroid* 13: 672 only, 2003
72. Friesema, E. C. H., Grueters, A., Biebermann, H., Krude, H., von Moers, A., Reeser, M., Barrett, T. G., Mancilla, E. E., Svensson, J., Kester, M. H. A., Kuiper, G. G. J. M., Balkassmi, S., Uitterlinden, A. G., Koehrlé, J., Rodien, P., Halestrap, A. P., Visser, T. J. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 364: 1435-1437, 2004
73. Fryns, J. P., Schrandt-Stumpel, C., de Die-Smulders, C., Borghgraef, M., van den Berghe, H. MASA syndrome: delineation of the clinical spectrum at prepubertal age. *Am. J. Med. Genet.* 43: 402-407, 1992
74. Fryns, J. P., Spaepen, A., Cassiman, J. J., Van den Berghe, H. X linked complicated spastic paraplegia, MASA syndrome, and X linked hydrocephalus owing to congenital stenosis of the aqueduct of Sylvius: variable expression of the same mutation at Xq28. (Letter) *J. Med. Genet.* 28: 429-431, 1991
75. Fryns, J. P., Hellemans, M., Van den Berghe, H. Macrocephaly, distinct craniofacial appearance and spastic paraplegia: an autosomal recessive subtype of complicated spastic paraplegia. *Clin. Genet.* 45: 228-230, 1994
76. Fortini D, Cricchi F, DiFabio R, Damiano M, Commanducci G, Benedetti L, Valoppi M, Grieco GS, D'Eugenio O, Celato A, Santorelli F, Casali C, Amabile GA, Pierelli F. Current insights into familial spastic paraparesis: new advances in an old disease. *Functional Neurol* 18(1): 43-49, 2003
77. Fonknechten N, Mavel D, Byrne P, Davoine CS, Cruaud C, Bönsch D, Samson, D, Cou-tinho P, Hutchinson M, McMonagle P, Burgunder J, Tartaglione A, Heinzlef O, Feki I, Deufel T, Parfrey N, Brice A, Fontaine B, Prudhomme J, Weissenbach J, Durr A, and Hazan J. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Human Molecular Genetics* 9: 637-644, 2000
78. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, De Jonghe P, Lossos A, Lynch T, Mariotti C, Schols L, Spinazzola A, Szolnoki Z, Tabrizi S, Tallaksen C, Zeviani M, Burgunder J-M, Harbo H. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic Paraplegias. *European Journal of Neurology* 17: 179-188, 2010
79. Gilbert, W. R., Jr., Smith, J. L., Nyhan, W. L. The Sjogren-Larsson syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 80: 308-316, 1968
80. Goldsmith, L. A., Baden, H. P., Canty, T. G. Sjogren-Larsson syndrome. *Acta Derm. Venerol.* 51: 374-378, 1971

81. Goldstein LSB. Kinesin molecular motors: transport pathways, receptors and human disease. *Procl Natl Acad Sci USA* 98: 6999-7003, 2001.
82. Goizet, C., Boukhris, A., Durr, A., Beetz, C., Truchetto, J., Tesson, C., Tsaousidou, M., Forlani, S., Guyant-Marechal, L., Fontaine, B., Guimaraes, J., Isidor, B., and 14 others. CYP7B1 mutations in pure and complex forms of hereditary spastic paraplegia type 5. *Brain* 132: 1589-1600, 2009
83. Goizet, C., Boukhris, A., Maltete, D., Guyant-Marechal, L., Truchetto, J., Mundwiller, E., Hanein, S., Jonveaux, P., Roelens, F., Loureiro, J., Godet, E., Forlani, S., and 12 others. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 73: 1111-1119, 2009
84. Gorman, M. P., Golomb, M. R., Walsh, L. E., Hobson, G. M., Garbern, J. Y., Kinkel, R. P., Darras, B. T., Urion, D. K., Eksioglu, Y. Z. Steroid-responsive neurologic relapses in a child with a proteolipid protein-1 mutation. *Neurology* 68: 1305-1307, 2007
85. Guergueltcheva V, Peeters K, Baets J, Ceuterick-de Groote C, Martin J-J R, Suls A, Vriendt E D, Mihaylova V, Tchamova T, Almeida-Souza L, Ydens E, Tzekov C, Hadjidekov G, Gospodinova M, Storm K, Reyniers E, Bichev S, van der Ven P F M, O Fürst D, Mitev V, Lochmüller H, Timmerman V, Tournev I, De Jonghe P, and Jordanova A. Distal myopathy with upper limb predominance caused by filamin C haploinsufficiency. *Neurology* 77:2105–2114, 2011
86. Hazan, J., Lamy, C., Melki, J., Munnich, A., de Recondo, J., Weissenbach, J. Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. *Nature Genet.* 5: 163-167, 1993
87. Hazan, J., Davoine, C. S., Mavel, D., Fonknechten, N., Paternotte, C., Fizames, C., Cruaud, C., Samson, D., Muselet, D., Vega-Czarny, N., Brice, A., Gyapay, G., Heilig, R., Fontaine, B., Weissenbach, J. A fine integrated map of the SPG4 locus excludes an expanded CAG repeat in chromosome 2p-linked autosomal dominant spastic paraplegia. *Genomics* 60: 309-319, 1999
88. Hazan, J., Fonknechten, N., Mavel, D., Paternotte, C., Samson, D., Artiguenave, F., Davoine, C.-S., Cruaud, C., Durr, A., Wincker, P., Brottier, P., Cattolico, L., Barbe, V., Burgunder, J.-M., Prud'homme, J.-F., Brice, A., Fontaine, B., Heilig, R., Weissenbach, J. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nature Genet.* 23: 296-303, 1999
89. Hanein, S., Durr, A., Ribai, P., Forlani, S., Leutenegger, A.-L., Nelson, I., Babron, M.-C., Elleuch, N., Depienne, C., Charon, C., Brice, A., Stevanin, G. A novel locus for autosomal dominant 'uncomplicated' hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 8p21.1-q13.3. *Hum. Genet.* 122: 261-273, 2007
90. Hanein, S., Martin, E., Boukhris, A., Byrne, P., Goizet, C., Hamri, A., Benomar, A., Lossos, A., Denora, P., Fernandez, J., Elleuch, N., Forlani, S., Durr, A., Feki, I., Hutchinson, M., Santorelli, F. M., Mhiri, C., Brice, A., Stevanin, G. Identification of the SPG15 gene, encoding spastizin, as a frequent cause of complicated autosomal-recessive spastic paraplegia, including Kjellin syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 992-1002, 2008

91. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1:1151–5, 1983
92. Harding AE. Hereditary spastic paraplegias. *Semin Neurol*. 13:333–6, 1993
93. Hewamadduma, C., McDermott, C., Kirby, J., Grierson, A., Panayi, M., Dalton, A., Rajabally, Y., Shaw, P. New pedigrees and novel mutation expand the phenotype of REEP1-associated hereditary spastic paraplegia (HSP). *Neurogenetics* 10: 105-110, 2009
94. Hentati A, Deng HX, Zhai H et al. Novel mutations in spastin gene and absence of correlation with age at onset of symptoms. *Neurology* 55 (9): 1388–1390, 2000
95. Heinzlef O, Paternotte C, Mahieux F, Prud'homme JF, Dien J, Madigand M, Pouget J, Weissenbach J, Rouillet E, Hazan J. Mapping of a complicated familial spastic paraplegia to locus SPG4 on chromosome 2p. *J Med Genet* 35:89–93, 1988
96. Hodgkinson, C. A., Bohlega, S., Abu-Amero, S. N., Cupler, E., Kambouris, M., Meyer, B. F., Bharucha, V. A. A novel form of autosomal recessive pure hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 13q14. *Neurology* 59: 1905-1909, 2002
97. Hughes, C. A., Byrne, P. C., Webb, S., McMonagle, P., Patterson, V., Hutchinson, M., Parfrey, N. A. SPG15, a new locus for autosomal recessive complicated HSP on chromosome 14q. *Neurology* 56: 1230-1233, 2001
98. Ivanova N, Claeys K, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M, Haberlova J, Lo'fgren A, Smeyers G, Nelis E, Mercelis R, Plecko B, Priller J, Zamecnik J, Ceulemans B, Kjersti Erichsen A, Bjorck E, Nicholson G, Sereda M, Seeman P, Kremensky I, Mitev V, De Jonghe P. Hereditary Spastic Paraplegia 3A Associated With Axonal Neuropathy. *Arch Neurol*, 64:706-713, 2007
99. Jagell, S., Gustavson, K.-H., Holmgren, G. Sjogren-Larsson syndrome in Sweden: a clinical, genetic and epidemiological study. *Clin. Genet*. 19: 233-256, 1981
100. Jagell, S., Polland, W., Sandgren, O. Specific changes in the fundus typical for the Sjogren-Larsson syndrome: an ophthalmological study of 35 patients. *Acta Ophthal*. 58: 321-330, 1980
101. Jagell, S., Linden, S. Ichthyosis in the Sjogren-Larsson syndrome. *Clin. Genet*. 21: 243-252, 1982
102. Johnston, A. W., McKusick, V. A. A sex-linked recessive form of spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet*. 14: 83-94, 1962
103. Jouet, M., Rosenthal, A., Armstrong, G., MacFarlane, J., Stevenson, R., Paterson, J., Metzenberg, A., Ionasescu, V., Temple, K., Kenwick, S. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. *Nature Genet*. 7: 402-407, 1994
104. Kanai Y, Okada Y, Tanaka Y, Harada A, Terada S, Hirokawa N. KIF5C, a novel neuronal kinesin enriched in motor neurons. *J Neurosci* 20: 6374-84, 2000.

105. Karlstrom H, Kwok J, Gregory G, Hallupp M, Brooks W, Schofield P. No association of spastic paraparesis genes in PSEN1 Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Molec. Neuroreport* 18:1267-1269, 2007
106. Keppen, L. D., Leppert, M. F., O'Connell, P., Nakamura, Y., Stauffer, D., Lathrop, M., Lalouel, J.-M., White, R. Etiological heterogeneity in X-linked spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 41: 933-943, 1987
107. Kjellin, K. Familial spastic paraplegia with amyotrophy, oligophrenia, and central retinal degeneration. *Arch. Neurol.* 1: 133-140, 1959
108. Klebe, S., Azzedine, H., Durr, A., Bastien, P., Bouslam, N., Elleuch, N., Forlani, S., Charon, C., Koenig, M., Melki, J., Brice, A., Stevanin, G. Autosomal recessive spastic paraplegia (SPG30) with mild ataxia and sensory neuropathy maps to chromosome 2q37.3. *Brain* 129: 1456-1462, 2006
109. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, Fedirko E, Lejeune E, Cottineau J, Brusco A, Dollfus H, Chinnery P, Mancini C, Ferrer X, Sole G, Deste A, Mayer J-M, Fontaine B, Seze J, Clanet M, Ollangon E, Busson P, Cazeneuve C, Stevanin G, Kaplan J, Rozet J-M, Brice A, Durr A. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain* 135:2980-2993, 2011
110. Klebe, S., Lossos, A., Azzedine, H., Mundwiller, E., Sheffer, R., Gausson, M., Marelli, C., Nawara, M., Carpentier, W., Meyer, V., Rastetter, A., Martin, E., and 11 others. KIF1A missense mutations in SPG30, an autosomal recessive spastic paraplegia: distinct phenotypes according to the nature of the mutations. *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 645-649, 2012
111. Koppen M, Metodiev M, Casari G, Rugarli E, Langer T. Variable and tissue-specific subunit composition of mitochondrial m-AAA protease complexes linked to hereditary spastic paraplegia. *Mol. Cell. Biol.* 27(2):758, 2007
112. Lau, K., Ching, C., Mak, C., Chan, Y. Hereditary spastic paraplegias. *Hong Kong Med* 5:217-20, 2009
113. Lin, P., Li, J., Liu, Q., Mao, F., Li, J., Qiu, R., Hu, H., Song, Y., Yang, Y., Gao, G., Yan, C., Yang, W., Shao, C., Gong, Y. A missense mutation in SLC33A1, which encodes the acetyl-CoA transporter, causes autosomal-dominant spastic paraplegia (SPG42). *Am. J. Hum. Genet.* 83: 752-759, 2008
114. Lison, M., Kornbrut, B., Feinstein, A., Hiss, Y., Boichis, H., Goodman, R. M. Progressive spastic paraparesis, vitiligo, premature graying, and distinct facial appearance: a new genetic syndrome in 3 sibs. *Am. J. Med. Genet.* 9: 351-357, 1981
115. Lorrain, M. Contribution a l'etude de la paraplegie spasmodique familiale. Paris: Steinheil, 1898
116. Louis-Bar, D., Pirot, G. Sur une paraplegie spasmodique avec degenerescence maculaire chez deux freres. *Ophthalmologica* 109: 32-43, 1945

117. Macedo-Souza, L. I., Kok, F., Santos, S., Amorim, S. C., Starling, A., Nishimura, A., Lezirovitz, K., Lino, A. M. M., Zatz, M. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Ann. Neurol.* 57: 730-737, 2005
118. Macedo-Souza, L. I., Kok, F., Santos, S., Licinio, L., Lezirovitz, K., Nascimento, R. M. P., Bueno, C., Martyn, M., Leao, E. K. E. A., Zatz, M. Reevaluation of a large family defines a new locus for X-linked recessive pure spastic paraplegia (SPG34) on chromosome Xq25. *Neurogenetics* 9: 225-226, 2008
119. Macedo-Souza, L. I., Kok, F., Santos, S., Licinio, L., Lezirovitz, K., Cavacana, N., Bueno, C., Amorim, S., Pessoa, A., Graciani, Z., Ferreria, A., Prazeres, A., Nogueira de Melo, A., Otto, P. A., Zatz, M. Spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy: new observations, locus refinement, and exclusion of candidate genes. *Ann. Hum. Genet.* 73: 382-387, 2009
120. Mahloudji, M., Chuke, P. O. Familial spastic paraplegia with retinal degeneration. *Johns Hopkins Med. J.* 123: 142-144, 1968
121. Mannan, A. U., Boehm, J., Sauter, S. M., Rauber, A., Byrne, P. C., Neesen, J., Engel, W. Spastin, the most commonly mutated protein in hereditary spastic paraplegia interacts with reticulon 1 an endoplasmic reticulum protein. *Neurogenetics* 7: 93-103, 2006
122. Mannan, A. U., Krawen, P., Sauter, S. M., Boehm, J., Chronowska, A., Paulus, W., Neesen, J., Engel, W. ZFYVE27 (SPG33), a novel spastin-binding protein, is mutated in hereditary spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 79: 351-357, 2006
123. McCorquodale D, Ozomaro U, Huang J, Montenegro G, Kushman A, Citrigno L, Price J, Speziani F, Pericak-Vance M, Zuchner S. Mutation screening of spastin, atlastin, and REEP1 in hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 79: 523-530, 2011
124. McDermott C, White K, Bushby K, Shaw P. Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 69: 150-160, 2000
125. McDermott C, Dayaratne R, Thomkins J, Lusher M, Lindsey J, Johnson M, Casary G, Turnbull D, Bushby K, Shaw P. Paraplegin gene analysis in hereditary spastic paraparesis (HSP) pedigrees in Northeast England. *Neurology* 56:467- 471, 2001
126. McDermott C, Grierson A, Wood JD, Bingley M, Wharton S, Bushby K, Shaw PJ. Hereditary spastic paraplegias: Disrupted intracellular transport associated with spastin mutation. *Ann Neurol* 54: 748-59, 2003
127. McDermott C, Taylor R, Johnson M, Bushby K, Turnbull D, Shaw P. Investigation of mitochondrial function in hereditary spastic paraparesis. *NeuroReport* 14:485-488, 2003
128. McDermott C, Burness C, Kirby J, Cox L, Rao D, Hewamadduma C, Sharrack B, Hadjivassiliou M, Chinnery P, Dalton A, Shaw P. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology.* 67:45-51, 2006

129. McMonagle, P., Byrne, P. C., Fitzgerald, B., Webb, S., Parfrey, N. A., Hutchinson, M. Phenotype of AD-HSP due to mutations in the SPAST gene: comparison with AD-HSP without mutations. *Neurology* 55: 1794-1800, 2000
130. Meilleur KG, Traore M, Sangare M, Britton A, Landoure G, Coulibaly S, Niare B, Mochel F, Pean A, Rafferty I, Watts C, Littelton-Kearney MT, Blackstone C, Singelton A, Fischbeck KH. Hereditary spastic paraplegia and amyotrophy associated with a novel locus on chromosome 19 *NeuroGen.* 11(3): 313–318, 2010
131. Meierkord, H., Nurnberg, P., Mainz, A., Marczinek, K., Mrug, M., Hampe, J. 'Complicated' autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically distinct from 'pure' forms. *Arch Neurol.* 54: 379–84, 1997
132. Meijer, I. A., Cossette, P., Roussel, J., Benard, M., Toupin, S., Rouleau, G. A. A novel locus for pure recessive hereditary spastic paraplegia maps to 10q22.1-10q24.1. *Ann. Neurol.* 56: 579-582, 2004
133. Molon A, DiGiovanni S, Chen YW, Clarkson PM, Angelini C, Pegoraro E, Hoffman EP. Large-scale disruption of microtubule pathways in morphologically normal human spastin muscle. *Neurol* 62: 1097-1104, 2004
134. Montenegro, G., Rebelo, A. P., Connell, J., Allison, R., Babalini, C., D'Aloia, M., Montieri, P., Schule, R., Ishiura, H., Price, J., Strickland, A., Gonzalez, M. A., and 13 others. Mutations in the ER-shaping protein reticulon 2 cause the axon-degenerative disorder hereditary spastic paraplegia type 12. *J. Clin. Invest.* 122: 538-544, 2012
135. Mukamel, M., Weitz, R., Metzker, A., Varsano, I. Spastic paraparesis, mental retardation, and cutaneous pigmentation disorder: a new syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 139: 1090-1092, 1985
136. Nielsen, J. E., Koefoed, P., Abell, K., Hasholt, L., Eiberg, H., Fenger, K., Niebuhr, E., Sorensen, S. A. CAG repeat expansion in autosomal dominant pure spastic paraplegia linked to chromosome 2p21-p24. *Hum. Molec. Genet.* 6: 1811-1816, 1997
137. Nielsen KL, Cowan NJ. A single ring is sufficient for productive chaperonin-mediated folding in vivo. *Mol Cell* 2: 93-99, 1998
138. Nolden M, Ehses S, Koppen M, Bernacchia A, Rugarli EI, Langer T. The m-AAA protease defective in hereditary spastic paraplegia controls ribosome assembly in mitochondria. *Cell.* 123 (2):277-89, 2005.
139. Orlacchio A, Kawarai T, Totaro A, Errico A, George-Hyslop P, Rugarli E, Bernardi G. Hereditary spastic paraplegia. Clinical genetic study of 15 families. *Arch Neurol.* 61:849-855, 2004
140. Orthmann-Murphy, J. L., Salsano, E., Abrams, C. K., Bizzi, A., Uziel, G., Freidin, M. M., Lamantea, E., Zeviani, M., Scherer, S. S., Pareyson, D. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain* 132: 426-438, 2009
141. Paisan-Ruiz C, Dogu O, Yilmaz A, et al. SPG11 mutations are common in familial cases of complicated hereditary spastic paraplegia. *Neurol.* 70 (16 Pt 2):1384-9, 2008

142. Park S H, Zhu P-P, Parker R, Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with tubular ER network, *J Clin Invest* 120 (4): 1097-1110, 2010
143. Patel H, Cross H, Proukakis C, Hershberger R, Bork P, Ciccarelli FD, Patton MA, McKusick VA, Crosby AH. SPG20 is mutated in Troyer syndrome, a hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet* 31: 347-8, 2002
144. Patel H, Hart PE, Warner TT, Houlston RS, Patton MA, Jeffery S, Crosby AH. The Silver syndrome variant of hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 11q12-q14, with evidence for genetic heterogeneity within this subtype. *Am J Hum Genet.* 69:209–15, 2001
145. Patrono C, Scarano V, Cricchi F et al. Autosomaldominant hereditary spastic paraplegia: DHPLC-based mutation analysis of SPG4 reveals eleven novel mutations. *Hum Mutat* 25 (5): 506, 2005
146. Pedroso JL, Braga-Neto P, Abrahao A, Rivero RL, Abdalla C, Abdala N, Barsottini OG. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): typical clinical and neuroimaging features in a Brazilian family. *Arq Neuropsiquiatr* 9:288–291, 2011
147. Pierson, T. M., Adams, D., Bonn, F., Martinelli, P., Cherukuri, P. F., Teer, J. K., Hansen, N. F., Cruz, P., Mullikin, J. C., Blakesley, R. W., Golas, G., Kwan, J., and 9 others. Whole-exome sequencing identifies homozygous AFG3L2 mutations in a spastic ataxia-neuropathy syndrome linked to mitochondrial m-AAA proteases. *PLoS Genet.* 7: e1002325, 2011
148. Rainier S, Chai J-H, Tokarz D, Nichols RD, Fink J. NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *Am J Hum Genet* 73: 967-971, 2003
149. Reid, E. Science in motion: common molecular pathological themes emerge in the hereditary spastic paraplegias. *J Med Genet* 40: 81-86, 2003
150. Reid, E., Dearlove, A. M., Rhodes, M., Rubinsztein, D. C. A new locus for autosomal dominant 'pure' hereditary spastic paraplegia mapping to chromosome 12q13, and evidence for further genetic heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 757-763, 1999
151. Reid E, Kloos M, Ashley-Koch A, Hughes L, Bevan S, Svenson IK, Lennon Graham F, Gaskell PC, Dearlove A, Pericak-Vance MA, Rubinsztein DC, Marchuk DA. A kinesin heavy chain (KIF5A) mutation in hereditary spastic paraplegia (SPG10). *Am J Hum Genet* 71:1189-94, 2002
152. Reid, E., Connell, J., Edwards, T. L., Duley, S., Brown, S. E., Sanderson, C. M. The hereditary spastic paraplegia protein spastin interacts with the ESCRT-III complex-associated endosomal protein CHMP1B. *Hum. Molec. Genet.* 14: 19-38, 2005
153. Rainier, S., Bui, M., Mark, E., Thomas, D., Tokarz, D., Ming, L., Delaney, C., Richardson, R. J., Albers, J. W., Matsunami, N., Stevens, J., Coon, H., Leppert, M., Fink,

J. K. Neuropathy target esterase gene mutations cause motor neuron disease. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 780-785, 2008

154. Richter, A., Rioux, J. D., Bouchard, J.-P., Mercier, J., Mathieu, J., Ge, B., Poirier, J., Julien, D., Gyapay, G., Weissenbach, J., Hudson, T. J., Melancon, S. B., Morgan, K. Location score and haplotype analyses of the locus for autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay, in chromosome region 13q11. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 768-775, 1999

155. Rocco P, Vainzof M, Froehner SC, Peters MF, Marie SK, Passos-Bueno MR, Zatz M. Brazilian family with pure autosomal dominant spastic paraplegia maps to 8q: analysis of muscle beta 1 syntrophin. *Am J Med Genet.* 2000;92:122-7

156. Rosenthal, A., Joulet, M., Kenwrick, S. Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked hydrocephalus. *Nature Genet.* 2: 107-112, 1992. Note: Erratum: *Nature Genet.* 3: 273 only, 1993

157. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol.* 7(12):1127-38, 2008

158. Samson K. New gene mutations may help identify hereditary spastic paraparesis. *Neurology Today*, 2008:7

159. Sanchez-Ferrero, E., Coto, E., Beetz, C., Gamez, J., Corao, A. I., Diaz, M., Esteban, J., del Castillo, E., Moris, G., Infante, J., Menendez, M., Pascual-Pascual, S. I., Lopez de Munain, A., Garcia-Barcina, M. J., Alvarez, V. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin. Genet.* 83: 257-262, 2013

160. Sanderson, C. M., Connell, J. W., Edwards, T. L., Bright, N. A., Duley, S., Thompson, A., Luzio, J. P., Reid, E. Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal-dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners. *Hum. Molec. Genet.* 15: 307-318, 2006

161. Santorelli, F. M., Patrono, C., Fortini, D., Tessa, A., Comanducci, G., Bertini, E., Pierallini, A., Amabile, G. A., Casali, C. Intrafamilial variability in hereditary spastic paraplegia associated with an SPG4 gene mutation. *Neurology* 55: 702-705, 2000

162. Saugier-veber, P., Munnich, A., Bonneau, D., Rozet, J.-M., Le Merrer, M., Gil, R., Boespflug-Tanguy, O. X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nature Genet.* 6: 257-262, 1994

163. Schady W, Smith CM. Sensory neuropathy in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57(6):693-8, 1994

164. Schady W, Dick JP, Sheard A, Crampton S. Central motor conduction studies in hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psych.* 54(9):775-9, 1991.

165. Seong H. Park,<sup>1</sup> Peng-Peng Zhu,<sup>1</sup> Rell L. Parker,<sup>1,2</sup> and Craig Blackstone. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *120*: 1097-1110, 2010
166. Serena, M., Rizzuto, N., Moretto, G., Arrigoni, G. Familial spastic paraplegia with peroneal amyotrophy. A family with hypersensitivity to pyrexia. *Ital J Neurol Sci.* 11: 583–8, 1990
167. Seri M, Cusano R, Forabosco P, Cinti R, Caroli F, Picco P, Bini R, Morra VB, De Michele G, Lerone M, Silengo M, Pela I, Borrone C, Romeo G, Devoto M. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am J Hum Genet.* 64:586–93, 1999
168. Simpson MA, Cross H, Proukakis C, Pryde A, Hershberger R, Chatonnet A, Patton MA, Crosby AH. Maspardin is mutated in Mast syndrome, a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with dementia. *Am J Hum Genet* 73:1147-1156, 2003
169. Schule R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, Otto S, Winner B, Schols L. The spastic paraplegia rating scale (SPRS). A reliable and valid measure for disease severity. *Neurology* 67(3):430-434, 2006
170. Schule R, Kremer BP, Kassubek J, et al. SPG10 is a rare cause of spastic paraplegia in European families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 584–587
171. Schmitz-Hübsch T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS et al. Scale for the assessment and rating of ataxia. Development of a new clinical scale. *Neurology* 66:1717-1720, 2006
172. Schwartz, GA, Liu, C-N. Hereditary (familial) spastic paraplegia: further clinical and pathological observations. *Arch Neurol Psychiatry* 75:144-162, 1956
173. Schwartz, C. E., Ulmer, J., Brown, A., Pancoast, I., Goodman, H. O., Stevenson, R. E. Allan-Herndon syndrome. II. Linkage to DNA markers in Xq21. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 454-458, 1990
174. Schwartz, C. E. X-linked mental retardation: in pursuit of a gene map. (Editorial) *Am. J. Hum. Genet.* 52: 1025-1031, 1993
175. Schwartz, C. E., May, M. M., Carpenter, N. J., Rogers, R. C., Martin, J., Bialer, M. G., Ward, J., Sanabria, J., Marsa, S., Lewis, J. A., Echeverri, R., Lubs, H. A., Voeller, K., Simensen, R. J., Stevenson, R. E. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am. J. Hum. Genet.* 77: 41-53, 2005
176. Seeligmüller, A. Sklerose der Seitenstränge des Rückenmarks bei vier Kindern derselben Familie. *Dtsch Med Wschr* 1876; 2: 185 - 186.

177. Simpson, M. A., Cross, H., Proukakis, C., Pryde, A., Hershberger, R., Chatonnet, A., Patton, M. A., Crosby, A. H. Maspardin is mutated in Mast syndrome, a complicated form of hereditary spastic paraplegia associated with dementia. *Am. J. Hum. Genet.* 73: 1147-1156, 2003
178. Sjogren, T. Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic syndrome and macular retinal degeneration: a clinical and genetic study. *Acta Genet. Statist. Med.* 6: 80-91, 1956
179. Sjogren, T., Larsson, T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders: a clinical and genetic study. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.* 32 (suppl. 113): 1-112, 1957
180. Slabicki, M., Theis, M., Krastev, D. B., Samsonov, S., Mundwiler, E., Junqueira, M., Paszkowski-Rogacz, M., Teyra, J., Heninger, A.-K., Poser, I., Prieur, F., Truchetto, J., and 9 others. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol.* 8: e1000408, 2010
181. Solowska JM, Morfini G, Falnikar A, Himes BT, Brady ST, Huang D, Baas PW. Quantitative and functional analyses of spastin in the nervous system: implications for hereditary spastic paraplegia. *J Neurosci.* 2008;28:2147–57
182. Steinmuller, R., Lantigua-Cruz, A., Garcia-Garcia, R., Kostrzewa, M., Steinberger, D., Muller, U. Evidence of a third locus in X-linked recessive spastic paraplegia. *Hum. Genet.* 100: 287-289, 1997
183. Stevanin, G., Santorelli, F. M., Azzedine, H., Coutinho, P., Chomilier, J., Denora, P. S., Martin, E., Ouvrard-Hernandez, A.-M., Tessa, A., Bouslam, N., Lossos, A., Charles, P., and 13 others. Mutations in SPG11, encoding spatacsin, are a major cause of spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Nature Genet.* 39: 366-372, 2007
184. Stevanin G, Ruberg M, Brice A. Recent advances in the genetics of spastic paraplegias. *Cur -Neurol Neurosci Rep* 8: 198–210, 2008
185. Stevenson, R. E., Goodman, H. O., Schwartz, C. E., Simensen, R. J., McLean, W. T., Jr., Herndon, C. N. Allan-Herndon syndrome. I. Clinical studies. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 446-453, 1990
186. Stewart, R. M., Tunell, G., Ehle, A. Familial spastic paraplegia, peroneal neuropathy, and crural hypopigmentation: a new neurocutaneous syndrome. *Neurology* 31: 754-757, 1981
187. Stieffel, J. W., Todorov, A. B. Recessive spastic paraplegia with retinal degeneration. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* X(4): 343-344, 1974
188. Strumpell A. Beitrage zur pathologie des ruckenmarks. *Archiv fur psychiatrie und mervenkrankheiten* 1880; 10: 676 - 717.
189. Strumpell A. Uber die hereditare spastische spinalparalyse. *Deutsche zeitschrift fur nervenfeilkunde* 1893; 4: 173 – 88.

190. Svenson, I. K., Ashley-Koch, A. E., Gaskell, P. C., Riney, T. J., Cumming, W. J. K., Kingston, H. M., Hogan, E. L., Boustany, R.-M. N., Vance, J. M., Nance, M. A., Pericak-Vance, M. A., Marchuk, D. A. Identification and expression analysis of spastin gene mutations in hereditary spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1077-1085, 2001
191. Svenson, I. K., Kloos, M. T., Gaskell, P. C., Nance, M. A., Garbern, J. Y., Hisanaga, S., Pericak-Vance, M. A., Ashley-Koch, A. E., Marchuk, D. A. Intragenic modifiers of hereditary spastic paraplegia due to spastin gene mutations. *Neurogenetics* 5: 157-164, 2004
192. Svenson, I. K., Kloos, M. T., Jacon, A., Gallione, C., Horton, A. C., Pericak-Vance, M. A., Ehlers, M. D., Marchuk, D. A. Subcellular localization of spastin: implications for the pathogenesis of hereditary spastic paraplegia. *Neurogenetics* 6: 135-141, 2005
193. Tarrade A, Fassier C, Courageot S, Charvin D, Vitte J, Peris L. A mutation of spastin is responsible for swellings and impairment of transport in a region of axon characterized by changes in microtubule composition. *Hum Mol Genet.*15(24):3544-58, 2006
194. Tesson, C., Nawara, M., Salih, M. A. M., Rossignol, R., Zaki, M. S., Al Balwi, M., Schule, R., Mignot, C., Obre, E., Bouhouche, A., Santorelli, F. M., Durand, C. M., and 30 others. Alteration of fatty-acid-metabolizing enzymes affects mitochondrial form and function in hereditary spastic paraplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 1051-1064, 2012
195. Thomas PK, Kalaydjieva L, Youl B, Rogers T, Angelicheva D, KingRH, Guereltcheva V, Colomer J, Lupu C, Corches A, Popa G, Merlini L, Shmarov A, Muddle JR, Nourallah M, Tournev I. *Ann Neurol.* Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. 50(4):452-7, 2001
196. Thomas, PK., Misra, VP., King, RH., Muddle, JR., Wroe, S., Bhatia, KP., Anderson, M., Cabello, A., Vilchez, J., Wadia, NH. Autosomal recessive hereditary sensory neuropathy with spastic paraplegia. *Brain.* 117(Pt 4): 651-9, 1994
197. Tsaousidou, M. K., Ouahchi, K., Warner, T. T., Yang, Y., Simpson, M. A., Laing, N. G., Wilkinson, P. A., Madrid, R. E., Patel, H., Hentati, F., Patton, M. A., Hentati, A., Lamont, P. J., Siddique, T., Crosby, A. H. Sequence alterations within CYP7B1 implicate defective cholesterol homeostasis in motor-neuron degeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 510-515, 2008
198. Valdmanis PN, Meijer IA, Reynolds A, Lei A, MacLeod P, Schlesinger D, Zatz M, Reid E, Dion PA, Drapeau P, Rouleau GA. Mutations in the KIAA0196 gene at the SPG8 locus cause hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 80:152-61, 2007
199. Valente, E. M., Brancati, F., Caputo, V., Bertini, E., Patrono, C., Costanti, D., Dallapiccola, B. Novel locus for autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia (SPG19) maps to chromosome 9q33-q34. *Ann. Neurol.* 51: 681-685, 2002

200. Vazza, G., Zortea, M., Boaretto, F., Micaglio, G. F., Sartori, V., Mostacciolo, M. L. A new locus for autosomal recessive spastic paraplegia associated with mental retardation and distal motor neuropathy, SPG14, maps to chromosome 3q27-q28. *Am. J. Hum. Genet.* 67: 504-509, 2000
201. Verma A, Bradley W. Atypical motor neuron disease and related motor syndromes. *Seminars in Neurology*, 21(2)177-188, 2001
202. Van Gassen KLI, van der Heijden CDCC, de Bot ST, Dunnen W, van den Berg LH, Verschuuren-Bemelmans CC, Kremer HPH, Veldink JH, Kamsteeg E-J, Scheffer H, van de Warrenburg BP. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*, 2012:1-11
203. Vermeer, S., Meijer, R. P. P., Pijl, B. J., Timmermans, J., Cruysberg, J. R. M., Bos, M. M., Schelhaas, H. J., van de Warrenburg, B. P. C., Knoers, N. V. A. M., Scheffer, H., Kremer, B. ARSACS in the Dutch population: a frequent cause of early-onset cerebellar ataxia. *Neurogenetics* 9: 207-214, 2008
204. Warnecke T, Duning T, Schwan A, Lohmann H, Epplen J, Young P. A novel form of hereditary spastic paraplegia caused by a new SPG7 mutation. *Neurology* 69:368-375, 2007
205. Warton S, McDermott C, Grierson A, Wood J, Gelsthorpe C, Ince P, Shaw P. The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation in spastin gene. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 62 (11): 1166-1177, 2003
206. Wilkinson, P. A., Simpson, M. A., Bastaki, L., Patel, H., Reed, J. A., Kalidas, K., Samilchuk, E., Khan, R., Warner, T. T., Crosby, A. H. A new locus for autosomal recessive complicated hereditary spastic paraplegia (SPG26) maps to chromosome 12p11.1-12q14. (Letter) *J. Med. Genet.* 42: 80-82, 2005
207. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Horl G, Malli R, Reed JA, Dierick I, Verpoorten N, Warner TT, Proukakis C, Van den Bergh P, Verellen C, Van Maldergem L, Merlini L, De Jonghe P, Timmerman V, Crosby AH, Wagner K. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nature Genet* 36: 271-276, 2004
208. Winter, R. M., Davies, K. E., Bell, M. V., Huson, S. M., Patterson, M. N. MASA syndrome: further clinical delineation and chromosomal localisation. *Hum. Genet.* 82: 367-370, 1989
209. White KD, Ince PG, Lusher M, Lindsey J, Cookson M, Bashir R, Shaw PJ, Bushby KM. Clinical and pathologic findings in hereditary spastic paraparesis with spastic mutation. *Neurology* 55(1):89-94, 2000
210. Yabe I, Sasaki H, Tashiro K, Matsuura T, Takegami T, Satoh T. Spastin gene mutation in Japanese with hereditary spastic paraplegia . *J Med Genet* 39:46, 2002
211. Yildirim, Y., Orhan, E. K., Iseri, S. A. U., Serdaroglu-Oflazer, P., Kara, B., Solakoglu, S., Tolun, A. A frameshift mutation of ERLIN2 in recessive intellectual

- disability, motor dysfunction and multiple joint contractures. *Hum. Molec. Genet.* 20: 1886-1892, 2011
212. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Gorman GS, Lourenco CM, Wright AF, Auer-Grumbach M, et al. Multi-system neurological disease is common in patients with OPA1 mutations. *Brain* 133: 771–86, 2010
213. Yu, W., Qiang, L., Solowska, J., Karabay, A., Korulu, S., and Baas, P. The Microtubule-severing Proteins Spastin and Katanin Participate Differently in the Formation of Axonal Branches. *Molecular Biology of the Cell* 19:1485–1498, 2008
214. Zhao X, Alvarado D, Rainer S, Lemons R, Hedera P, Weber CH, Tukel T, Apak M, Heiman-Patterson T, Ming L, Bui M, Fink JK. Mutations in newly identified GTP-ase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet* 29: 326-331, 2001
215. Zhu PP, Patterson A, Lavoie B, Stadler J, Shoeb M, Patel R, Blackstone C. Cellular localization, oligomerization, and membrane association of the SPG3A protein Atlastin. *J Biol Chem* 278(49): 49063-71, 2003
216. Zorzea, M., Vettori, A., Trevisan, C. P., Bellini, S., Vazza, G., Armani, M., Simonati, A., Mostacciolo, M. L. Genetic mapping of a susceptibility locus for disc herniation and spastic paraplegia on 6q23.3-q24.1. *J. Med. Genet.* 39: 387-390, 2002
217. Zuchner, S., Wang, G., Tran-Viet, K.-N., Nance, M. A., Gaskell, P. C., Vance, J. M., Ashley-Koch, A. E., Pericak-Vance, M. A. Mutations in the novel mitochondrial protein REEP1 cause hereditary spastic paraplegia type 31. *Am. J. Hum. Genet.* 79: 365-369, 2006





## Г. СИМПТОМИ ПРАВЕЩИ ДИАГНОЗАТА

### МАЛКО ВЕРОЯТНА

По-добре изразена пареза отколкото  
спастичност

#### 4. КОГНИТИВЕН СТАТУС (психометрия, памет, внимание, перцептивна скорост)

5. **ОФТАЛМОЛОГИЧЕН ПРЕГЛЕД** (очни  
дъна)

#### 6. СКОРОСТ НА ПРОВЕЖДАНЕ - NCV: (възраст на изследване год)

##### Моторни нерви:

нерв \_\_\_\_\_ NCV \_\_\_ m/s

\_\_\_\_\_ m/s амплитуда \_\_\_\_\_

нерв \_\_\_\_\_ NCV \_\_\_ m/s

\_\_\_\_\_ m/s амплитуда \_\_\_\_\_

нерв \_\_\_\_\_ NCV \_\_\_ m/s

\_\_\_\_\_ m/s амплитуда \_\_\_\_\_

##### Сензорни нерви:

амплитуда \_\_\_\_\_ нерв \_\_\_\_\_ NCV

амплитуда \_\_\_\_\_ нерв \_\_\_\_\_ NCV

амплитуда \_\_\_\_\_ нерв \_\_\_\_\_ NCV

##### ЕМГ Коментар:

#### 7. ДАННИ ОТ КАРДИОЛОГИЧЕН ПРЕГЛЕД И ЕКГ

#### 8. ВИБРАЦИОННА СЕТИВНОСТ

9.

**АУДИОГРАМА**

10. ЕЕГ

#### 11. ЕВОКИРАНИ ПОТЕНЦИАЛИ

9. ЯМР

---

---

10. КТ

---

---

Диагноза: \_\_\_\_\_

Коментар: \_\_\_\_\_

---

---

---

## СКАЛА НА WALTON ЗА ОЦЕНКА НА СТЕПЕНТА НА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ

Таблица 1

Степен на инвалидизация	Клинични прояви
0 степен	Клинично асимптомен. Нормален неврологичен статус
1 степен	Съхранена походка. Трудности при бягане
2 степен	Промени в позата и походката. Изкачване на стълби без помощни средства
3 степен	Изкачване на стълби само с подкрепа на парапет
4 степен	Придвижване без помощни средства. Невъзможно изкачване на стълби
5 степен	Придвижване без помощни средства. Невъзможно изправяне от седнало положение
6 степен	Невъзможно придвижване без помощни средства – бастун, патерици
7 степен	Невъзможна самостоятелна походка. Съхранен самостоятелен прием на течности и твърда храна. Седи изправен на стол
8 степен	Съхранено седене на стол без подкрепа. Неспособност за прием на течности от чаша без чужда помощ
9 степен	Неспособност за седене изправен на стол, за прием на течности и твърда храна без чужда помощ
10 степен	Прикован на легло. Изисква помощ за ежедневни активности

## СКАЛА НА ASHWORTH ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ ТЕЖЕСТТА НА СПАСТИЧНО ПОВИШЕН МУСКУЛЕН ТОНУС

1. Липсва повишение на мускулния тонус
2. Леко повишен мускулен тонус, даващ усещане за съпротива при флексия и екстензия на крайника
3. По-изразено увеличение на мускулния тонус, но крайникът все още може да бъде флектиран лесно
4. Значително увеличение на мускулният тонус, пасивните движения са затруднени
5. Засегнатите крайници не могат да бъдат флектирани или екстензирани

## СКАЛА ЗА ОЦЕНКА СТЕПЕНТА НА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ

1. Липсва спастичност или много лека спастичност в долни крайници
2. Умерено изразена спастичност при ходене
3. Бягането е невъзможно, запазена способност за самостоятелно ходене
4. Ходене с помощни средства
5. Инвалидна количка

## СКАЛА ЗА ОТКРИВАНЕ И ОЦЕНКА НА АТАКСИЯТА

**(SCALE FOR ASSESSMENT AND RATING OF ATAXIA; SARA)**

Таблица 2

<p><b>1. ПОХОДКА</b>                  Пациентът се инструктира (1) да върви паралелно на стената на безопасно разстояние, включително едно обръщане (обръщане в противоположната на движение посока) и (2) тандемно ходене (пети до пръсти) без помощ</p> <p>0. Нормално, няма трудности при ходене, обръщане и тандемно ходене (позволява се 1 пропусната стъпка)</p> <p>1. Леки затруднения, видими при изминаване на 10 последователни стъпки при тандемно ходене</p> <p>2. Абнормно ходене, тандемно ходене &gt;10 стъпки е невъзможно</p> <p>3. Известна нестабилност, затруднено обръщане, но без помощ</p> <p>4. Изразена нестабилност, непостоянна подпиране на стената</p> <p>5. Тежка нестабилност, изисква постоянна едностранна подкрепа от бастун или лека подкрепа от една ръка</p> <p>6. Ходене &gt;10 м с изразена подкрепа (два специални бастуна или проходилка или придружител)</p> <p>7. Ходене &lt;10 м с изразена подкрепа (два специални бастуна или проходилка или придружител)</p> <p>8. Невъзможно ходене, дори и с подкрепа</p>	<p><b>2. ПОЗА</b>                  Пациентът се инструктира да стои (1) в естествена поза, (2) паралелно събрани стъпала (двата палеца се докосват) и (3) тандемно (двете стъпала са на една линияр няма пространство между петата и пръстите). Пациентът е бос, очите са отворени. За всяка позиция са позволени 3 опита. Оценява се най-добрият опит</p> <p>0. Нормално, способен да стои тандемно &gt;10 сек.</p> <p>1. В състояние да стои със събрани стъпала без залитане, но не и в тандем &gt;10 сек.</p> <p>2. В състояние да стои със събрани стъпала &gt;10 сек, но със залитане</p> <p>3. В състояние да стои &gt;10 сек. без подкрепа в естествена поза, но не и със събрани стъпала</p> <p>4. В състояние да стои &gt;10 сек. в естествена поза с непостоянна подкрепа</p> <p>5. В състояние да стои &gt;10 сек. в естествена поза само при непрекъснато едностранно подпомагане от ръка</p> <p>6. Не е в състояние да стои &gt;10 сек. дори при непрекъснато едностранно подпомагане от една ръка.</p>
<p><b>РЕЗУЛТАТ</b></p>	<p><b>РЕЗУЛТАТ</b></p>
<p><b>3. СЕДЕНЕ</b>                  Пациентът се инструктира да седи на кушетката без подкрепа от стъпалата, очите са отворени, ръцете са изпънати напред</p>	<p><b>4. СМУЩЕНИЯ В ГОВОРА</b>                  Говорът се оценява при нормален разговор</p>
<p>0. Нормално, няма трудности да седи &gt;10 сек.</p> <p>1. Леки затруднения, непостоянно залитане</p> <p>2. Непрекъснато залитане, но в състояние да седи &gt;10 сек. без помощ</p> <p>3. В състояние да седи &gt;10 сек. с</p>	<p>0. Нормален</p> <p>1. Впечатление за говорни смущения</p> <p>2. Нарушен, но лесно разбираем говор</p> <p>3. Непостоянно трудно разбираеми думи</p> <p>4. Много думи са трудно разбираеми</p> <p>5. Разбираеми са единични думи</p>

непостоянна подкрепа 4. Седенето >10 сек. без подкрепа е невъзможно	6. Неразбираем говор/анартрия
РЕЗУЛТАТ	РЕЗУЛТАТ
5. НАСРЕЩНО НАМИРАНЕ НА ПОКАЗАЛЕЦА Пациентът седи удобно. Позволен са подкрепа на стъпалата и тялото. Изследователят е пред пациента и извършва 5 последователни внезапни и бързи посочващи движения в непредсказуема посока във фронталната равнина на разстояние 50% от достижимото за пациента. Движенията са с амплитуда 30 см и честота 1/2сек. Изисква се пациентът да следва движенията с показалеца си, възможно най-бързо и прецизно. Оценява се средното изпълнение на последните 3 движения	6. НОСОПОКАЗАЛЕЧНА ПРОБА Пациентът седи удобно. Позволен са подкрепа на стъпалата и тялото. Пациентът се инструктира да посочи неколкостепенно с показалеца си от носа си до пръстът на изследователя, които е във фронталната равнина на разстояние 90% от достижимото за пациента. Движенията се изпълняват с умерена скорост. Средното изпълнение на движенията се оценява според амплитудата на кинетичния тремор.
0. Липсва дисметрия 1. Дисметрия, хипо-/хиперметрия <5 см 2. Дисметрия, хипо-/хиперметрия <15 см 3. Дисметрия, хипо-/хиперметрия >15 см 4. Неспособен да извърши 5 посочващи движения	0. Липсва тремор 1. Тремор с амплитуда <2 см 2. Тремор с амплитуда <5 см 3. Тремор с амплитуда >5 см 4. Неспособен да извърши 5 посочващи движения
РЕЗУЛТАТ: дясно ляво Среден резултат от двете страни (Л+Д)/2	РЕЗУЛТАТ: дясно ляво Среден резултат от двете страни (Л+Д)/2
7. БЪРЗИ АЛТЕРНАТИВНИ ДВИЖЕНИЯ НА РЪЦЕТЕ Оценява се поотделно за всяка страна Пациентът седи удобно. Позволен са подкрепа на стъпалата и тялото. Пациентът се инструктира да извърши 10 цикъла от повтарящи се алтернативни пронация и супинация на ръката върху бедрото си, възможно най-бързо и прецизно. Движенията се демонстрират от изследователя със скорост приблизително 10 цикъла/7 сек. Измерва се точното време за извършване на всяко движение	8. КОЛЯННО-СТЪПАЛНА ПРОБА Оценява се поотделно за всяка страна Пациентът лежи на кушетката, без да гледа краката си. Инструктира се да повдигне единия крак, да намери с пета коляното на другия и да я спуска плавно надолу до глезена и отново да постави крака на кушетката. Задачата се изпълнява 3 пъти. Плъзгането на петата по крака трябва да се изпълнява за 1 сек. Ако пациентът изпълни трикратно пробата, без да докосне другия крак, оценете с 4.
0. Нормално, без неточности (изпълнява <10 сек.) 1. Леки неточности (изпълнява <10 сек.)	0. Нормално 1. Леко абнормно, контактът с другия крак е съхранен 2. Ясно маркирана абнормност,

<p>2. Ясно маркирана нерегулярност, разграничаването на отделните движения е затруднено или са налице прекъсвания, но изпълнява &lt;10 сек.</p> <p>3. Много нерегулярно изпълнение, разграничаването на отделните движения е затруднено или са налице прекъсвания, изпълнява &gt;10 сек.</p> <p>4. Неспособен да извърши 10 цикъла</p>	<p>изпълнението излиза извън другият крак над 3 пъти за 3 цикъла</p> <p>3. Тежко смутено изпълнение, изпълнението излиза извън другият крак 4 или повече пъти за 3 цикъла</p> <p>4. Неспособен да изпълни задачата</p>
<p>РЕЗУЛТАТ: дясно ляво Среден резултат от двете страни (Л+Д)/2</p>	<p>РЕЗУЛТАТ: дясно ляво Среден резултат от двете страни (Л+Д)/2</p>

### СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА СПАСТИЧНАТА ПАРАПАРЕЗА (SPASTIC PARAPLEGIA RATING SCALE; SPRS)

**(1). Разстояние, изминавано без почивка**

*По данни на пациента, позволява се използването на помощни средства*

- 0. Нормално, неограничено
- 1. Абнормна уморяемост, дължаща се на спастичността след > 500 м
- 2. Изминавано разстояние, по-малко 500 м
- 3. Изминавано разстояние, по-малко от 10 м
- 4. Ходенето е невъзможно

**(2). Качество на походката**

*Пациентът се инструктира да измине възможно най-бързо 10 м, включено е едно обръщане*

- 0. Нормална походка
- 1. Лека скованост, бягането е възможно
- 2. Ясно маркиран спастичитет, повлияващ бягането
- 3. Спастична походка, изискваща използването на проходилка/патерици
- 4. Изминаването на 10 м е невъзможно, дори с максимална подкрепа

**(3). Максимална скорост на ходене**

*С часовник се засича времето за изминаване на 10 м с включено едно обръщане*

- 0. Нормална
- 1. Леко забавена (10м:  $\geq$  5 сек.)
- 2. Умерено забавена (10м:  $\geq$  10 сек.)
- 3. Силно забавена (10м:  $\geq$  20 сек.)
- 4. Изминаването на 10 м е невъзможно или се изпълнява за  $\geq$  40 сек.

**(4). Изкачване на стълби**

*5 стълби нагоре, обръщане, 5 стълби надолу*

- 0. Нормално: не е необходима подкрепа от парапет
- 1. Леко смутено: изисква непостоянна подкрепа от парапет

2. Умерено смутено: изисква постоянна подкрепа от парапет
3. Тежко смутено: изисква подкрепа от друг човек или допълнително помощно средство за изпълнение на задачата
4. Изкачването на стълби е невъзможно

**(5). Скорост при изкачване на стълби**

*С часовник се засича времето, необходимо за изкачване на 5 стълби, обръщане и слизане по 5 стълби*

0. Нормална
1. Леко намалена (изпълнение за  $\geq 5$  сек.)
2. Умерено забавена (изпълнение за  $\geq 10$  сек.)
3. Силно забавена (изпълнение за  $\geq 20$  сек.)
4. Изкачването на стълби е невъзможно

**(6). Изправяне от седнало положение**

*Пациентът се инструктира да се изправи от седнало положение от стол с изправена облегалка с ръце, скръстени пред гърдите*

0. Нормално
1. Забавено или се нуждае от повече от един опит
2. Избутва се с ръце от страничните облегалки на стола
3. Тенденция да падне назад или е необходим повече от един опит, но се изправя без подкрепа
4. Изправянето без подкрепа е невъзможно

**(7). Спастичност в аддукторите на бедрото (Модифицирана скала на Ashworth)**

*Оценява се по-тежко засегнатата страна*

0. Липсва повишен мускулен тонус
1. Леко повишен мускулен тонус, демонстриран като феномен на „сгъващо се ножче”
2. По-изразено повишение на мускуления тонус, доловимо през по-голямата част от движението
3. Значително повишен мускулен тонус – пасивното движение е затруднено
4. Кракът е спастичен при аддукция

**(8). Спастичност при флексия в колянната става (Модифицирана скала на Ashworth)**

*Оценява се по-тежко засегнатата страна*

0. Липсва повишен мускулен тонус
1. Леко повишен мускулен тонус, демонстриран като феномен на „сгъващо се ножче”
2. По-изразено повишение на мускуления тонус, доловимо през по-голямата част от движението
3. Значително повишен мускулен тонус – пасивното движение е затруднено
4. Кракът е спастичен при флексия и екстензия

**(9). Слабост при абдукция на бедрото (Medical Research Council, 1976)**

0. Липсва слабост
1. Лека слабост (4/5)
2. Умерена слабост (3/5)
3. Тежко проявена слабост (1-2/5)

4. Плегия (0/5)

**(10). Слабост при дорзална флексия на стъпалото (Medical Research Council, 1976)**

- 0. Липсва слабост
- 1. Лека слабост (4/5)
- 2. Умерена слабост (3/5)
- 3. Тежко проявена слабост (1-2/5)
- 4. Плегия (0/5)

**(11). Контрактури в долни крайници**

*Пациентът се оценява в легнало положение*

*-Екстензия на бедрото: поясният гръбнак и краката докосват кушетката. Абдукция на бедрото: възможна е абдукция на бедрата под ъгъл >60 градуса*

*-Екстензия в колянната става: бедрото и подбедрицата докосват кушетката*

*-Възможна е дорзална екстензия на стъпалото в глезенна става >10 градуса*

*-Възможна е пронация на стъпалото в глезенна става >10 градуса*

- 0. Липсват контрактури
- 1. Лека, нефиксирана абнормна позиция в една става (унилатерално или билатерално засягане)
- 2. Фиксирана контрактура в една става (унилатерално или билатерално засягане)
- 3. Фиксирани контрактури в две стави (унилатерално или билатерално засягане)
- 4. Фиксирани контрактури в повече от две стави (унилатерално или билатерално засягане)

**(12). Болка, дължаща се на свързани със спастичната парапареза симптоми**

- 0. Липсва
- 1. Налична през  $\leq 50\%$  от будната част от денонощието И с интензивност 0-3 точки по визуално-аналоговата скала
- 2. Налична през  $\leq 50\%$  от будната част от денонощието И с интензивност 4-10 точки по визуално-аналоговата скала
- 3. Налична през  $> 50\%$  от будната част от денонощието И с интензивност 0-3 точки по визуално-аналоговата скала
- 4. Налична през  $> 50\%$  от будната част от денонощието И с интензивност 4-10 точки по визуално-аналоговата скала

**(13). Тазоворезервоарни функции**

- 0. Нормално функциониране на тазовите резервоари
- 1. Императивност
- 2. Рядка и лека инконтиненция
- 3. Умерена инконтиненция (изисква съответна подготовка при излизане извън дома)
- 4. Постоянна катетаризация или памперс

Общ SPRS резултат: /52

**СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ПИРАМИДНОТО АНГАЖИРАНЕ**

- 0 – нормални рефлеси
- 1 – хиперрефлексия с разширени рефлексогенни зони
- 2 – поликинетични рефлеси + 1
- 3 – клонуси и/или поява на патологични рефлеси + 2
- 4 – мускулен спастичитет в долните крайници + 3
- 5 – долна спастична парапареза