

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Завеждащ Катедра: проф. д-р Юлия Петрова, дмн
Научна специалност 030119 Неврология

Д-р Станислава Георгиева Благоева

**Клинико-генетични проучвания на вродените миотонии,
миастении и метаболитни заболявания на мускулите**

Автореферат
на дисертационен труд
за присъждане на образователно научна степен „Доктор“

Научни ръководители:
Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн
Доц. д-р Теодора Кънчева Чамова, дмн

София, 2024 година

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ

Завеждащ Катедра: проф. д-р Юлия Петрова, дмн
Научна специалност 030119 Неврология

Д-р Станислава Георгиева Благоева

Клинико-генетични проучвания на вродените миотонии,
миастении и метаболитни заболявания на мускулите

Автореферат
на дисертационен труд
за присъждане на образователно научна степен „Доктор“

Научни ръководители:
Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн
Доц. д-р Теодора Кънчева Чамова, дмн

София, 2024 година

Дисертационният труд е написан на 217 машинописни страници, включващи 60 таблици и 16 фигури. Библиографският списък съдържа 497 литературни източника, от които 15 на кирилица и 482 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по неврология при Медицински университет- София на 11.12.2023г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 08.05.2024г. от 14.00ч. в Аудиторията на Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“- София, при научно жури в състав:

1. Проф. д-р Силвия Черникова, дмн (рецензия)
2. Проф. Иван Петров, дмн (рецензия)
3. Проф. Албена Тодорова, дбн (становище)
4. Проф. Красимир Генов, дмн (становище)
5. Доц. Мариана Господинова, дм (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересующите се в Библиотеката на Клиника по нервни болести- УМБАЛ „Александровска“, София, бул. „Св. Георги Софийски“ 1

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

Въведение.....	
1. Цел и задачи.....	
1.1 Цели на проучването.....	
1.2 Задачи на проучването.....	
2. Клиничен контингент и методи на изследване.....	
2.1 Контингент.....	
2.2 Методи на изследване.....	
3. Резултати и обсъждане.....	
3.1 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 10 пациенти с поставена диагноза: Вродена миотония с автозомно рецесивен тип на унаследяване- генерализирана миотония на Бекер.....	
3.2 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: Натриево-канална миотония.....	
3.3 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при пациент с поставена диагноза: Хипокалиемична периодична парализа.....	
3.4 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при пациент с поставена диагноза: Парадоксална миотония.....	
3.5 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: Кавеолинопатия- “Rippling” миопатия.....	
3.6 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: “Central core” миопатия.....	
3.7 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 5 пациенти с поставена диагноза: Миопатия на Bethlem.....	
3.8 Пациент с Вродена миопатия в резултат на мутация в CRYAB гена, водеща до развитието на алфа-В кристинопатия.....	
3.9 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 9 пациенти с поставена диагноза: Болест на Помпе.....	
3.10 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 91 пациенти с поставена диагноза: Вроден миастенен синдром.....	
4. Изводи.....	
5. Приноси.....	
6. Литература.....	
7. Научни публикации и участия във връзка с дисертационния труд.....	

Използвани съкращения:

АД- автозомно доминантна	АР-автозомно рецесивна
ВМ- вродена миотония	ЕМГ- електромиография
КФК- креатинфосфокиназа	ПКК- пълна кръвна картина
ЕКГ- електрокардиография	ТТХ- тертратоксин
ВМС- вроден миастенен синдром	МФ - флукутираща миотония
МР - перманентна миотония	NMJ- невромускулен синапс
AChR- ацетилхолиновите рецептори	Ach- ацетилхолин
AChE- ацетилхолинестераза	ChAT - холин ацетилтрансфераза
RyR - рианодинов рецептор	SR- саркоплазмения ретикулум
DHPR- дихидропиридинов рецептор	ER- ендоплазмения ретикулум
GAA- кисела α-глюкозидаза	НМ- немалинова миопатия
SCCMS- синдром на бавен канал	FCCMS- синдром на бърз канал
EDS- Ehlers-Danlos	PD- болест на Помпе
TK 2- тимидин киназа 2	
АСАТ- аспартат аминотрансфераза	
АЛАТ- аланин аминотрансфераза	
ФИД- функционало изследване на дишането	
NBS- национална програма за скрининг на новородени	
RR-MADD- дефицит на множествена ацил-КоА дехидрогеназа	
GSD- нарушения на съхранението на гликоген	
FAO- дефекти на окисление на мастни киселини	
ERT- ензим заместителна терапия	
rhGAA- рекомбинантна човешка кисела алфа-глюкозидаза	
WES- секвениране на целия екзом	
WGS- секвениране на целия геном	
OXPPOS- оксидативното фосфорилиране	
СРЕО- хроничната прогресивна външна офталмоплегия	

Клинико-генетични проучвания на вродените миотонии, метаболитни и митохондриални заболявания на мускулите

Въведение

Вродените миотонии, метаболитните и митохондриалните заболявания представляват редки, фенотипно и генотипно хетерогенни болести с бавно прогресиращ ход. Причиняват се от мутации в гени кодиращи скелетно-мускулни йонни канали при вродените миотонии, от мутации в гени, кодиращи структурни белтъци при вродените миопатии и от мутации в гени, кодиращи ензими, участващи в ключови биохимични пътища, свързани със съхранение, метаболизиране и използване на субстратите, необходими за генериране на мускулна енергия при метаболитните миопатии.

Заболяванията засягат структурата и функцията на напречно-набраздената мускулна тъкан и водят до развитие на симптоми като миотония и периодична парализа при каналопатиите, мускулна слабост и хипотония, с редица костни деформитети и специфични хистопатологични промени наблюдавани при мускулната биопсия, при вродените миопатии, както и скелетната, сърдечна и гладкомускулната дисфункция, засягане на централната нервна система и ендокринната система при метаболитните миопатии.

Вродените миастенни синдроми (ВМС) са група от наследствени заболявания, при които е нарушено нервно-мускулното предаване. Причиняват се от мутации в гени, които кодират протеини, участващи в невромускулния синапс и водещи до дефектно невромускулно предаване. Фенотипно ВМС се проявяват с повишена уморемост и преходна или постоянна слабост на очните, лицевите, булбарните, респираторните мускули, мускулите на крайниците и аксиалната мускулатура, с различна степен на тежест. Клинично началото на заболяването е широко вариabilно- от неонаталния период до зряла възраст.

Основна цел на настоящето изследване е уточняване на клинико-генетичната корелация при посочените невромускулни заболявания в България.

1. Цели и задачи

1.1 Цели на проучването:

1. Да се определят генетичните дефекти при българските пациенти, обуславящи развитието на следните невромускулни заболявания: вродени миотонии, вродени миопатии, кавеолинопатии, метаболитни миопатии и вродени миастенни синдроми.
2. Да се изяснят съществуващите генотип-фенотип корелации, при гореописаните заболявания, при български пациенти.

1.2 Задачи на проучването:

За постигането на гореописаните цели са поставени следните задачи:

1. Събиране на кохорти от пациенти със следните клинични характеристики:

- Миотония, появяваща се след период на покой и преминаваща след раздвижване, както и псевдоатлетичен хабитус при вродени миотонии;
- Мускулна слабост, мускулна хипотония, както и наличието на редица костни деформитети при вродени миопатии;
- Прогресивна, проксимална, симетрична мускулна слабост, хипертрофия на прасците, миалгия, миотония, появяваща се след покой, мускулна свръхвъзбудимост, проявяваща се като индуцирана от перкусия бърза контракция; мускулни контракции, които възникват в резултат на механично разтягане на мускула при кавеолинопатии;
- Прогресираща мускулна слабост, засягаща тазовата, скапуларната, аксиалната мускулатура и мускулатурата на крайниците, миалгия, мускулни спазми и непоносимост към упражнения при метаболитни миопатии.

2. Извършване на генеалогичен анализ на семействата на тези пациенти.

3. Потвърждаване на диагнозата с провеждането на молекулярно-генетичен анализ.

4. Провеждане на подробно клинично изследване на пациентите за прецизно определяне на клиничния им фенотип.

5. Информирание на пациентите относно стандартите на грижа и необходимостта от ежегодно проследяване на дихателната и сърдечната функция.

6. Насочване на пациентите и техните семейства за провеждане на генетично консултиране и информиране за възможността за генетична профилактика в семейството.
7. Включване на пациентите в регистри, за включване в провеждането на бъдещо етиологично и патогенетично лечение.

2. Клиничен контингент и методи на изследване

2.1 Контингент

Пациентите са диагностицирани в Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания към УМБАЛ „Александровска“.

В дисертационния труд са включени общо 125 генетично верифицирани пациенти, разпределени както следва:

- 12 пациента с Вродена миотония с автозомно-рецесивно унаследяване - Генерализирана миотония на Бекер;
- 2 пациента с Натриево-канална миотония;
- 1 пациент с Хипокалиемична периодична парализа;
- 1 пациент с Парадоксална миотония;
- 2 пациента с Кавеолинопатия- „Rippling“ миопатия;
- 5 пациента с Миопатия на Bethlem;
- 2 пациента със “Central core” миопатия;
- 1 пациент с алфа-В кристалинопатия;
- 9 пациента с Болест на Помпе;
- 91 пациента с Вроден миастенен синдром.

Шест от пациентите, с диагноза Вродена миопатия, са диагностицирани чрез екзомно секвениране в The John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, в университета Нюкасл, Великобритания по международен научен проект My-Seq.

Един пациент, с Вродена миопатия, е диагностициран чрез цялостно екзомно секвениране, последвано от таргетен анализ на 466 гена от панел „Вродена миопатия“ в Генетична и медико-диагностична лаборатория „Cell genetics“.

Един пациент, с Вродена миопатия, е диагностициран чрез генетичен анализ на 143 гена включени в цялостен панел за невромускулни заболявания и допълнителни гени за предварителна оценка за наличие на невромускулно заболяване в генетична лаборатория „Invitae“.

Седемнадесет пациента, с Каналалопатия и Rippling миопатия, са диагностицирани в Медикодиагностична лаборатория „Геника“.

Девет пациента, с болест на Pompe, са диагностицирани в University Medical Centre, metabolic laboratory, Хамбург.

Деветдесет и един пациента, с вроден миастенен синдром, са диагностицирани в Национална генетична лаборатория и Института по генетична медицина, Университет на Нюкасъл, Великобритания.

2.2 Методи на изследване

При всички пациенти, с цел поставяне на окончателна диагноза, проследяване на състоянието им в динамика, както и отчитане на ефекта от провежданата терапия, са проведени следните изследвания:

1. Подробна анамнеза, вкл. фамилна;
2. Неврологичен статус;
3. Електромиография (ЕМГ)– за оценка и охарактеризиране на мускулното увреждане;
4. Лабораторни изследвания: креатинкиназа (КК);
5. Функционално изследване на дишането (Спирометрия) за оценка на белодробната функция;
6. Електрокардиография (ЕКГ) и ехокардиография (ЕхоКГ) за оценка на сърдечния статус;
7. Физиотерапевтична оценка- провежда се мануално мускулно тестване за оценка на мускулната слабост в отделните мускулни групи посредством скала MRC (Medical research council)- приложение #1;
8. Молекулярно-генетичен анализ с цел потвърждаване на клиничната диагноза;
9. Специфични въпросници за оценка на тежестта на миотонията и влиянието ѝ върху качеството на живот при пациенти с диагноза Генерализирана миотония на Бекер и Натриево-канална миотония. За клинична оценка на състоянието се използват Timed Up and Go (TUG) тест и Time-stands test (TST).

Timed Up and Go (TUG) тест- Пациентът започва теста в седнало положение на стол с височина 45см., изправя се при команда на лекаря, изминава 3 метра разстояние, обръща се, връща се до стола и сядва. Отчита се времето, за което пациентът се справя със задачата. Пациентите се придвижват с обичайната си скорост. Здравите хора изпълняват теста за по-малко от 10 секунди.

Time-stands test (TST) – използва се стол с височина обикновено 43-45 см. Пациентът се инструктира да стане и да седне 10 последователни пъти, възможно най-бързо.

Отчитането на времето завършва, когато пациентът седне на стола след 10-тото повторение. Неспособността да се изпълнят десет повторения без помощ или използване на опора на горен крайник показва неуспех на теста.

10. Скала за тежестта на вродената миастения- за оценка на тежестта на основните клинично проявени симптоми. Всички пациенти са изследвани по скала (Congenital Myasthenic Syndrome Combined Child/Adult form- приложение #2). Пациентите бяха оценени по следните клинични прояви:

1. Очни симптоми (офталмопареза и птоза);
2. Булбарна слабост;
3. Слабост на аксиалните мускули;
4. Слабост на проксималните и дисталните мускули на четирите крайника;
5. Дихателна функция.

За изследване на диплопия, птоза, аксиална, проксимална и дистална мускулна слабост се използват упражнения за различни части на тялото, например следи се за поява на диплопия и птоза след продължително гледане нагоре, измерване на аксиалната сила чрез задържане на главата повдигната на 45° от легнало положение, за максимално време 2 минути. Оценка на проксималната слабост на горния крайник чрез задържане на ръката отведена на 90° от седнало положение, максимално време 4 минути и задържане на крака на 45° от легнало положение, максимално време 100 секунди, всеки крак се изследва поотделно. Аксиалната слабост се измерва чрез времето, необходимо за изправяне от пода преди и след описаните тестове за мускулна сила. Дихателната функция се оценява чрез спирометрия в седнало и легнало положение.

3. Резултати и обсъждане

Генотип-фенотип корелации

3.1 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 12 пациенти с поставена диагноза: Вродена миотония с автозомно рецесивен тип на унаследяване-генерализирана миотония на Бекер

Средната възраст на проява на симптомите при пациентите с Вродена миотония тип Бекер е $5.5\text{г.} \pm 4.04$, с вариация от 1г. до 15 г.в.

- За жените- $5.5\text{г.} \pm 4.7$, с вариация от 2г.6м. до 11г.в.
- За мъжете- $5.5\text{г.} \pm 4.1$, с вариация от 1 до 15г.в.
-

Средната възраст при поставяне на диагнозата: $26.9\text{г.} \pm 18.8$, с вариация от 5г. до 56г.в.

- За жени- $23г.6. \pm 25.8$, с вариация от 4г. до 53г.в.
- За мъже- $28г. \pm 17.7$, с вариация от 5г. до 56г.в.

Средната възраст по време на изследването: $23.6\text{г.} \pm 20.05$, с вариация от 3г.6м. до 56г.в.

- За жени: $25.5\text{г.} \pm 25.1$, с вариация от 3г.6м. до 53г.в.
- За мъже: $19.6\text{г.} \pm 17.8$, с вариация от 5г. до 56г.в.

Периодът на забавяне на диагнозата: $21.4\text{г.} \pm 19.8$, с вариация от 1г.6м. до 52г.

- За жени: $18.2\text{г.} \pm 27.5$, с вариация от 1г.6м. до 50г.
- За мъже: $22.5\text{г.} \pm 18.5$, с вариация от 2г. до 52г.

Клиничните прояви на българските пациенти с вродена миотония тип Бекер са представени на таблица 1.

Таблица 1. Клинични характеристики и резултати от проведените изследвания при пациентите при Вродена миотония тип Бекер.

Пациент номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Възраст на начало	4г.	2.5г.	11г.	6г.	7г.	15г.	7г.	1г.	2г.6м.	3г.	3г.	4г.

Възраст при поставяне на диагнозата	25	5	14	51	21	17	21	13	4	53	43	56г.
Пол	М	М	Ж	М	М	М	М	М	Ж	Ж	М	М
Перкусионни миотонични феномени	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Акционни миотонични феномени	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Warm up-феномен	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Псевдоатлетичен хабитус	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Скъсени Ахилесови сухожилия	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Сухожилна хипорефлексия	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Намалена мускулна сила в мускулатурата на крайниците	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Миотония на лицевата мускулатура	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Миалгия	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Засилване на оплакванията при охлаждане	Не	Да	Не	Да	Не	Не	Не	Да	Не	Да	Не	Не
Фамилна обремененост	Да	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Не	Да	Да	Не	Не
Прогресия на оплакванията с времето	Не	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Не	Не
СРК норма до 190 U/l	246	162	184	199	685	172	322	717	127	120	427	162
ФЕО1		76%			64%	96%	98%			69%		
ФВК		64%			65%	81%	83%			68%		

Прояви на заболяването:

При всички болни водещ симптом е усещането за стегнатост на мускулатурата, предимно за проксималните мускули на долните крайници, продължаваща няколко секунди, по-силно изразена е при започване на движение и отзвучава след раздвижване (по-трудно се изправят от седнало положение, изпитват затруднение при инициация на движение- ходене, бягане, изкачване на стълби, трудно отпускат пръстите на ръката след свиването им в юмрук). При всички се установява псевдоатлетичен хабитус (фигура 1 и 2). При един пациент от мъжки пол е налице по-силно развита мускулатура още от

неонаталния период. При 4/12- оплакванията се засилват при по-ниска температура на околната среда. Всички пациенти са с нормално моторно и невропсихично развитие. 9/12 съобщават за бавна прогресия на оплакванията във времето. При 3/12 са налице данни за фамилна обремененост по отношение на миотония конгенита. 1/12 пациент съобщава за възникване на преходна мускулна слабост след преминаване на миотонията. 2/12 съобщават за стегнатост, локализирана освен в мускулите на крайниците, и в лицевата мускулатура. При 1/12 е налице миотония на дъвкательната мускулатура, която затруднява преглъщането. 1/12 съобщава за стегнатост на мускулатурата на шиен и лумбален отдел. 1/12 съобщава за наличие на парестезии в долните крайници придружаващи миотонията. При 1/12 миотонията се съпровожда с миалгия.

От неврологичния статус при всички пациенти се установяват изразени перкусионни и акционни миотонични феномени, както и warm up феномен. При 4/12 пациенти е налице скъсяване на Ахилесовите сухожилия. Двама са с генерализирана сухожилна хиперрефлексия. При един от тях се установяват поликинетични Ахилови рефлексии, фин тремор в покой, който се усилва при движение и фин интенционен тремор. При 1/12 обективно се установява намалена мускулна сила в дисталните отдели на ръцете, повишен мускулен тонус в четирите крайника и сухожилна хипорефлексия.

От проведените лабораторни и инструментални изследвания- 6/12 пациенти са със завишени стойности на КК. Средно увеличение на КК- 2.2 пъти над нормата ± 1.2 . 1/10 пациент е с установена сърдечна патология от ЕхоКГ, в резултат на коморбидитен (Захарен диабет тип 2, дислипидемия, артериална хипертония 3ст., поставен аорто-коронарен байпас) (таблица 2). Девет пациента, при които е проведена ЕКГ са с нормални параметри. При 11/12 пациенти се откриват електрични миотонични феномени- пациенти #1, #3, #4, #5, #6, #7, #8, #9, #10, #11, #12. При 6/12 пациенти се откриват ЕМГ данни за миогенна увреда- пациенти #2, #3, #7, #10, #11, #12.

Таблица 2- резултати от проведените ЕхоКГ и ЕКГ.

Пациент	ЕхоКГ	ЕКГ
1	Запазени размери на сърдечни кухини. Запазена помпена функция. Пулмонална регургитация- умерена степен. Диастолна дисфункция от типа на удължена релаксация.	Синусов ритъм, индиферентна позиция, без реполяризационни промени.

3	ФИ 75%. Ехо данни за лекостепенна митрална регургитация, граничеща с физиологичната. Запазена функция и контрактилитет.	Десен позиционен тип, несигнификантна ST- депресия срещу левите отвеждания.
4	Запазена систолна функция и кинетика.	Синусов ритъм, вертикална електрична сърдечна ос, СЧ 90уд/мин.
5	Лека левокамерна хипертрофия, при запазена функция и кинетика. Органично непроменен клапен апарат.	Синусов ритъм, СЧ 60у/мин, без реполяризационни промени.
6	ФИ 67%, морфологично и функционално здраво сърце.	СЧ 60уд/мин, синусов ритъм, вертикална електрична позиция, непълен десен бедрен блок, нормална реполяризация.
7	Лява камера (ЛК) с нормални размери и функция, горногранична дясна камера.	Синусов ритъм, СЧ 74уд/мин.
8	Нормална в морфологичен и функционален аспект ЕхоКГ, при съхранена глобална и регионална систолна функция на лява камера.	Синусов ритъм, нормално атриовентрикуларно проводно време, полухоризонтална позиция, без ритъмно-проводни нарушения.
10	ФИ 69% Заключение: ЛК със запазени размери и обеми. Запазена систолна и диастолна функция в покой. Без нарушение на миокардната кинетика в покой. Интактен клапен апарат. Без перикарден излив.	Синусов ритъм, лява електрична ос, леки реполяризационни ST-T промени в долните отвеждания, СЧ 86уд/мин.
11	ФИ 60%. Запазена ЛК функция и кинетика.	Синусов ритъм, СЧ 70уд/мин, без реполяризационни промени.
12	ФИ 40%. . ЛК- нормални размери, помижена ФИ, диастолна дисфункция. Нискостепенна аортна регургитация. Средностепенна митрална регургитация. Повишено СПН.	Синусов ритъм, лява електрична ос.



Фигура 1. Хипертрофия на мускулатурата на мишницата при пациент #11, на 43г.в.



Фигура 2. Хипертрофия на мускулатурата на подбедриците при пациент #11.

Timed Up and Go (TUG) тест и Time-stands test (TST) за оценка на миотонията (таблица 3). Изследвани са 9 пациенти.

Таблица 3. Резултати от TUG и TST тестове при българските пациенти с вродена миотония на Бекер.

Пациент	TUG- тест	TST- тест
1	9s.	24s.
2	16s.	74s.
3	18s.	58s.
4	11.6s.	22.5s.
5	5s.	21s.
6	7.3s.	20.8s.
7	21s.	31s.
11	15.9s.	31s.
12	17s.	33s.

6/9 от пациентите изпълняват TUG тест за време повече от 10s. (норма до 10s.)

9/9 от пациентите успяват да изпълнят 10 повторения при TST- теста.

Провежданата терапия при българските пациенти с Вродена миотония тип Бекер е представена на таблица 4.

Таблица 4. Проведена терапия при българските пациенти с вродена миотония на Бекер

1-ви не провежда терапия.
2-ри пациент – препоръчана терапия с 2x200мг. Карбамазепин.
3-ти пациент - проведена терапия с Карбамазепин 2x200мг., без задоволителен ефект.
4-ти пациент- препоръчана терапия с Фенитоин 100-400мг. веднъж дневно.
5-ти пациент – проведена терапия с Карбамазепин 2x300мг., без задоволителен ефект. Препоръчана терапия с Мексилетин.
6-ти пациент- препоръчана терапия с Карбамазепин 2x150мг.
7-ми пациент- проведена терапия с Карбамазепин, без задоволителен ефект. Препоръчана терапия с Мексилетин 3x200мг.
8-ми пациент- препоръчана терапия с Мексилетин 3x150мг.
9-ти пациент не провежда терапия.

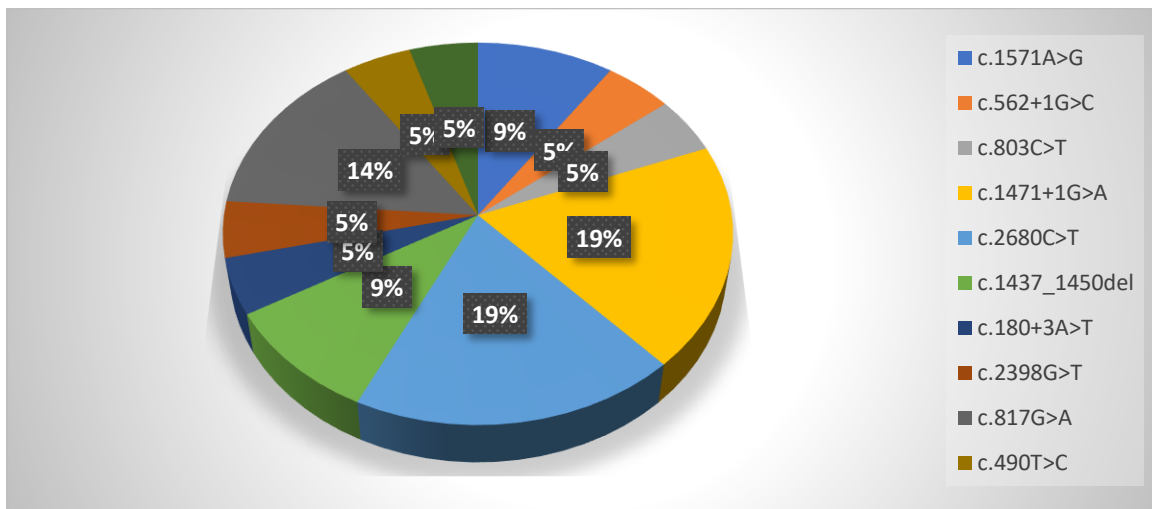
10-ти пациент – проведена терапия с Карбамазепин 2x300мг. без удовлетворителен ефект.

11-ти пациент- насочен за започване на терапия с Карбамазепин 300мг.

12-ти пациент не е провеждал медикаментозна терапия.

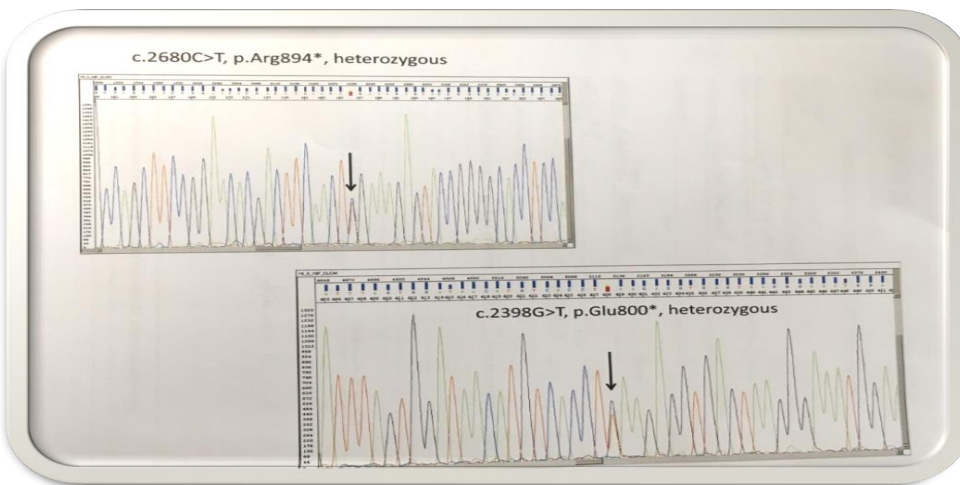
При 4 пациенти е провеждана терапия с Карбамазепин, без удовлетворителен ефект- 2 жени и 2 мъже. 3/12 не провеждат терапия поради по-лека клинична картина- 1 жена и 2 мъже.

На фигура 3 е представен мутационният спектър при българските пациенти с Вродена миотония тип Бекер.



Фигура 3. Мутационен спектър при пациентите с вродена миотония тип Бекер

От молекулярно-генетичния анализ: при 3/12 пациенти е установена хомозиготна мутация в *CLCN1* гена- 2 мъже и 1 жена, докато 9/12 пациенти са с установени два патогенни варианта в хетерозиготно състояние- 7 мъже и 2 жени.



Фигура 4. Резултат от молекулярно-генетично изследване на пациент номер 7.

Обсъждане:

При българските пациенти с Вродена миотония на Бекер не се установява разлика във възрастта на начало на заболяването между мъжкия и женския пол. Тя е изчислена 5.5г. при жените и при мъжете, което е аналогично на предходни описания [Chiara Orsini, Roberta Petillo и съавт., 2020; Jorge Andres Olave-Rodriguez, Francisco Javier Bonilla-Escobar и съавт., 2021]. Докладван е случай на пациент с туркменски произход с начало на оплакваният от 1г.в. [Peter Sparber, Margarita Sharova и съавт., 2020]. В кохорта от китайски пациенти е изчислена средна възраст на начало на заболяването $5,39 \pm 2,74$ години, с вариация от 1 до 17 години [Yan-Xin Meng, PhD, Mei Yu, MS и съавт., 2022]. Съотношение на мъже:жени в българската кохорта е 9:3, докато в китайската кохорта преобладава женският пол. Всички пациенти са с нормално моторно развитие, а при колумбийските болни е описано възможно изоставане в моторното развитие [Jorge Andres Olave-Rodriguez, Francisco Javier Bonilla-Escobar и съавт., 2021]. Едва при трима български пациенти се съобщава анамнеза за фамилна обремененост по отношение на заболяването, останалите са спорадични случаи. При пациента с туркменски произход има данни за кръвно-родствен брак на родителите му- били трети братовчеди [Peter Sparber, Margarita Sharova и съавт., 2020]. Докладван е случай на индийка с родители-втори братовчеди [M R Savitha, B Krishnamurthy и съавт., 2006].

Най-отличителният клиничен белег при всички пациенти, с български, туркменски, колумбийски, китайски, американски и индийски произход е миотонията, локализирана предимно в мускулатурата на крайниците, наблюдавана особено след по-продължителна почивка, както и warm-up феноменът. Феноменът на загряване присъства при 100% от пациентите в други кохорти [Chiara Orsini, Roberta Petillo и съавт., 2020]. Описан е случай на американски пациент с дебют на заболяването с преходна слабост на мускулатурата на долните крайници, по-късно засягане на горните крайници и едва на по-късен етап се появява миотония [Michael J Lyons¹, Reyna Duron, Isaac Molinero и съавт., 2010]. Само двама от пациентите с български произход, съобщават за миотония, обхващаща и лицевата мускулатура. Мускулна слабост, придружаваща миотонията, се установява при един български пациент, докато в италианската кохорта е налице при 75%, а при китайската кохорта- в 87% от случаите, което може да се свърже с типа на мутациите [Chiara Orsini, Roberta Petillo и съавт., 2020]. В единични случаи се съобщава за симптоми като миалгия и парестезии в комбинация с мускулната стегнатост при нашите пациенти. По-малко от половината български пациенти (36%) са съобщили за влошаване на

оплакванията от ниска температура на околната среда. Всички пациенти, с изключение на двама българи, съобщават за бавна прогресия на оплакванията във времето.

При всички пациенти обективно се откриват акционни и перкусионни миотонични феномени. Само при един пациент от българската кохорта се обективизира мускулна слабост, локализирана в крайниците, докато тя е налице при седем пациенти от китайски произход и при пациента с американски произход [Michael J Lyons, Reyna Duron, Isaac Molinero и съавт., 2010]. При четирима от българските пациенти се установяват скъсени Ахилесови сухожилия, както и при трима от седемнадесет пациенти от китайски произход [Yan-Xin Meng, PhD, Mei Yu, MS и съавт., 2022]. При всички пациенти е налице псевдоатлетичен хабитус- наблюдава се добре оформена проксимална мускулатура на горните крайници, проксимални и дистални мускули на долните крайници и аксиалната мускулатура.

При шестима от нашите пациенти от мъжки пол са установени завишени стойности на КК. Средно увеличение на КК 2.2 пъти над нормата. Завишена стойност на КК се установява и при американския пациент [Michael J Lyons, Reyna Duron, Isaac Molinero и съавт., 2010]. При единадесет от нашите пациенти и при всички останали пациенти от другите кохорти се наблюдава електрична миотония при иглената ЕМГ, а при шестима от българските пациенти се открива миогенна увреда. Засягането на сърцето и дихателната мускулатура не е характерно за пациентите с български, туркменски, колумбийски, американски и индийски произход, докато при двама от китайската кохорта се установява кардиомиопатия и при двама аритмия [Yan-Xin Meng, PhD, Mei Yu, MS и съавт., 2022].

Мутациите с по-висока честота в България са p.Tyr524Cys (c.1571A>G), p.Pro480Hisfs (c.1437_1450del), p.Arg894 (c.2680C>T), които са различни от тези в други популации. В италианската популация, се установяват като най-чести: p.His29Pro, p.Phe167Leu, p.Val273Met и p.Val851Met [Chiara Orsini, Roberta Petillo и съавт., 2020], докато сред китайците са: p.V286E, p.R338, p.E422Rfs*8 [Yan-Xin Meng, PhD, Mei Yu, MS и съавт., 2022]. Докладвани са: случай на италиански пациент с мутация c.1437_1450del [Gianna Ulzi и съавт., Marzia Lecchi и съавт., 2012], както и италианско семейство с установена мутация c.803C>T; p.(Thr268Met) [Raffaella Brugnoli, Stefania Galantini и съавт., 1999], които са открити и при български пациенти. Наблюдава се сходен фенотип между нашите пациенти и италианските пациенти със същите мутации. Мутациите c.180+3 A>T, c.803C>T (Thr268Met), c.1471+1 G>A, c.1437_1450del14 (p. Pro480Hisfs*24) и c.2680C>T p. (Arg894*) са установени при пациенти от руски произход с фенотип, съвпадащ с този

на българските пациенти с посочените мутации [E. A. Ivanova , E. L. Dadalia и съавт., 2012].

При 36% от българските пациенти е проведена терапия с Карбамазепин без ефект, поради което е преустановена. Фенитоинът, прилаган при колумбийски пациенти с вродена миотония, не винаги дава оптимален отговор, но са описани чести НЛР (кожен обрив и прекомерна сънливост през деня) [Jorge Andres Olave-Rodriguez, Francisco Javier Bonilla-Escobar и съавт., 2021]. Трима от българските пациентите не провеждат терапия поради лек фенотип. В китайската кохорта е прилагано комбинирано лечение с карбамазепин (100 mg, 2-3 пъти дневно) с мексилетин (50 mg, 3 пъти дневно), което дава значителни резултати при пациентите и показва клиничните предимства на тези лекарства [Yan-Xin Meng, PhD, Mei Yu, MS и съавт., 2022]. При американския пациент е проведена терапия с Карбамазепин и е отчетен значителен ефект по отношение на мускулната скованост. При индийската пациентка е проведена терапия с Карбамазепин в доза 15mg/kg. дневно, като след 7 месечна терапия симптомите изчезнали напълно [M R Savitha, B Krishnamurthy и съавт., 2006].

3.2 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: Натриево-канална миотония

При индексната пациентка, възрастта на начало на заболяването е 11 г., докато диагнозата е поставена на 12 г., когато е и изследвана.

Прояви на заболяването: скованост и схващане на проксималната мускулатура на долните крайници, след силна мускулна контракция и след продължителна почивка. Липсват преходна мускулна слабост и миалгия. С нормално моторно и невропсихично развитие. Оплакванията не прогресират във времето и не се засилват от ниска температура на околната среда. Фамилно обременена- майка със същото заболяване.

От неврологичения статус са налице акционни и перкусионни миотонични феномени, както и warm up феномен. Не се установява мускулна слабост.

От лабораторните изследвания: креатин киназата (КК) е 115 U/l (норма 20-190).

При иглената ЕМГ от m. biceps brachii dextra се отвеждат миотонични феномени в покой (фигура 13). При ЛМК- АП с нормална А, продължителност и конфигурация.

Функционално изследване на дишането (ФИД)- FVC 65.1%, FE01 75.7% - установява лек рестриктивен тип нарушение на дишането.

Ехокардиографията (ЕхоКГ) установява: структурно и функционално здраво сърце. Електрокардиографията (ЕКГ) е с данни за синусов ритъм, без ритъмно-проводни нарушения.

Майката на момичето е с начало на оплакванията от 12 годишна възраст, но диагнозата е поставена на 40 г., когато е проведено изследването на дъщеря ѝ.

Първи прояви на заболяването са скованост и схващания на проксималните мускули, предимно на долните крайници, проявяващи се при инициране на бързи движения, траещи няколко секунди и преминаващи след раздвижване (след продължителни упражнения), и многократни повторения на едно и също движение. След раждането на първото дете се засилили схващанията на мускулите, като обхванали мускулите на цялото тяло, появили се схващания на езика при говорене, затруднило се преглъщането и фините движения на ръцете, поради сковаността и чувството за стегнатост на мускулатурата. Малко по-късно оплакванията са стационарни. Липсват преходна мускулна слабост и миалгия. Оплакванията не се повлияват от ниска температура на околната среда.

От неврологичния статус са налице акционни и перкусионни миотонични феномени, както и warm up феномен, изразена хипертрофия на мускулатурата на горни и долни крайници - псевдоатлетичен хабитус.

КК- в серума е 1700 U/L - 9 пъти над нормата (норма 20-190).

От иглената ЕМГ от мускули- m.deltoideus, m.biceps brahii, m.tibialis anterior в покой-от всички изследвани мускули се регистрират миотонични феномени. От проксималните мускули- миогенни промени.

ЕхоКГ установява структурно и функционално здраво сърце. ЕКГ е с данни за синусов ритъм, без ритъмни и проводни нарушения.

Молекулярно-генетичният анализ установява патогенен хетерозиготен вариант - с.1333G>A (NM_000334.4) в *SCN4A* гена водещ до замяна на аминокиселината валин с метионин на позиция 445 в аминокиселинната последователност, кодирана от *SCN4A* гена. Директното секвениране по Sanger при пациентката потвърждава варианта с.1333G>A в *SCN4A* гена в хетерозиготно състояние. Вариантът е унаследен от майката на пациентката, която има подобна клинична симптоматика. Бащата на пациентката не е наличен за генетични изследвания.



Фигура 5.

Иглена ЕМГ при пациент 1 на 12г. миотоничен феномен от *m. biceps brachii dextra*.

Проведена е терапия с Карбамазепин 2x50мг. при пациент 1 и Карбамазепин 2x200мг. при пациент 2 с добър субективен ефект. Пациентките съобщават за намаляване на сковаността и схващанията на мускулатурата, и подобряване на движението.

Обсъждане:

Представените болни са с клинична картина, характеризираща се с непрогресираща скованост на мускулатурата, най-силно проявена в проксималните мускули на долните крайници и дисталните отдели на ръцете, без наличието на преходна слабост, преминаваща след раздвижване, без съществена разлика в началото на заболяването между майката и дъщерята. Описани са случаите на петима членове на американско семейство със същата мутация в *SCN4A* гена. Всички болни в семейството са диагностицирани на възраст между 3 и 6 години. При всички американци се установява страбизъм, при всички е налице миотония на крайниците, а при четири от тях и миотония на лицевата мускулатура [H Du¹, S R Grob, L Zhao и съавт., 2012]. Увеличеният брой натриеви канали в лицевите мускули, в сравнение с другите скелетни мускули, може да обясни по-силното засягане на лицевата мускулатура при Натриво-каналната вродена миотония. Посочена мутация е докладвана и при двама пациенти от две семейства в Нидерландия. Пациентите са с клинични признаци на миотония, особено в мускулите на клепачите, както и с warm up феномен [Jeroen Trip¹, Gea Drost, Dennis J Verbove и съавт., 2008]. Клинично тежестта на симптоматиката, при българските пациенти е по-изразена при майката, обхващаща повече мускулни групи- проксимални и дистални отдели на крайниците, и дъвкателната мускулатура. Единствено при майката се наблюдава псевдохипертрофия на мускулатурата на крайниците. При нито една от пациентките не е налице страбизъм. КК е 9 пъти над нормата при майката, а при дъщеря е с нормални стойности. И при двете пациентки са налице акционни и перкусионни миотонични феномени, както и при всички останали докладвани пациенти с тази мутация. И при двете български пациентки, както и при американците и нидерландците се регистрира

електрическа миотония, но при майката на нашата пациентка има и ЕМГ данни миогенна увреда. При нито един пациент с посочената мутация не е диагностицирано сърдечно засягане.

Наблюдава се значителна клинична вариабилност при пациентите с мутация в *SCN4A*-гена, водеща до развитието на Натриево-канална вродена миотония [[Stephen C Cannon, 2015](#); [Huang, C., Lai, H., и съавт., 2015](#)]. Една част от пациентите са безсимптомни, въпреки че имат електромиографски данни за вродена миотония. Най-честият симптом е миотония в долните крайници, влошаваща се от ниски температури, и се изразява в намалена способност за бягане, забавена походка, чести падания, миотония на клепачите, двойно или замъглено зрение, страбизъм, епизоди на стридор или задушаване, което е близко до клиничната картина на нашите пациенти. При някои пациенти е налице постоянна проксимална мускулна слабост, изолирана дистална слабост и болезненост на мускулатурата [[Huang, C., Lai, H., и съавт., 2015](#)]. Макар и рядко, при някои пациенти се срещат преходни паралитични епизоди. Оплакванията не прогресират във времето, но е възможно умерено влошаване на симптомите.

От проведения молекулярно-генетичен анализ, цялостно екзомно секвениране, се установи патогенен хетерозиготен вариант в *SCN4A* гена, кодиращ скелетен мускулен натриев канал, който е известен и описан и при други пациенти с американски и нидерландски произход, причиняваща Натриево-канална вродена миотония със страбизъм [[Huang, C., Lai, H., и съавт., 2015](#)]. Вариантът е откриван сред 138 000 контроли по проекта gnomAD, като неговата популационна честота е оценена на 0.0004% (няма докладвани хомозиготни носители). В съответствие с препоръките на ACMG/AMP за интерпретация на вариантите ([Richards et al. 2015](#)) този вариант се класифицира като патогенен (категория: PM2, PP5, PP2 и PP3). Патогенните хетерозиготни варианти в *SCN4A* гена са доказана причина за развитието на автозомно-доминантна Хиперкалиемична периодична парализа тип 2 (OMIM: 170500), Атипична вродена миотония, която се повлиява от Ацетазоламид (OMIM: 608390), Парамииотония конгенитата (OMIM: 168300). Фенотипните различия на заболяванията, причинени от мутации в *SCN4A* гена, а именно отсъствието на типичните епизоди на мускулна слабост, характерни за хиперкалиемичната периодична парализа, както и липсата на парадоксална миотония, задълбочаваща се от неколкочатни мускулни съкращения, предполагат изключване на тези заболявания в диференциално диагностичен план и поставяне на диагноза Натриево-канална вродена миотония.

3.3 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при пациент с поставена диагноза: Хипокалиемична периодична парализа

Диагностициран е един болен на 62 г., с начало на заболяването на 17 годишна възраст. Възрастта при поставяне на клиничната диагноза Хипокалиемична периодична парализа, когато е започнато симптоматично лечение с калиеви препарати (Панангин 3x2г.) е 37 г.

Първите прояви на заболяването се изразяват във внезапна поява на пристъпна, бързо засилваща се мускулна слабост, която обхваща четирите крайника. Първоначално е засегната проксималната мускулатура, след което се разпространява към дисталната. Понякога е наблюдавано асиметрично разпределение на мускулната слабост с преобладаване в левите или съответно в десните крайници. За кратък период от време симптомите се засилват и достигат до степен за невъзможно извършване на активни движения. Пациентът е напълно прикован към легло. Основен тригерен фактор за настъпване и по-бързо влошаване на пристъпите е тежкото физическо натоварване. Други провокиращи фактори са емоционалният стрес и понижаването на температурата на околната среда. Пристъпната слабост е с продължителност от няколко часа, но в повечето случаи до 2 дни. Честота на пристъпите варира около 3-4 годишно. Налице е фамилна обремененост за заболяването.

Обективно по време на пристъпа са наблюдавани:

Ограничени по обем активни и пасивни движения в четирите крайника с асиметрично ангажиране, по-тежко засягане на десните крайници, по-силно изразена проксимална мускулна слабост. Намалена мускулна сила и мускулна хипотония. Походка вяло-паретична. След извършване на краткотрайно физическо усилие се наблюдава бързо засилване на слабостта, водещо до развитие на тежка квадрипареза. Стилорадиална, коленна и Ахилова хипорефлексия. Повърхностната и дълбоката сетивност са несмутени.

От лабораторните изследвания са установени ниски стойности на серумния калий 2.8 mmol/l (норма 3.3-5.1mmol/l) и завишени стойности на КК – 337 U/l (1.7 пъти над нормата) по време на пристъпа (норма до 190).

Иглената ЕМГ установява - в покой от изследваните мускули на четирите крайника се отвеждат остри положителни вълни и фибрилационно акционни потенциали (АП) /++++/, както и миотонични феномени, по-изразени за проксималната мускулатура. При

контракция - къси, на места полифазни, МАП. Намалена е амплитудата на М-отговорите от *m. abductor pollicis brevis dexter*.

ЕКГ е с данни за синусов ритъм, индиферентна електрична позиция. Липсват данни за хипокалиемия.

Молекулярно-генетичният анализ установява наличие на патогенен хетерозиготен вариант с.4774A>G, р. Met1592Val, потвърждаващ диагнозата Хипокалиемична периодична парализа с автозомно доминантен тип на унаследяване.

Болният провежда терапия с Панангин 3x2г. по време на пристъп. Поради протрахиращия ефект, понякога в съчетание с по-тежък клиничен ход, се налага провеждането на венозна инфузия на KCL 0.3-0.5% разтвор в 5% глюкоза, извършена при мониториране на ЕКГ и серумния калий.

Обсъждане:

Хипокалиемичната периодична парализа е хетерогенно в генетично отношение заболяване, като 60% от семействата имат миссенс мутация в гена, кодиращ калциевия канал на скелетните мускули (CaV1.1 кодиран от *CACNA1S* гена) и 20% имат миссенс мутация в *SCN4A* гена, кодиращ NaV1.4. а субединица. Всички описани до този момент 12 мутации в гена за NaV1.4а субединица и 8/9 мутации, засягащи функционирането на калциевите канали са миссенс замествания в аргининови остатъци в S4 сегменти от домените на рецептора за напрежение [Stephen C Cannon, 2018]. Началото на заболяването е по-късно при пациенти с мутация в *SCN4A* гена в сравнение с мутация в *CACNA1S* гена [J Finsterer, 2008].

Клиничните оплаквания при нашия пациент датират от 17 годишна възраст и се изразяват в появата на епизодична мускулна слабост, започваща от проксималните мускули на крайниците и достигаща до тежка квадрипареза. Основни тригерни фактори са: тежко физическо натоварване, емоционален стрес и ниска температура на околната среда. Честотата на пристъпите е 3-4 годишно. Обективно: данни за вяла квадрипареза и генерализирана хипорефлексия. От лабораторните изследвания се установява хипокалиемия и завишени стойности на КК. Без отклонения в ЕКГ. Молекулярно-генетичният анализ установява мутация в *SCN4A* гена.

Клиничните характеристики на описания български болен са сходни на 33 годишен мъж от Шотландия с диагностицирана Хипокалиемична периодична парализа [Liam J Stapleton, 2018], както и на 25-годишен мъж от Китай с анамнеза за преходна квадрипареза

от 15-годишна възраст. При молекулярно-генетичния анализ е установена мутация с.2024G>A (R675Q) в *SCN4A* гена [Xiao-li Liu, Xiao-jun Huang и съавт., 2015]. Оплакванията при двамата пациенти се появяват сутрин след събуждане от сън, при продължително гладуване или прием на богата на въглехидрати храна. От неврологичния статус, при китайския пациент се установява слабост на крайниците с отслабени до липсващи рефлексии. От лабораторните изследвания е установена хипокалиемия (2,78 mmol/L) по време на епизода. Креатинкиназата е с леко завишена стойност- 276 IU/L (реф. 22–269 IU/L). Пристъпите се появяват около 3 до 4 пъти месечно и имат тенденция за спонтанно преминаване след почивка или прием на храна богата на калий. Предразполагащите фактори за инициране на слабостта са недостатъчно сън, емоционална възбуда или раздразнителност, почивка след усилено физическо натоварване. Не е установена миотония. Мускулната слабост се облекчават значително след едноседмичен орален прием на калиев препарат. При шотландеца е описана вяла квадрипареза, слабост на лицевата мускулатура, отслабени сухожилни рефлексии в долните крайници и норморефлексия в горните [Liam J Stapleton, 2018]. От лабораторните изследвания са установени ниски стойности на серумния калий серумния <1,5 mmol/l; КК 857 U/l. ЕКГ по време на пристъпа е с данни за синусова брадикардия с удължен QT интервал и видими U вълни, които изчезват след приложението на калий заместващ препарат.

Мутацията, установена при китайския пациент, е докладвана като причиняваща нормокалиемична парализа при семейства с китайски (2015г.) и френски произход (2004г.), и хиперкалиемична периодична парализа при семейство с корейски произход (2015г.) [Xiao-li Liu, Xiao-jun Huang и съавт., 2015].

Мутацията с.4774A>G, р. Met1592Val, в *SCN4A* гена, установена при българския пациент е установена в шест немски семейства с диагноза Хиперкалиемична периодична парализа [R Heine¹, U Pika, F Lehmann-Horn, 1993] и в китайски семейства с Хипокалиемична периодична парализа, със сходен на нашите пациенти фенотип [Sushan Luo, Minjie Xu и съавт., 2019].

3.4 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при пациент с поставена диагноза: Парадоксална миотония

Представяме болен на 18 г., с начало на болестта от кърмаческа възраст, като възрастта при поставяне на диагнозата е 9 г.

Първите прояви на заболяването са провокиращи се от студ спазми на лицевата мускулатура, характеризиращи се със затруднено отваряне на очите. По-рядко са наблюдавани преходни спазми в мускулите на ръцете. Посочените оплаквания се засилват при по-ниска температура на околната среда и при неколккратно повторение на едно и също действие. Налице е пристъпна слабост в четирите крайника, по-силно изразени за дисталната мускулатура на долните крайници, появяваща се в сутрешните часове. Пълното възстановяване е до 7-ия ден. Наблюдават се епизоди на слабост в пръстите на ръцете, без предхождащи спазми, провокиращи се от студ в часове по физическо възпитание, с продължителност около 50 -60 мин., преминаващи обикновено при затопляне. От 14 годишна възраст има периодична парализа на проксималната мускулатура, продължаваща един ден, провокираща се от глад, с честота 1-2 пъти годишно.

Липсва фамилна обремененост за подобни клинични прояви.

От неврологичния статус се установява парадоксален миотоничен феномен в околоочната мускулатура - с всяко последващо затваряне на очите се затруднява тяхното отваряне.

От лабораторните изследвания са налице са нормална стойност на КК – 168 U/l и горногранични стойности на серумен калий по време на пристъпната слабост.

Иглена ЕМГ от *m. tibialis anterior* е с данни за спонтанна активност от чести миотонични залпове. При лека мускулна контракция - акционни потенциали в норма.

Молекулярно-генетичният анализ описва наличие на хетерозиготна мутация - R1148P в 24 екзон на *SCN4A* гена. При родителите не са установени патологични варианти в *SCN4A* гена.

Проведената терапия с Фенитоин в миналото е без ефект. Пациентката успява да намали изявата на стегнатостта на мускулатурата, като избягва престой при ниски температури, а епизодичната слабост – с избягване на гладуване, както и с повтарящи се упражнения за съответните мускулни групи.

Обсъждане:

Оплакванията при българската пациентка датират още от кърмаческа възраст. Основен симптом е парадоксална миотония, локализирана в околоочната мускулатура. Пациентката съобщава за пристъпна слабост в четирите крайника. КК е с нормална

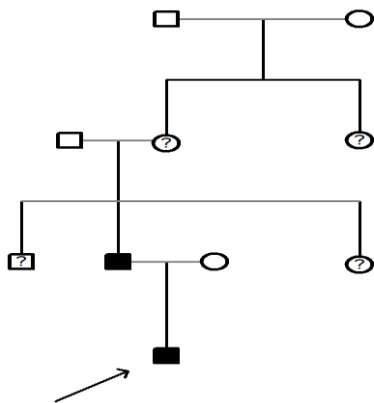
стойност. От иглената ЕМГ се установява миотоничен феномен. Този случай е близък до други описани в литературата.

В Китай е докладван случай на 20-годишно момиче (2014г.) с оплаквания от парадоксална миотония, засилваща се при всяко последващо мускулно съкращение, датиращи от 7 годишна възраст [Xiao-li Liu , Xiao-jun Huang и съавт., 2015]. Симптомите са предизвикани от физическа активност, емоционален стрес и умора. Миотонията е по-силно изразена през зимните месеци. Нейният баща, леля и баба също са имали подобни симптоми, когато са били млади, но честотата и тежестта на оплакванията са намалели след 40 годишна възраст. Стойностите на КК са нормални при всички пациенти от семейството, аналогично на българския болен. Няма влошаване на симптомите след прием на богата на калий храна. Неврологичният статус е нормален. ЕМГ отразява изразени миотонични разряди, както в дисталните, така и в проксималните мускули на горните и долните крайници. Пациентите не провеждат терапия. Молекулярно-генетичният анализ установява мутация с.1333G>A (V445M) в гена *SCN4A*. Случаи на конгенитална парамиотония с посочената мутация са докладвани в американски [Rosenfeld J, Sloan-Brown K и съавт., 1997] и френско-канадски семейства [Dupre N, Chrestian N и съавт., 2009]. Пациентите от американското семейство са с начало на оплаквания от 16 годишна възраст, изразяващи се в парадоксална миотония, засилваща се от ниски температури, засягаща и интеркосталните мускули. Пациентите съобщават за мускулна слабост и миалгия като допълнение към парадоксалната миотония. Посочените оплаквания са налице и при френско-канадските семейства [Xiao-li Liu , Xiao-jun Huang и съавт., 2015]. Описани са три случая на пациенти с японски произход с парадоксална миотония на крайниците и лицевата мускулатура, мускулна слабост и хипотрофии с мутация р.Т1313М в *SCN4A* гена. При един от пациенти се установява атрофия на дъвкателната мускулатура и мускулите на предмишницата двустранно, както и перманентна дистална мускулна слабост в долните крайници и по-силно изразена проксимална мускулна слабост в горните крайници [Tomoya Taminato¹, Madoka Mori-Yoshimura и съавт., 2020]. При втория японски пациент се установява слабост в дисталните мускулни групи на ръцете, слабост на дъвкателната мускулатура с хипотрофия на същите и парадоксална миотония. При третия случай, с японски произход, се наблюдава единствено парадоксална миотония, без наличие на мускулна слабост и хипотрофия. При всички пациенти клиничната картина се влошава при понижаване на температурата на околната среда.

3.5 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: Кавеолинопатия- „Rippling“ миопатия

Представяме семейство, с шестима засегнати, от което двама болни са изследвани. Възрастта при начало на заболяването при индексния пациент е 2 години. Възрастта при поставяне на диагнозата е 5 години, като при последното клинично изследване момчето е на 6 години.

Основните прояви на заболяването при пациента са по-бързо настъпваща умора при ходене. Има по-силно развита мускулатура, което се наблюдава и при бащата, в съчетание със затруднена мускулна релаксация след силна контракция. Затруднено е изкачването на стълби и изправянето от клекнало положение, поради схващане на мускулатурата на крайниците. Той е с нормално моторно развитие, но забавено невропсихично - проговорил е на 3г. Пациентът е с фамилна обремененост – баща с генетично потвърдена кавеолинопатия, баба по бащина линия, сестра на бабата, сестра и брат на бащата са със същите оплаквания.



Фигура 6. Родословие на семейство с Кавеолинопатия- „Rippling“ миопатия.

От неврологичния статус се установява проксимална мускулна слабост на *m. iliopsoas* 4/5, псевдоатлетичен хабитус, лумбална хиперлордоза. *Scapulae alatae* са налице двустранно. Установяват се перкусионни феномени на повишена мускулна възбудимост от тенара, *rippling muscle phenomenon* в горни крайници след перкусия.

Лабораторни изследвания:

- КК (2012г.) 708; КК (2015г.) 1844; КК (2017г.) 1175; КК (2018г.) 591

Най-ниските установени стойности на КК са 3.1 пъти над нормата, докато най-високите достигат до 9,7 пъти над нормата.

Иглената ЕМГ от *m. tibialis anterior dexter* отвежда М-отговори с нормална амплитуда, времетраене и форма. ЕМГ е от интерферентен патерн, но не са налични миотонични феномени.

ФИД е в норма (ФВК- 101.8%, ФЕО1 120%).

ЕхоКГ установява нормални размери на сърдечните кухини, нормална дебелина на стената на лявата и дясната камера. Запазена е левокамерната систолна и диастолна функция. Клапният апарат е интактен, а ФИ е 60%.

Бащата на момчето е на 30 г., с начало на заболяването на 5 годишна възраст. Възрастта при поставяне на диагнозата е 30 години.

Основните прояви на заболяването са болки и схващания в мускулите на четирите крайника, по-изразени след физически усилия. Трудно отпуска мускулите след силна контракция. Налице са нормално моторно и невропсихично развитие. Посочените оплаквания се засилват при по-ниска температура на околната среда. Заболяването има бавно прогресиращ ход. Фамилно обременен е с майка със същите оплаквания.

От неврологичния статус се установяват: лека проксимална мускулна слабост в долните крайници, както и перкусионни феномени на повишена мускулна възбудимост от мускулите на горни, долни крайници и език. Налице е “Rippling” muscle феномен след перкусия и контракция. Болният е с псевдоатлетичен хабитус с добре развита проксимална мускулатура на крайниците, пекторални и аксиални мускули.

Иглената ЕМГ от *m. abductor pollicis brevis* и *m. biceps brahii dexter* установява провокирана от почукване, продължителна, много нискоамплитудна активност от фибрилации и слабо към умерено изразена миотонична реакция. Липсват миогенни промени.

Молекулярно-генетичният анализ показва наличие на патологичен вариант в екзон 2 - с.136G>A, р.Аla46Thr в *Sav3* гена.

Обсъждане:

Началото на заболяването е в по-ранна възраст при сина в сравнение с тази на бащата. Основни находки, при двамата пациенти, са миотония на мускулите на крайниците и “Rippling” muscle феномен, които са основни прояви и при семейство от Швеция с 23

засегнати членове, на възраст от 13 до 67г., със същата установена мутация [Ahmed Aboumoussa, Jessica Hoogendijk и съавт., 2008]. При двадесет от болните основно оплакване е стегнатост на мускулатурата на долните крайници, а при дванадесет болни се наблюдава Rippling” muscle феномен. Същата мутация е докладвана при норвежко семейство с 12 клинично засегнати членове с основни клинични находки отново от миотония и Rippling” muscle феномен [Luigi Fulizio, Anna Chiara Nascimbeni и съавт., 2005]. Посочената мутация е установена в седем италиански семейства с общо 8 идентифицирани болни (в едно от семействата са засегнати майка и дъщеря). Автозомно-доминантен модел на унаследяване е докладван при пет от седем семейства. Първият симптом е мускулна слабост, която се появила на възраст от 7 до 37 години (средно 19,1 години), като ангажира проксималните или дисталните мускули на крайниците [Luigi Fulizio, Anna Chiara Nascimbeni и съавт., 2005]. Докладвани са четирима болни от две семейства от Великобритания със същата мутация. При двама от пациентите се установява Rippling” muscle феномен, един от пациентите съобщава за миалгия, при един се установява проксимална и дистална мускулна слабост на крайниците, а при двама проксимална мускулна слабост, локализирана единствено в долните крайници [Jimmy Sundblom¹, Erik Stålberg и съавт., 2010]. При бащата на нашия пациент миотонията е в съчетание с миалгия и значително се засилва при понижаване на температурата на околната среда. Петима от болните в шведското семейство съобщават за аналогични оплаквания - миалгия в комбинация с миотонията, при двама болни е налице бързо настъпваща умора, а при един пациент мускулни крампи, докато трима са без оплаквания [Ahmed Aboumoussa¹, Jessica Hoogendijk и съавт., 2008]. Мускулни крампи и миалгия са често срещано оплакване при италианската кохорта [Luigi Fulizio¹, Anna Chiara Nascimbeni и съавт., 2005]. Кардиомиопатия не е докладвана при нито един пациент от Италия. При двамата български пациенти е налице псевдоатлетичен хабитус и проксимална мускулна слабост в долни крайници. При всички пациенти от италианското семейство се наблюдава генерализирана мускулна хипертрофия. При девет от пациентите в шведското семейство се установява хипертрофия на подбедриците, а при двама генерализирана мускулна хипертрофия. При трима се установява генерализирана мускулна хипертрофия, а при един от тях хипертрофия на подбедриците и хипотрофия на мускулатурата на ръцете [Ahmed Aboumoussa, Jessica Hoogendijk и съавт., 2008]. При двадесет от шведските пациентите се установяват завишени стойности на КК. Установено е, че серумното ниво на КК е повишено при всички пациенти с италиански произход, увеличението варира от трикратно до над 40-кратно.

3.6 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 2 пациенти с поставена диагноза: “Central core” миопатия

Представяме пациент #1 с начало на оплакванията от 59 години, като възрастта при поставяне на диагнозата е 63 години, когато е и изследван.

Първите прояви на заболяването са слабост в проксималните мускули на долните крайници, съпроводена от миалгия в проксималните и дисталните мускули на долните крайници. Пет месеца по-късно, аналогични оплаквания от мускулна слабост и стягане се добавили и в проксималните мускули на горните крайници. Оплакванията се засилват след физическо натоварване. Посочените оплаквания не прогресират във времето. Липсва анамнеза за фамилна обремененост за неврологични заболявания.

От неврологичния статус са налице данни за миопатен синдром – мускулна слабост, по- силно изразена за проксималните мускули на долните крайници и аксиалната мускулатура, мускулна хипотония- по-изразена за мускули на долните крайници, сухожилна хипорефлексия за стилорадиални и коленни рефлексии, арефлексия за Ахилови рефлексии двустранно, симптом на Gowers (+) (таблица 5).

Таблица 5. Резултати от мануално мускулно тестване при пациент #1.

Слабост на горни крайници	Слабост на долни крайници	Слабост на аксиална мускулатура
абдукция 4+/5, аддукция 5-/5 и флексия в раменни стави в ляво 5-/5; флексия 5/5 и екстензия в лакътна става 5/5; Флексия, екстензия в гъривнени стави 5/5;	абдукция 4/5 в ТЗБС; аддукция в ТЗБС 4/5; флексия 3/5, екстензия в ТЗБС 3/5; флексия и екстензия в колянна става 4-/5; Плантарна флексия 5/5; дорзална флексия 5/5;	Флексия в шия 5/5; екстензия в шия 4+/5; Затруднено изправяне от легнало положение

От лабораторните изследвания се установяват завишени стойности на КК- 427 U/I- 2.2 пъти над нормата (норма 20-190).

При иглената ЕМГ от m. deltoideus, m. biceps brahii, m. quadriceps femoris, m. tibialis anterior се наблюдава полифазия от изследваните мускули, отделни миогенни АП- предимно от m. biceps brahii.

ФИД е с данни за лек рестриктивен тип дихателна слабост (ФВК- 64%, ФЕО 1- 81%).

ЕхоКГ е с данни за лека хипертрофия на лява камера, лекостепенни клапни регургитации, запазена функция и контрактилитет на сърдечните кухини, с ФИ 62%.

Рентгенографията на лумбални прешлени установява дясноконвексна сколиоза.

Молекулярно-генетичното изследване установява мутация с.5002C>T, р.Leu1668Phe в *RyR1* гена, локализиран в 19q12-13.2 хромозома, водеща до развитието на "Central core" миопатия и повишен риск от развитие на малигнена хипертермия.

Пациентът провежда терапия с Креатин 5 грама дневно и системна рехабилитация.

При пациент #2 началото на болестта е от 7 години, като възрастта при поставяне на диагнозата е 20 години, когато е и изследван.

Първите прояви на заболяването са мускулна слабост предимно за проксималните отдели на долните крайници и аксиалната мускулатура, изразяващи се в затруднено изкачване на стълби, затруднено изправяне от легнало и клекнало положение. Липсва анамнеза за фамилна обремененост за неврологични заболявания.

От неврологичния статус е налице леко ограничен обем на пасивни движения в глезенните стави със затруднена дорзална флексия на ходилата и затруднено ходене на пети. Мускулната сила при флексия в горни крайници е съхранена и е намалена при екстензия, налице е аксиална мускулна слабост - затруднено изправяне от легнало положение, проксимална мускулна слабост в долните крайници- затруднено изправяне от клекнало положение, симптом на Gowers (+). Установяват се хипотрофии на мускулите на раменния пояс, проксималните мускули на горните крайници, мускулите на тазовия пояс и проксималните и дисталните мускули на долните крайници. *Scapulae alate* се установяват двустранно. *Pes cavus* е налице двустранно.

От лабораторни изследвания се установяват нормални стойности на КК 138 U/l.

При иглена ЕМГ от *m. tibialis anterior dexter*, *m. quadriceps femoris*, *m. biceps brahii dexter* в покой не се отвежда спонтанна активност. При волево съкращение от проксимално разположените мускулни групи в долни и горни крайници се отвеждат АП с намалена продължителност, ниски, полифазни с бърз рекрутмент при максимално мускулно съкращение с характер на миогенни, от бедрените мускули, при волево

съкращение се отвеждат АП с нормален характер. ЕМГ данни за неактивна миогенна увреда.

От молекулярно-генетичения анализ се установява мутация с.14582G>A, р.Arg4861His в *RyR1* гена, локализиран в 19q12-13.2 хромозома, водеща до развитието на “Central core” миопатия и повишен риск от развитие на малигнена хипертермия.

Пациентът не провежда медикаментозна терапия, единствено системна рехабилитация.

Обсъждане:

Наблюдава се голяма вариабилност във възрастта на начало на “Central core” миопатия при българските пациенти - при пациент #1 на 59 годишна възраст, при пациент #2 на 7 годишна възраст, което би могло да се свърже с различния функционален ефект на двете мутации. Докладвани са два случая на бразилски пациенти с начало на болестта още в неонаталния период, с тежка дихателна недостатъчност, изискваща изкуствена белодробна вентилация (при пациент #1- установени 2 мутации р.Phe41Ser и р.Try1121Cys; при пациент #2- установени 2 мутации р.Arg614Cys и Thr4980Ala*fs) [Leonardo Galleni Leão¹, Lucas Santos Souza, 2020]. В алжирско семейство е докладван синдром на фетална акинезия, като най-ранна проява на „Central core“ миопатията [Rachel Robinson, Danielle Carpenter и съавт., 2006]. Докладван е случай на немец, с начало на заболяването още втотреутробно с установена вродена тазобедрена дисплазия и тежка сколиоза, мускулна слабост, локализирана предимно в долните крайници (р.Arg4893Gln) и на ирландец с начало от раждането с мускулна хипотония при раждането и страбизъм. Установена е мутацията (р.Asp4918Asn) в *RyR1* гена [Natalia Kraeva, Elena Zvaritch и съавт., 2013] Българските пациенти са с нормално моторно и невропсихично развитие. При двамата пациенти с бразилски произход се установява забавяне в моторното развитие, а при един от тях и в невропсихичното развитие. Забавено е моторното развитие и при пациентите от Германия и Ирландия [Natalia Kraeva, Elena Zvaritch и съавт., 2013]. Основни клинични характеристики при българските пациенти са слабост предимно в проксималните мускули на долните крайници и аксиална мускулна слабост, горните крайници се засягат на по-късен етап. Докладван е случай на бразилец с лека клинична картина, сходна на нашите пациенти, характеризираща се единствено с проява на лека мускулна слабост и затруднение при изкачване на стълби. При трима италианци отново оплакванията са предимно от мускулна слабост (р.Arg2435Leu, р.Leu4647Pro, р.Phe4808Leu) [Natalia Kraeva, Elena

Zvaritch и съавт., 2013]. Един от българските пациенти съобщава за миалгия, придружаваща мускулната слабост, при един е установено гръбначно изкривяване. Оплакванията не прогресират във времето, но се засилват при по-тежко физическо натоварване. Една англичанка е асимптоматична, при последния преглед е на 32 годишна възраст (p.Arg2435His). При всички описани пациенти от иглената ЕМГ се установяват данни за миогенна увреда. КК е повишена при италианците, ирландските, немските и при един от българските пациенти.

От молекулярно-генетичното изследване при българските пациенти се установяват мутация p.Leu1668Phe при пациент #1 и мутация p.Arg4861His при пациент #2. Мутация p.Arg4861His е установена още в две бразилски семейства със сходен на българските пациенти фенотип.

Наблюдава се широк фенотипен спектър при пациентите с диагноза “Central core” миопатия, както по отношение на началото на болестта, така и по клиничната находка и прогресията на заболяването, вероятно поради разнообразието от установените мутации. Пациентите с мутация p.Arg4861His в *RyR1* гена, каквато е установена при нашите пациенти се свързва с по-доброкачествен ход на заболяването, но също могат да доведат до развитие на доминантна наследствена предразположеност към развитие на малигна хипертермия. Общите анестетици трябва да се прилагат с повишено внимание, при пациенти с вродени миотонии, особено на деполяризиращи мускулни релаксанти като Суксаметоний.

3.7 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при българските пациенти с поставена диагноза миопатия на Bethlem

Съотношението мъже-жени е 3:2.

Средната възраст на проява на симптомите при пациентите с миопатия на Bethlem е 5.0 г. \pm 5.07, с вариация от 6 месеца до 13 години.

Средна възраст на проява на симптомите при женски пол - 10г. \pm 4.2, варираща от 7 г. до 13г.в.

Средна възраст на проява на симптомите при мъжки пол - 1.7г. \pm 1.2, с вариация от 6 месеца до 3 години.

Средна възраст при поставяне на диагнозата: 21.8 г. \pm 17.2, с вариация от 6 г. до 43г.

- За жени- 25 г. \pm 18.3, съответно 12г. и 38 г.
- За мъже- 19.6 г. \pm 20.3, с вариация от 6г. до 43 г.

Средна възраст по време на изследването: 20.8 г. \pm 16.5, с вариация от 6 г. до 41 г.

- За жени: 24.5 г. \pm 20.5, съответно 10 г. и 39 г.
- За мъже: 18.3 г. \pm 19.6, с вариация от 6 г. до 41 г.

Периодът на забавяне на диагнозата: 16.8 г. \pm 16.1, с вариация от 6 м. до 37 г.

- За жени: 22 г. \pm 21.2, съответно 37 г. и 7 г.
- За мъже: 18 г. \pm 320.3, с вариация от 6 м. до 41.6 г.

На таблица 16 е представен клиничният фенотип на болните с миопатия на Bethlem

Таблица 6. Основни клинични прояви и резултати от проведени изследвания при български пациенти с миопатия на Bethlem.

Пациент номер	1	2	3	4	5
Възраст на начало на оплакванията	3г.	7г.	1г. 6м	13г.	6м.
Възраст при поставяне на диагнозата	9г.	12г.	43г.	38г.	7г.
Пол	М	Ж	М	Ж	М
Първи прояви на заболяването	Леко забавено моторно развитие- по-късно прохождение с нестабилна походка и чести падания. Постепенно се затруднява изкачването на стълби, изправянето от клекнало положение поради слабост в мускулатурата на долните крайници. Походка - клатушкаща се, на пръсти.	Леко забавено моторно развитие- по-късно прохождение с нестабилна походка и чести падания. Постепенно се затруднява изкачването на стълби, изправянето от клекнало положение поради слабост в мускулатурата на долните крайници. Походка -	Леко забавено моторно развитие- по-късно прохождение с нестабилна походка и чести падания. Постепенно се затруднява изкачването на стълби, изправянето от клекнало положение поради слабост в долните крайници. По-късно се появила деформация на дясното стъпало, вследствие на което започнал да стъпва на	По-тромава походка, стъпва на пръсти поради слабост в мускулатурата на долните крайници и аксиалната мускулатура. Трудно се изравяла от клекнало и легнало положение, трудно изкачвала стълби.	На 6м.в е установен слаб контрол на главата, генерализирана мускулна хипотония, не можел да седи самостоятелно без подкрепа и изоставал в невропсихичното развитие. Установени контрактури на тазобедрените стави и лява колянна става.

		клатушкаща се, на пръст.	външната му повърхност и това допълнително затруднило ходенето.		
Възраст на загуба на самостоятелна походка	Придвижва се самостоятелно.	Придвижва се самостоятелно.	От 16г.в. започнал да използва помощно средство за придвижване - инвалидна количка. Постепенно се добавила слабост и в проксималните мускули на ръцете, и в аксиалната мускулатура. До 20 годишна възраст се премествал самостоятелно от леглото в инвалидната количката. От 30г.в. не може да се изправя от легнало положение, както и да повдига ръцете над хоризонталната равнина.	От 37г.в не може да се придвижва самостоятелно	От 6г.в. се придвижва с двустранна подкрепа.
Прогресия на оплакванията	-	-	+	+	+
Фамилна обремененост	+	+	-	-	-
КК	319 U/I	813 U/I	173 U/I	121 U/I	276 U/I
ФЕО 1	93.3%	94.5%	71%		62%
ФВК	78.8%	82.1%	58%		52.4%
ЕхоКГ			Ехография в седнало положение. ФИ 51%. Ехо данни: гранични систолна функция на лява камера камера, лека хипертрофия на дясна камера.	Данни за малка митрална регургитация. Запазена функция и контрактилитет на сърдечните кухини. Останалите структури в границите на нормата.	

Рентгенография на торакални и лумбални прешлени				Без рентгенологични данни за сколиоза.	Лека дясноконвексна сколиоза с punctum maximum на Th9.
---	--	--	--	--	--

При четирима от българските пациенти се установява забавено моторно развитие, а при един пациент и изоставане в невропсихичното развитие. При един пациент заболяването започва още от кърмаческа възраст. Основно оплакване при всичките пациенти е мускулна слабост, локализирана основно в проксималните мускули на долните крайници, затрудняваща походката (таблица 6). При двама пациенти липсва съществена прогресия на оплакванията през годините - 1 мъж и 1 жена. При двама пациенти има данни за фамилна обремененост за вродена миопатия- 1 мъж и 1 жена. 3/5 пациенти с прогресията на заболяването са загубили възможността за самостоятелно придвижване. Средната възраст на загуба на самостоятелна походка: 19.6 г. \pm 15.8. 3/5 пациенти имат завишени стойности на КК (2 мъже; 1 жена). Средно увеличение на КК 2.4 пъти \pm 1.5. При един от изследваните пациенти е установено сърдечно увреждане. При един пациент е установена дясноконвексна сколиоза /мъж/.

От неврологичния статус при всички пациенти се наблюдава миопатен синдром с различна тежест на изява (таблица 7), затруднено изправяне от клекнало положение, симптом на Gowers положителен, затруднено изкачване на стълби, затруднено изправяне от легнало положение. При част от пациентите се установяват допълнителни клинични прояви като деформитети на гръбначния стълб, контрактури, scapulae alate (таблица 8).

Таблица 7. Данни от неврологичен статус при българските пациенти с вродена миопатия на Bethlem.

Пациент	СР	Мускулна слабост	хипотрофии
1-ви	хипорефлексия за стило-радиални, бицепсови, трицепсови и коленни рефлексии.	проксимални мускули на долните крайници, аксиална слабост,	липсват
2-ри	СНР- хипорефлексия за стило-радиални, бицепсови, трицепсови и коленни рефлексии.	проксимални мускули на четирите крайника, аксиална слабост,	липсват

3-ти	Генерализирана арефлексия	проксимална мускулна слабост за четирите крайника и аксиална мускулна слабост	Хипотрофии на проксималните мускули на четирите крайника
4-ти	Сухожилна хипорефлексия за горни и арефлексия за долни крайници	аксиална мускулна слабост и по-силно изразена мускулна слабост за проксимални отдели на четирите крайника	липсват
5-ти	Сухожилна арефлексия за четирите крайника	генерализирана мускулна слабост, по-силно изразена за проксималните мускули на четирите крайника и аксиалната мускулатура	Хипотрофия на мускулатурата на подбедрицата двустранно Д>Л.

Таблица 8. Допълнителни клинични характеристики при българските пациенти с вродена миопатия на Bethlem.

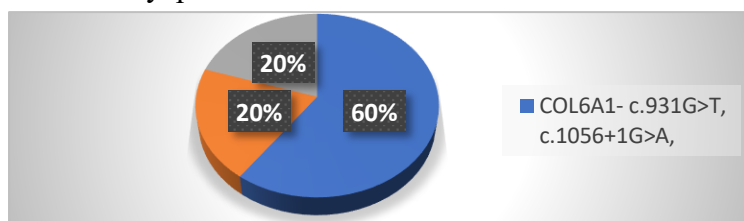
Scapulae alate – 3/5	Среща се при: 1-ви, 2-ри, 5-ти /2 мъже; 1 жена/
Ригиден гръбнак- 4/5	1-ви, 2-ри, 3-ти, 5-ти /3 мъже; 1 жена/
Лумбална хиперлордоза 2/5	4-ти, 5-ти /1 мъж; 1 жена/
Скъсени Ахилесови сухожилия – 3/5	1-ви, 2-ри, 5-ти /2 мъже; 1 жена/
Деформации на стъпалата – 2/5 Еквиноварусно ходило	3-ти, 5-ти /2 мъже/
Лявоконвексна сколиоза- 2/5	1-ви, 2-ри /1 мъж, 1 жена/
Когнитивен дефицит 1/5	5-ти / 1 мъж/
Пектус екскаватус- 1/5	1-ви /1 мъж/
Флексионни контрактури в раменни, лакътни, киткови, интрерфалангиални, тазобедрени, коленни и глезенни стави – 1/5	3-ти /1 мъж/
Контрактура на колянна става, сублуксация на тазобедрена става двустранно	1/5 5-ти /1 мъж/

При пациентите е проведено е мануално мускулно тестване за оценка на мускулната слабост в отделните мускулни групи посредством скала MRC (Medical research council) (таблица 9).

Таблица 9. Резултати от проведеното ММТ при пациентите с миопатия на Bethlem.

Пациент	Слабост в горни крайници	Слабост в долни крайници	Аксиална слабост
1-ви	абдукция и аддукция в раменна става 4-/5, флексия и екстензия 4-/5 в раменна става, флексия 4/5 и екстензия 4-/5 в лакътна става; 4-/5 дорзална и палмарна флексия,	флексия и екстензия 4-/5 в ТБС, абдукция 5-/5 и аддукция 4/5 в ТБС, флексия 4/5 и екстензия в коленни стави 4/5, дорзална флексия и плантарна флексия 4-/5	флексия 4/5 и екстензия в шията 4+/5,
2-ри	абдукция и аддукция в раменна става 4+/5, абдукция, флексия и екстензия 4-/5 в раменна става 3/5, флексия 4/5 и екстензия 4-/5 в лакътна става; 4/5 дорзална и палмарна флексия,	флексия 4-/5 и екстензия 4/5 в ТБС, абдукция 5/5 и аддукция 4/5 в ТБС, флексия 4/5 и екстензия в коленни стави 4/5, дорзална флексия и плантарна флексия 4-/5.	флексия 4/5 и екстензия в шията 4+/5
3-ти	абдукция, флексия и екстензия 2/5 в раменна става 3/5, флексия 2/5 и екстензия 2/5 в лакътна става; 3+/5 дорзална и палмарна флексия,	флексия 3+/5 и екстензия 3+/5 в ТБС, абдукция 3/5 и аддукция 1/5 в ТБС, флексия 2/5 и екстензия в коленни стави 2/5, дорзална флексия и плантарна флексия 3/5.	флексия и екстензия в шията 3/5
4-ти	липсва	Дистални мускули на долните крайници 3/5	липсва

При всичките пациенти от иглената електромиография се установяват данни за миогенна увреда.



Фигура 6. Резултати от

молекулярно-генетичното изследване при българските пациенти с миопатия на Bethlem.

При всички пациенти се открива хетерозиготна мутация, съответстваща на автозомно доминантно унаследяване на заболяването.

Обсъждане:

Средната възраст на проява на симптомите при българските пациенти с миопатия на Bethlem е 5.0 г. \pm 5.07, с вариация от 6 м. до 13 г., като липсват пациенти с начало в зрялата възраст [Luísa Panadés-de Oliveira, Claudia Rodríguez-López и съавт., 2019]. Съотношение мъже-жени - 3:2. Докладвани са случаите на шестнадесет пациенти от Италия с поставена диагноза миопатия на Bethlem - десет мъже и шест жени- шестима пациенти са със симптоми от детството (37%) и пет от зряла възраст (31%), останалите пет са с несигурно начало на заболяването поради липсата на клинични прояви [Luísa Panadés-de Oliveira, Claudia Rodríguez-López и съавт. 2019]. Описан е случай на китайка с начало на оплакванията от 5 годишна възраст, изразяващи се в слабост на лицевата мускулатура [Maohua Li Jiandi Huang и съавт., 2023], което не се установява сред нашите болни. При трима от нашите пациенти се наблюдава забавено моторно развитие, докато при нито един от останалите пациенти не е докладвано нарушение в моторното развитие. Основна клинична проява при българските пациенти е мускулна слабост, локализирана предимно в проксималните мускули на долните крайници и аксиалната мускулатура (таблица 19). В италианската кохорта мускулната слабост е налице при 13 от 16 пациенти (81%), варираща от лека до тежка. По подобие на нашите пациенти тя е най-силно изразена за проксималните мускули на долните крайници. При 30% от италианските пациенти се установява аксиална мускулна слабост и слабост на дисталните мускулни групи на долните крайници, като само един пациент показва дистална слабост без проксимално засягане. При китайска болна на 30-годишна възраст се установява асиметрична проксимална мускулна слабост в долните крайници и по-лека асиметрична проксимална мускулна слабост в горните крайници, както и лека слабост в лумбален отдел [Maohua Li, Jiandi Huang и съавт., 2023]. Прогресията на мускулната слабост е бавна. При един от българските пациенти се наблюдава мускулна хипотония още от 6 месечна възраст, забавно невропсихично развитие и контрактури. Всички с изключение на двама пациенти с италиански произход имат контрактури, най-често локализирани в интерфалангеалните и глезенните стави [Luísa Panadés-de Oliveira, Claudia Rodríguez-López и съавт. 2019]. Характерни кожни и респираторни симптоми са докладвани в три случая в Италия, за разлика от българските пациенти, при които отсъстват кожни и респираторни прояви. При пациентката от Китай не се установява засягане на дихателната функция и сърцето. При нашите пациенти от мъжки пол по-често се наблюдават допълнителни клинични характеристики, като криловидни лопатки, ригиден гръбнак, лумбална хиперлордоза, скъсени Ахилесови сухожилия, еквиноварусно

стъпало, сколиоза и контрактури. Трима от българските пациентите съобщават за бавна прогресия на оплакванията във времето до степен на невъзможна самостоятелната походка. Средната възраст на загуба на самостоятелна походка е 19.6 г. при българските пациенти. Нарушение на походката в италианската кохорта се наблюдава в пет случая. Двама пациенти се нуждаят от помощни средства за ходене. При трима от българските пациенти се установяват завишени стойности на КК - средно увеличение е 2.4 пъти над нормата, докато при единадесет от италианските пациенти (69%) са установени леки до умерено повишени нива на КК, които варират между 220 и 4000 IU/L. По отношение на МРТ на мускулите, типичен модел се наблюдава при 13 италиански пациенти (81%), докато трима показват нормален образ. Мускулната биопсия, която е проведена при 10 от 16 случая (62%) показва леки до умерени дистрофични промени. Само при един пациент от български произход е проведена мускулна биопсия с установени силно изразени, напреднали миопатни изменения с екстремна липоматоза и фиброза. При трима от българските пациенти е установена мутация в COL6A1, която е с подоброкачествен ход на протичане, при един в COL6A3 и при един в COL6A12 (фигура 15). При девет от италианските пациенти са установени мутации в ген *COL6A1*, при един пациент е установена мутация в *COL6A2* и седем случая с мутации в *COL6A3* гена [Luísa Panadés-de Oliveira, Claudia Rodríguez-López и съавт. 2019], а при китайката мутация в *COL6A3* гена.

3.8 Пациент с Вродена миопатия в резултат на мутация в CRYAB гена, водеща до развитието на алфа-В кристалинопатия

Представяме болен на 34 години, с начало на болестта от кърмаческа възраст, като възрастта при поставяне на диагнозата е 31 години.

Първите прояви на заболяването са хипомимичен фациес, носов говор, мускулна хипотония, мускулна слабост предимно за проксималните мускули на горните крайници и по-слабо изразена за проксималните мускули на долните крайници, без съществена прогресия на оплакванията във времето.

От неврологичния статус се установяват данни за миопатен синдром- по-силно изразен за лицевата мускулатура и проксималната мускулатура на горните крайници, миопатен фациес със слабост на *m. frontalis*, *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris*, както и булбарна слабост с носов говор. Сухожилните рефлексии са запазени. Налице е

мускулна хипотония, по-изразена за проксималните мускули на горните крайници, както и лумбална хиперлордоза, хипотрофии на мускулите на раменния пояс и мишниците, и двустранно криловидни лопатки, по-изразени вдясно.

При мануалното мускулно тестване се установява абдукция в раменна става 4/5. Флексия, аддукция в раменна става 4/5. Флексия 5/5 и екстензия 5/5 в лакътна става. Флексия и екстензия в киткова става 5/5. Абдукция и аддукция в ТЗБС 4/5. Флексия и екстензия в ТЗБС 4/5. Флексия и екстензия в колянна става 5/5. Плантарна и дорзална флексия 5/5. Висок свод на стъпалата.

От лабораторни изследвания е налице леко завишена стойност на КК 230 U/I /норма до 190/.

ЕхоКГ е с данни за запазена систолна функция и кинетика на сърдечните кухини с ФИ 58%. Налице е нискостепенна трикуспидална регургитация.

ФИД установява рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност- ФЕО 1 73%, ФВК 65%.

От невроофтальмологичния преглед не се установява патология.

Молекулярно-генетичното изследване установява хетерозиготна missense с.245A>C (p.Lys82Thr) мутация в *CRYAB* гена.

Обсъждане:

Мутациите в посочения ген са асоциирани с развитието на Миофибриларни миопатии (MFM). Те са група от доминантни, наследствени, дегенеративни заболявания на скелетния и сърдечния мускул, характеризиращи се с вътреклетъчно натрупване на протеин, разпадане на миофибрили, десмин-реактивна агрегация на разградени нишки в плеоморфни гранулирани или хиалинни включвания, и ектопична експресия на множество свързани с Z-диск и други протеини. Молекулярната основа на MFM е хетерогенна и са идентифицирани мутации в гени, кодиращи саркомерни Z-диск протеини, включително десмин (DES), алфа-В кристалин (CRYAB), миотилин (TTID), ZASP (LDB3), филамин С (FLNC) и Bcl-2-свързан атаноген-3 протеин (BAG3) [Schroder R, Schoser B и съавт., 2009]. Alpha-B Crystallin е шаперон, който се свързва с разгънати протеинови вериги, в условия на стрес, за предотвратяване на синтезиране на аномални вторични структури. Описано е, че мутациите в гена *CRYAB* причиняват специфичен форма на миофибриларна миопатия, наречена алфа-В кристалинопатия.

Досега тринадесет различни мутации в *CRYAB* гена са идентифицирани, не само в изолирани случаи на MFM, но и във връзка с вродена катаракта, кардиомиопатия и мултисистемни фенотипове, включващи някои или всички от изброените патологии. [Jiaoh X., Khan S.Y., и съавт., 2015], [Inagaki N., Hayashi T. И съавт., 2006], [Vicart P., Caron A. И съавт., 1998].

Клиничните характеристики на MFM са разнообразни. Възрастта на началото на болестта варира от ранна детска възраст до осмото десетилетие от живота, но по-голямата част от MFM започват през четвъртото и петото десетилетие [Schröder R., Schoser B и съавт., 2009]. При българския пациент болестта започва от кърмаческа възраст. Пациентите обикновено се представят с бавно прогресираща мускулна слабост, която често започва от дисталните мускули и се разпространява проксимално, но може да се наблюдава и ранно засягане на проксималната мускулатура на крайниците [Pruszczyk P., Kostera-Pruszczyk A и съавт., 2007]. При нашия пациент клинично се наблюдава хипомимичен фациес, булбарна слабост, мускулна хипотония, мускулна слабост предимно за проксималните мускули на горните крайници и по-слабо изразена за проксималните мускули на долните крайници. Съобщени са случаи от Германия, с *CRYAB* мутации, с оплаквания от мускулна слабост за проксималните и дисталните мускули на четирите крайника, аксиална слабост, булбарна слабост, кардиомиопатия и катаракта [Vicart P, Caron A и съавт., 1998], както и слабост на диафрагмалната мускулатура, и атрофия на мускулатурата на подбедрицата (464delCT) [Selcen D, Engel AG, 2003]. Докладван е един случай на пациент от немски произход с данни за булбарна слабост, бавно прогресираща дистална слабост на долните крайници и атрофия, с двустранна слабост на екстензора на стъпалото и флексорите на пръстите. Не се установява слабост на лицевите мускули (p.Gly154Ser) [Peter Reilich, Benedikt Schoser и съавт., 2010], както и на пациентка на 63-годишна възраст от Полша, с данни за прогресираща слабост на долните крайници и мултисистемно засягане, включващо катаракта и кардиомиопатия. На 56 години болната от полски произход е диагностицирана с хронична дихателна недостатъчност и към днешна дата е на изкуствена белодробна вентилация. При българския пациент е установена рестриктивен тип дихателна недостатъчност, но към момента на изследването без необходимост от изкуствена белодробна вентилация, а пациентът с немски произход е без данни за респираторно увреждане. Кардиомиопатията е асоцииран симптом в 15-30 % от случаите в световен мащаб, но липсва при българския пациент и при пациента с немски произход. Хронична сърдечна недостатъчност при полската болна е диагностицирана на 55-

годишна възраст като резултат от дилатативна кардиомиопатия. От неврологичния статус при полякинята, както и при нашия пациент се установяват булбарна слабост, слабост и атрофия най- силно изразени в проксималните отдели на горните крайници. Компютърната томография на долните крайници на пациентката с полски произход установява пълна мускулна атрофия на двете подбедрици и бедрата с относително запазване на m. adductor magnus и полумембранозните мускули. МРТ на цяло тяло на пациента с германски произход показва симетрична мастна дегенерация и атрофия на m.vastus intermedius, m.medialis и m.lateralis, както и m.rectus femoris, m.tensor fasciae latae и m.sartorius [Pilotto A, Marziliano N и съавт., 2006]. И при тримата пациенти има лекостепенно завишение на КК. Поради свързаните фенотипни характеристики и патоморфологичната хетерогенност, диференциалната диагноза между MFМ и други миопатии представлява клинично предизвикателство.

3.9 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 9 пациенти с поставена диагноза: Болест на Помпе

Съотношение на мъже:жени- 7:2

Средната възраст на проява на симптомите при пациентите с Болест на Помпе е 27.9 г. ± 18.5, с вариация от 8 месеца до 49 г.

- За жените- 29.5 г. ± 13.4, съответно на 20 г. и 39 г.
- За мъжете- 27.4 г. ± 21.1, с вариация от 8 м. до 49 г.

Средна възраст при поставяне на диагнозата: 35.7г. ± 19.2, с вариация от 1г. 4м. до 54г.в.

- За жени- 51.5 г. ± 7.7, съответно на 57 г. и 46 г.
- За мъже- 31.2 г. ±19.4, с вариация от 1 г.4 м. до 54 г.

Средна възраст по време на изследването: 40.3 г. ± 20.8, с вариация от 3 г.6 м. до 52 г.

- За жени: 61 г. ± 8.4, съответно на 67 г. и 55 г.
- За мъже: 34.4 г. ± 19.5, с вариация от 2 г.9 м. до 55г.

Изминало време от проява на първите симптоми до поставяне на диагнозата: 9.8 г. ±12.3, с вариация от 8 м. до 37 г.

- За жени: 22 г. ± 21.2, съответно 37 г. и 7г.
- За мъже: 4.8 г. ± 3.3, с вариация от 8 м. до 10 г.

Таблица 10. Основни клинични прояви при българските пациенти с болест на Помпе.

Пациент номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Възраст на начало	20г.в.	8м.	асимпто матичен	40г.	39г.	35г.	8м.	39г.	49г.
Възраст при поставяне на диагноза		1г.4м.	33г.	42г.	35г.	45г.	8г.	46г.	54г.
Първи прояви на заболяването	болка в лумбалната област, слабост в проксималните мускули на долните крайници, затруднено изправяне от клекнало положение и затруднено изкачване на стълби	забавено моторно и невропсихично развитие. Не е проходил самостоятелно. Придвижва се с помощта на проходилка.	асимпто матичен носител. Изследван молекулярно-генетично, след като заболяването било установено при брат му	затруднено вдигане на тежки предмети и изправяне от легнало положение.	пациентът е с поставена диагноза Множествена склероза, цереброспинална форма, пристъпно-ремитентен ход на протичане през 2004г., от 3г. е с постоянна, бавно прогресираща слабост в долните крайници.	болка в лумбалната област и затруднено изправяне от легнало положение.	забавено ранно развитие - започнал да се обръща самостоятелно към 8-9 месеца. Проходил на 2 год. възраст, трудно се изкачвал по стълби, не можел да се изправя от клекнало положение, клатушкал се при ходене. Невропсихичното развитие било забавено до 5г.в.	слабост в проксималните мускули на долните крайници, затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. Променена походка.	слабост в мускулите около гръбначния стълб, като се навеждал не можел да се изправи. Впоследствие забелязал, че изпитва затруднение при тичане.
ФЕО1	29%	Под 5г.в.	92%	54%	103%	71%	16.3%	89%	51%
ФВК	25%		85%	47%	84%	65%	14.5%	76%	41%

Най-честите клинични характеристики при българските пациенти са слабост в проксималните мускули на долни крайници (таблица 10) и в по-лека степен на горни крайници, затруднено изкачването на стълби и изправянето от клекнало положение; аксиална мускулна слабост със затруднено изправяне от легнало положение (таблица 11); отслабване на мускулите на тазовия пояс и бедрената мускулатура, с болка в лумбален отдел; променена походката- миопатна; бавно-прогресиращ ход на заболяването.

Наблюдават се и допълнителни прояви на заболяването при пациент #1 съобщава за епизодичен задух, който постепенно станал постоянен, по-силно изразен в легнало положение. Поради намаляване на сатурацията в легнало положение до 70 и

установената хиповентилация от проведената полисомнография, при пациентката е включена неинвазивна белодробна вентилация. При пациент #2 е установено забавено невропсихично развитие. Пациент #7 има сестра, която е 10 години по-голяма от него и към настоящия момент е асимптоматична, за разлика от брат си, при който началото на заболяването датира още от кърмаческия период със забавено моторно и невропсихично развитие.

От неврологичен статус при всички пациенти е налице миопатен синдром, по-изразен за аксиална мускулатура и проксимални мускули на долни крайници (таблица 11); мускулна хипотония- по-изразена за мускули на долните крайници; миопатна походка; невъзможно/затруднено изправяне от легнало положение; затруднено/ невъзможно самостоятелно изправяне от клекнало положение; симптом на Gowers- положителен.

Таблица 11. Резултати от ММТ при българските пациенти с болест на Pompe.

Пациент	Слабост в горни крайници	Слабост в долни крайници	Аксиална слабост
1-ви	абдукция в раменни стави- 4-/5; Флексия, аддукция в раменна става 4-/5; флексия 5-/5 и екстензия в лакътна става 5/5; Флексия, екстензия в гривнени стави 5-/5;	абдукция 4-/5 и аддукция 3+/5 в ТЗБС; флексия 4-/5, екстензия 3+/5 в ТЗБС; флексия 4/5 и екстензия в колянна става 4-/5; Плантарна флексия 4/5; дорзална флексия 4+/5;	Флексия в шия 3+/5; екстензия в шия 4-/5; Невъзможно изправяне от легнало положение
2-ри	Проксимална слабост	Проксимална слабост	Затруднено изправяне от легнало положение
3-ти	Липсва	Липсва	Липсва
4-ти	раменна става: флексия 4/5, екстензия 4-/5, абдукция 4-/5 възможна до 90 градуса; флексия с абдукция 4-/5; аддукция 4+/5; Външна ротация 4+/5; вътрешна ротация 5-/5; лакетна става: флексия 4+/5, екстензия 4/5; дистални мускули 5-/5;	ТБС: флексия 3+-4/5, абдукция 4+/5, аддукция 3-/5, в.н.ротация 3/5, вътр.ротация 3+/5; колянна става: флексия 4/5, екстензия 4/5; глезенна става: пл.флексия 5/5, дорз.флексия 4-/5.	Флексия в шия 4-/5; екстензия в шия 4-/5; затруднено изправяне от легнало положение
5-ти	абдукция 5/5, флексия в раменни стави 5/5; флексия в лакътна става 5/5, екстензия в лакътна става 5/5; Флексия, екстензия в гривнени стави 5/5;	абдукция 4+/5 и аддукция в ТЗБС 4-/3; флексия 5-/4+/5, екстензия в ТЗБС 3+/5; флексия 4-/4-/5 и екстензия в колянна става 4+/5; Плантарна флексия 5-/5-; дорзална флексия 5-/5-;	Флексия в шия 5-/5; екстензия в шия 5/5; затруднено изправяне от легнало положение

6-ти	раменни стави- 5/5; Флексия, аддукция в раменна става 4/5; флексия и екстензия в лакътна става 5/5; Флексия, екстензия в гривнени стави 5/5;	абдукция в абдукция и аддукция в ТЗБС 4+/5; флексия, екстензия в ТЗБС 4I/5; флексия и екстензия в колянна става 4+/5; Плантарна флексия 5/5; дорзална флексия 5/5	Флексия в шия 4+/5; екстензия в шия 5/5; затруднено изправяне от легнало положение
7-ми	раменна става флексия Д 4-/5, екстензия 3/5, абдукция 3/5, външна ротация 3/5, вътрешна ротация 4-/5, лакетна става: флексия Д 3+/5, екстензия 4-/5, киткова става супинация 4/5, пронация 4/5, флексия в МТФ 3+/5, флексия в ИФС 3+/5, екстензия в пръсти 3/5.	флеския в ТБС 3/5, екстензия в ТБС 4-/5, аддукция в ТБС 4/5, абдукция 2-/5, външна ротация 4-/5, вътрешна ротация 3+/5, флексия в коленни стави 3+/5, екстензия в коленни стави 4-/5, плантарна флексия 3-/5, дорзална флексия 4-/5, плантарна флексия 4-/5; флексия и екстензия в МТФ стави 3-/5,	Невъзможно изправяне от легнало положение
8-ми	Раменна става флексия Д 5-/5, Л 5-/5 екстензия Д 5-/5, Л 5-/5, абдукция 4+/5, флексия с абдукция Д 5-/5, Л 5-/5; външна ротация Д 5-/5, Л 5-/5, вътрешна ротация 5-/5, лакетна става: флексия 5-/5, екстензия 5+/5	флеския в ТБС Д 4+/5, Л 4+/5; екстензия в ТБС Д 3+/5, Л4-/5; аддукция в ТБС Д 4+/5, Л 4+/5; абдукция Д 4/5, Л 4/5; външна ротация Д 4-/5, Л 4-/5; вътрешна ротация Д 4-/5, Л 4-/5; флексия в коленни стави Д 5-/5, Л 4+/5; екстензия в коленни стави Д 4+/5, Л 4+/5. Глезенна става - дорзална флексия 5-/5, плантарна флексия и супинация 5-/5, плантарна флексия и пронация 5-/5.	Затруднено изправяне от легнало положение.
9-ти	Раменна става флексия Д 4/5, Л 4/5 екстензия Д 4/5, Л 4/5, абдукция Д 4-/5, Л 4/5, флексия с абдукция Д 4/5, Л 4+/5; външна ротация Д 4-/5, Л 4-/5, вътрешна ротация 4+/5, лакетна става: флексия 5-/5, екстензия 4/5.	флеския в ТБС Д 3+/5, Л 3+/5; екстензия в ТБС Д 3+/5, Л3+/5; аддукция в ТБС Д 3+/5, Л 3+/5; абдукция Д 4+/5, Л 4+/5; външна ротация Д 4/5, Л 4/5; вътрешна ротация Д 4/5, Л 4/5; флексия в коленни стави Д 4/5, Л 4/5; екстензия в коленни стави Д 4+/5, Л 4+/5. Глезенна става - дорзална флексия 4+/5, плантарна флексия и супинация 4/5, плантарна флексия и пронация 4+/5.	Затруднено изправяне от легнало положение

При двама пациенти е налице тежка аксиална мускулна слабост, водеща до невъзможно изправяне от легнало положени. /1 мъж; 1 жена/

Таблица 12. Резултати от неврологичния статус при българските пациенти с болест на Rompre.

Пациент	СР	Походка	Хипотрофии
1-ви	липсват бицепсови, трицепсови, коленни и отслабени ахилови двустранно	Възможна с проходилка	Хипотрофии на пекторални мускули, мускули на мишници, глутеална мускулатура, бедрена мускулатура.
2-ри	Генерализирана арефлексия	Самостоятелна-невъзможна	липсват
3-ти	Нормолефлексия	Несмутена	Липсват
4-ти	Коленна арефлексия двустранно	Миопатна	Хипотрофии на проксимални мускули на горни крайници; глутеална мускулатура, бедрена мускулатура.
5-ти	Общо оживени с разширени рефлексогенни зони Д>Л	Спастично-атактична	липсват
6-ти	Отслабени Ахилови рефлеси двустранно	Миопатна	Хипотрофии на мускули на раменен пояс, глутеална мускулатура, бедрена мускулатура.
7-ми	Генерализирана арефлексия	Самостоятелна-невъзможна	Генерализирани
8-ми	Арефлексия за коленни и Ахилови двустранно	Миопатна	Хипотрофии на глутеална мускулатура, бедрена мускулатура.
9-ти	Хипорефлексия в горни крайници, арафлексия за коленни и Ахилови двустранно	Миопатна	Хипотрофии на глутеална мускулатура, бедрена мускулатура.

При двама от пациентите е невъзможна самостоятелната походка. /1 мъж; 1 жена/. При 5/9 пациенти се наблюдава мускулна хипотрофия. /3 мъже; 2 жени/

Таблица 13. Допълнителни находки, установени при прегледи на пациентите с болест на Rompre.

Пациент	Scapulae alate	Лумбална хиперлордоза	Сколиоза
1-ви	+	+	+
2-ри			
3-ти		+	
4-ти	Л>Д		
5-ти		+	
6-ти	+	+	
7-ми			+

8-ми	Л>Д	+	
9-ти	+	+	

При 5/9 пациенти се установяват двустранно scapulae alate /3 мъже и 2 жени/. При 6/9 пациенти се установява лумбална хиперлордоза /4 мъже, 2 жени/. При 2/9 пациенти се установява сколиоза /1мъж; 1 жена/ (таблица 13).

При пациент #2 от неврологичния статус се установява още- миопатен фациеслабост на m.frontalis, m. orbicularis oculi, m. orbicularis oris; булбарна слабост с дизартрия и дисфагия; отслабени фарингеални рефлексии. Контрактури - флексионни в лява ТЗБС, коленни стави предимно вляво и контрактури на двете Ахилесови сухожилия.

При пациент #7 се установяват флексионни контрактури на 90 градуси в коленни стави двустранно, флексионни контрактури в тазобедрени стави двустранно, флексионни контрактури в лакътните стави, скъсени Ахилесови сухожилия двустранно.

Таблица 14. Резултати от лабораторните изследвания при българските пациенти с болест на Rompre.

Пациент	ASAT /до 50 норма м до 40 норма ж	ALAT/ 50 норма м до 40 норма ж	КК/ до 190
1-ви	51	41	216
2-ри	537	340	2418
3-ти	16	13	106
4-ти	54	33	707
5-ти	17	23	100
6-ти	57	91	928
7-ми	22	17	47
8-ми	31	21	277
9-ми	33	33	365

При 4/9 пациенти стойностите на ASAT са над нормата /3 мъже; 1 жена/. Средно увеличение на ASAT е 3.4 пъти \pm 4.8.

При 3/9 пациенти стойностите на ALAT са над нормата /2 мъже; 1 жена/. Средно увеличение на ALAT е 3.1 пъти \pm 3.1

При 6/9 пациенти стойностите на КК са над нормата /4 мъже; 2 жени/.

Средно увеличение на КК е 4.2 пъти \pm 4.3.

Средно увеличение при жените 1.2 пъти \pm 0.2.

Средно увеличение при мъжете 5.7 пъти \pm 4.7

При 8/9 пациенти при иглена ЕМГ се установява миогенна увреда.

Таблица 15. Резултати от проведената ЕхоКГ при пациентите с болест на Pompe.

1-ви пациент- ФИ 53%. Заключение: Запазена глобална систолна функция. Диастолна дисфункция. Дегенеративни клапни промени.
2-ри пациент- морфологично здраво сърце, ЛК 25/16 мм. ФИ 69 %, септум и задна стена - 5 мм, септум 6 мм- горна граница на нормата.
4-ти пациент – ФИ-56%. Заключение: левокамерна хипертрофия, запазена систолна функция и кинетика, диастолна дисфункция, дилатация на аортен корен.
5-ти пациент- ФИ 56%. Заключение: гранична систолна функция, запазени обеми и размери, интактен клапен апарат.
6-ти пациент- ФИ 64%. Лекостепенна левокамерна хипертрофия. Нарушена левокамерна релаксация.
8-ми пациент- ФИ 60% Заключение: Запазена систолна функция и кинетика.
9-ти пациент- ФИ 55% Заключение: запазена систолна функция, диастолна дисфункция, леки митрална и трикуспидална регургитация.

3/7 пациенти се установява ФИ < 60%. /2 мъже; 1 жена/

Допълнителни изследвания са проведени при пациент #3 - МРТ на мускули на раменен пояс, от която се установяват данни за хипотрофия на мускулите, както и на гръдните мускули, и другите мускули в обема на изследването. МРТ на мускули на тазов пояс и бедра е с нормален образ.

При пациент #7 е проведена лицева графия на торакални и лумбални прешлени с данни за дясноконвексна сколиоза с пунктум максимум на Th11.

Патогенетична ензимзаместителна терапия с Муозуме се провежда при всички симптоматични български пациенти.

1-ви пациент – терапия от 10 години, на фона на която съобщава за стабилизиране на състоянието.

2-ри пациент- терапия от 3 години, на фона на която започнал да пълзи.

3-ти пациент е асимптоматичен и не провежда терапия.

4-ти пациент - терапия от 8 години, на фона на която съобщава за бавно засилване на слабостта в проксималните мускули на долните крайници и аксиалните мускули.

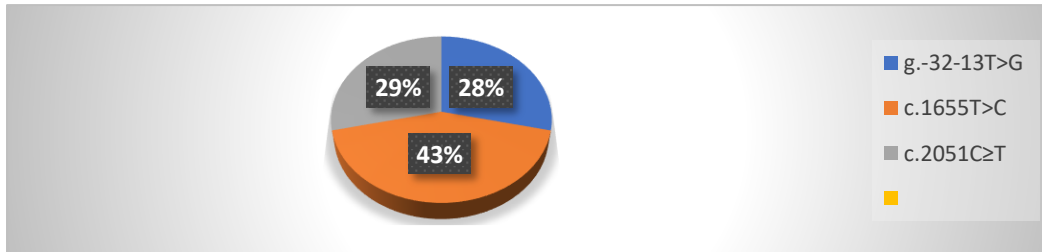
5-ти пациент- терапия от 5 години, на фона на която съобщава за бавно засилване на слабостта в долните крайници.

7-ми пациент - терапия от 9 години, първоначално в рамките на клинично изпитване. Отчетен е добър първоначален ефект – подобрение на мускулната сила и намалено

чувство за умора. В значителна степен намаляла тахикардията. От 7 години има постепенна прогресия на оплакванията.

8-ми пациент - терапия от 10 години с бавна прогресия на слабостта в проксималните мускули на краката и аксиалната мускулатура на фона на терапията.

9-ти пациент- терапия от 1 година.



Фигура 7. Мутационен спектър при българските пациенти с болест на Помпе. Най-честата мутация, която се установява при нашите пациенти е g.32-13T>G.

Обсъждане:

Учени от Холандия обобщават 225 случая с Болест на Помпе, докладвани от 19 държави- от САЩ (30 %), Франция (16 %), Холандия (15 %), Япония (6 %) и Южна Африка (2 %). Най-честата мутация, открита в гена на алфаглюкозидазата, g.-32-13T>G, се установява при 28% от нашите болни. Четиридесет и три процента от пациентите са от женски пол [Léon P F Winkel, Marloes L C Hagemans и съавт., 2005], докато едва 22% от българските пациенти са жени. Началото на симптомите варира от 0 до 71 годишна възраст. Установено е почти равно разпределение мъже-жени при поява на симптоми над 18 години, но под 18 години има повече засегнати мъже, отколкото жени. Средната възраст на проява на симптомите при българските пациенти с Болест на Помпе е 27.9 г. ± 18.5, с вариация от 8 месеца до 49 години. Двама от нашите пациенти от мъжки пол са с неklasическа инфантилна форма. Първо и основно оплакване при всички български пациенти е мускулна слабост, локализирана в аксиалната мускулатура и в проксималната мускулатура на долните крайници (таблица 11). При 95% от пациентите от обобщените данни, основен клиничен симптом е мускулната слабост. Тя включва: миопатна походка, затруднено изкачване на стълби, забавено двигателно развитие и мускулна хипотония. Вторият най-чест симптом е свързан с дихателното нарушение – то е описано при 44 % от случаите. Дихателната недостатъчност е първи симптом в 2% от случаите. Необходимост от изкуствена белодробна вентилация е документирано при 28% от всички случаи, спрямо 1 случай от нашите пациенти. Некласическата инфантилната

форма при българските пациенти се проявява с мускулна хипотония и забавено моторно развитие, като един от пациентите не е проходил самостоятелно. На по-късен етап и при двамата пациенти с неklasическа инфантилна форма, се развиват контрактури. Допълнителни клинични находки при българските пациенти са криловидни лопатки, лумбална хиперлордоза и сколиоза, които се наблюдават при двете жени и при приблизително половината от мъжете (таблица 13). Мускулна хипотония и сколиоза в обобщените данни се съобщават предимно при пациенти с начало на симптоми преди навършване на една година. Един от нашите пациенти от мъжки пол е с проява на булбарна слабост – дизартрия и дисфагия. При 44% от пациентите се установява завишена стойност на ASAT, при 33% завишение на ALAT, при 66% завишени стойности на КК (таблица 14), докато от обобщените данни КК, LDH, ASAT, ALAT в повечето случаи са над нормата, но не винаги. КК е повишена в 91 %, LDH в 96 %, ALAT в 94 % и ASAT в 95 % от описаните случаи. Хепатомегалия е докладвана при пациенти с развили се първи симптоми преди 6-годишна възраст, докато единствено при една пациентка от български произход е налице хепатомегалия и е с начало на заболяването след 6 годишна възраст. Сърдечно засягане се наблюдава в 42% от българските случаи (таблица 15). Най-честата мутация при българските пациенти е g.-32-13T>G в интрон 1, която е най-често срещаната мутация изобщо в бялата раса (фигура 16). В обобщените данни като допълнителни находки са описани церебрални аневризми, които са открити в 6 случая (3 %). Тридесет и шест пациенти са починали на средна възраст 24,5 години (варираща между 0,9–66). Най-честата причина за смърт е дихателна недостатъчност (72 %, възраст 0,9–66 години). При шест пациенти като причина за развитие на дихателна недостатъчност е посочена пневмония. [Léon P F Winkel, Marloes L C Hagemans и съавт., 2005] Други причини за смърт са: руптура на церебрална аневризма (при 4 пациенти на възраст 16-41 години), сърдечна недостатъчност (при един пациент, възраст 35 години). Втората най-честа причина за смърт е разкъсване на церебрална аневризма (4 от 36). Докладваното разпространение на церебрална аневризма сред описаните пациенти с болест на Pompe е 2,7% (6 от 225), което изглежда малко по-високо от разпространението в общата популация- 1,9 % [Rinkel GJ, Djibuti M и съавт., 1998]. По-висока честота на аневризмите може да се обяснят с натрупването на гликоген в гладкомускулните клетки. Пациентите с по-късна изява на симптомите са с по-добра прогноза [Bijvoet AG, Van Hirtum H, 1999].

Двама от българските пациенти съобщават, че на фона на терапия с Myozyme, имат стационариране на състоянието, а един от тях е с отчетливо подобрене по отношение на

мускулната слабост. Четирима от нашите пациенти са с бавна прогресия на заболяването въпреки прилаганото лечение, като при един от тях е имало първоначално подобрене на състоянието, след което започнала постепенна прогресия. При проучване в САЩ са наблюдавани 60 пациента на терапия с Myozyme за срок от 78 седмици, при което е отчетено значително увеличение на изминатото разстояние при теста за 6-минутно ходене (средно увеличение с 25,1 m), както и подобряване на резултатите, получени при функционалното изследване на дишането [Ans T van der Ploeg, Paula R Clemens и съавт., 2010]. Десетгодишно проследяване на тридесет пациенти с болест на Rompre, които провеждат терапия с Myozyme, в Париж отчита подобрене на резултатите от 6MWT през първите 3 години. След този период се наблюдава вторичен спад, като след 10-годишно лечение на пациентите, средният резултат от 6MWT е по-нисък, отколкото този изчислен в началото на лечението [Laurike Harlaar, Jean-Yves Hogrel и съавт., 2019]

3.10 Клинична картина и молекулярно-генетичен резултат при 91 пациенти с поставена диагноза: Вроден миастенен синдром

Представени са 91 пациенти, от ромски произход, с генетично потвърдена диагноза Вроден миастенен синдром.

При всички изследвани пациенти от ромски произход е установена хомозиготна мутация в *CHRNE* гена – с.1267delG в 12 екзон, кодиращ ϵ - субединицата на ацетилхолиновия рецептор (AChR), водеща до намалена AChR експресия. Първото семейство с ВМС е открито в Ракитово в България от Търнев и съавт. (1997).

За оценка на тежестта на основните клинично проявени симптоми, всички пациенти са изследвани по скала (Congenital Myasthenic Syndrome Combined Child/Adult form-приложение #2). Пациентите са оценени по следните клинични прояви:

1. Очни симптоми (офталмопареза и птоза);
2. Булбарна слабост;
3. Слабост на аксиалните мускули;
4. Слабост на проксималните и дисталните мускули на четирите крайника;
5. Дихателна функция.

Въз основа на получените резултати пациентите са класифицирани в три групи, в зависимост от тежестта на изявените клинични симптоми: лека, умерена и тежка.

Пациентите с лека форма на протичане на заболяването се характеризират с наличието на птоза на клепачите (едностранна или двустранна), офталмопареза, леко изразена проксимална мускулна слабост на крайниците, при някои е налице булбарна слабост.

Пациентите, категоризирани като умерена форма на тежест на ВМС, са с оплаквания от проксимална мускулна слабост на крайниците и булбарна слабост.

Към тежката форма са причислени пациенти с променена походка, включително загуба на способността за самостоятелно придвижване и булбарна слабост.

Разпределение на пациентите с ВМС по групи:

С лека форма са общо 44 пациенти, от които 20 жени и 24 мъже.

Средна възраст на пациентите при провеждане на изследването е 23.7 г. \pm 12.2, медиана 23.5 с вариация от 2 г. до 52 г.

Средна възраст на жените 21.65 г. \pm 12.9, медиана 18, с вариация от 2 г. до 52 г.

Средна възраст на мъжете 25.4 г. \pm 11.6, медиана 27.5, с вариация от 8г. до 49 г.

С умерена форма са общо 26 пациенти, от които 10 жени и 16 мъже.

Средна възраст на пациентите при провеждане на изследването е 20.1 г. \pm 14.1, медиана 19, с вариация от 1 г.9 м. до 59 г.

Средна възраст на жените 16.6 г. \pm 11.5, медиана 15.5, с вариация от 2 г.5 м. до 36 г.

Средна възраст на мъжете 22.3 г. \pm 15.5, медиана 20.5, с вариация от 1 г.9 м. до 59 г.

С тежка форма на заболяването са общо 21- 13 жени и 8 мъже.

Средна възраст на пациентите при провеждане на изследването е 38.8 г. \pm 16.6, медиана 41, с вариация от 10 г. до 64 г.

Средна възраст на жените 39.5 г. \pm 14.8, медиана 41, с вариация от 16 г. до 62 г.

Средна възраст при мъжете 37.6 г. \pm 20.3, медиана 38.5, с вариация от 10 г. до 64 г.

Основни клинични прояви при българските пациенти са мускулна слабост в проксимални отдели на четирите крайника и аксиална мускулна слабост, булбарна слабост, респираторни нарушения, двустранна офталмопареза, двустранна птоза на клепачите.

При една от жените, с лека форма, се наблюдава единствено офталмопареза като клинична изява на заболяването. При друга пациентка се наблюдава аксиална мускулна слабост и булбарна слабост, без засягане на проксималната мускулатура на крайниците.

При един от мъжете, с умерена форма, е установена вродена артрогрипоза. При един от мъжете и една от жените, с умерена форма, се установява единствено проксимална мускулна слабост в крайниците, без наличие на друга симптоматика.

При един от мъжете, с тежка форма на ВМС, се е наложило трахеостомиране и прилагане на изкуствена белодробна вентилация за срок от 1 месец. При една от жените, с тежка форма на протичане, се установява наличие на сколиоза.

Булбарна слабост

За оценка на булбарната слабост се използва скала, оценяваща възможността за преглъщане на храна с различна текстура и различно количество. Максималната стойност на скалата е 9 точки, което отразява напълно невъзможно преглъщане (дори и на слюнка).

При пациентите с лека форма на ВМС, булбарната функция е оценена от 0 т. до 5 т. при жените; 0 т. до 4 т. при мъжете.

Таблица 19. Оценка на булбарната слабост при жените с лека форма.

9/20 жени	45%	0т.
3/20 жени	15%	1т.
2/20 жени	10%	2т.
5/20 жени	25%	3т.
1/20 жени	5%	5т.

45% от жените с лека форма на заболяването са без булбарна слабост. 55% от жените, които са без булбарна слабост, не провеждат медикаментозна терапия, а 44% са на терапия с Калимин. Средна стойност за жени: 1.35 т. \pm 1.5, медиана 1, с вариация от 0 до 5 т.

Таблица 20. Оценка на булбарната слабост при мъжете с лека форма.

10/24 мъже	42 %	0 т.
3/24 мъже	12.50 %	1 т.
6/24 мъже	25 %	2 т.
4/24 мъже	17 %	3 т.
1/24 мъже	4 %	4 т.

42% от мъжете, които са с лека форма на заболяването, са без булбарна слабост. 60 % от мъжете, които са без булбарна слабост, не провеждат медикаментозна терапия и 40 % са на терапия с Калимин. Средна стойност за мъже: 1.2 т. \pm 1.3, медиана 1, с вариация от 0 до 4 т.

Средна стойност за всички пациенти в групата 1.3 т. \pm 1.3, медиана 1, с вариация от 0 до 5 т. 43% от всичките пациенти, които са с лека форма на заболяването, нямат булбарна слабост.

При пациенти с умерена форма на ВМС, булбарната функция е оценено от 0 т. до 6 т. при жените; 0 т. до 5 т. при мъжете.

Таблица 21. Оценка на булбарната слабост при жените с умерена форма.

3/10 жени	30 %	0 т.
3/10 жени	30 %	2 т.
2/10 жени	20 %	3 т.
1/10 жени	10 %	5 т.
1/10 жени	10 %	6 т.

30 % от жените, които са с умерена форма на протичане на ВМС, са без булбарна слабост. 33 % от жените, които са без булбарна слабост, са без медикаментозна терапия, а 66 % са на терапия с Калимин. Средна стойност при жени са: 2.3 т. \pm 2.05, медиана 2, с вариация от 0 до 6 т.

Таблица 22. Оценка на булбарната слабост на мъжете с умерена форма

6/16 мъже	37.50 %	0 т.
3/16 мъже	19 %	1 т.
1/16 мъже	6 %	2 т.
3/16 мъже	19 %	3 т.
3/16 мъже	19 %	5 т.

37.5 % от мъжете, които са с умерена форма на протичане на ВМС, са без булбарна слабост. 33 % от мъжете, които са без булбарна слабост, не провеждат медикаментозна

терапия, а 66 % са на терапия с Калимин. Средна стойност при мъже са: 1.8 т. ± 1.9, медиана 1, с вариация от 0 до 5 т.

35 % от пациентите, които са с умерена форма, нямат булбарна слабост. Средна стойност на всички пациенти с умерена форма 2 т. ± 1.9, медиана 2, с вариация от 0 до 6 т.

При пациенти с тежка форма на ВМС, булбарната функция е оценено от 0 т. до 7 т. при жените; 0 т. до 5 т. при мъжете.

Таблица 23. Оценка на булбарната слабост при жените с тежка форма.

4/13 жени	30,76 %	0 т.
2/13 жени	15.38 %	1 т.
1/13 жени	7.69 %	2 т.
3/13 жени	23.07 %	3 т.
1/13 жени	7.69 %	4 т.
1/13 жени	7.69 %	5 т.
1/13 жени	7.69 %	7 т.

31 % от жените, които са с тежка форма на протичане, нямат булбарна слабост.

25 % от жените, които са без булбарна слабост, са без медикаментозна терапия и 75 % са на терапия с Калимин. Средна стойност за жени: 2.2 т. ± 2.2, медиана 2, с вариация от 0 до 7 т.

Таблица 24. Оценка на булбарната слабост при мъжете с тежка форма.

1/8 мъже	12.50 %	0 т.
1/8 мъже	12.50 %	1 т.
5/8 мъже	62.50 %	3 т.
1/8 мъже	12.50 %	5 т.

12.50 % от мъжете, които са с тежка форма, няма булбарна слабост и са на терапия с Калимин. Средна стойност за мъже 2.6 т. ± 1.5, медиана 3, с вариация от 0 до 5 т.

Средна стойност за всички пациенти с тежка форма 2.3 т. ± 1.9, медиана 3, с вариация от 0 до 7 т. 36% от всички пациенти, с ВМС, нямат булбарна слабост. Булбарната слабост присъства при пациентите от трите групи.

Таблица 25. Птоза при пациентите с лека форма на ВМС от женски пол.

Брой жени	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
9/19	+	+	42.7 sec.	18.4	10-60 sec.

6/19	+	-	37.3 sec.	11.5	21-48 sec.
2/19	-	+	-	-	-
3/19	-	-	-	-	-

При една пациентка не е проведено изследване. 26 % от жените са без птоза- 40 % са на терапия с Калимин и 60 % без медикаментозна терапия.

Таблица 26. Птоза при пациентите с лека форма на ВМС от мъжки пол.

Брой мъже	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
12/24	+	+	36.9 sec	21.7	1-60 sec.
8/24	+	-	42.3 sec.	19.2	1-60 sec.
1/24	-	+	-	-	-
4/24	-	-	-	-	-

21 % от мъжете са без птоза- 80 % са на терапия с Калимин, 20 % без медикаментозна терапия. Средна стойност на всички пациенти с лека форма е 39.4 sec. \pm 20.1, с вариация от 1-60 sec.

Таблица 27. Диплопия при пациентите с лека форма с ВМС от женски пол.

9/19 от жените са без диплопия и са на терапия с Калимин
8/19 от жените са без диплопия -и не са на медикаментозна терапия.
1/19 е с диплопия (8 sec.) и е на терапия с Калимин.
1/19 с диплопия (16 sec.) и е без медикаментозна терапия.

Всички мъже в групата са без данни за диплопия.

Диплопията и птозата, в резултат на умора на екстраокуларните мускули, имат постоянни характеристики, независимо от тежестта на заболяването или възрастта.

Таблица 28. Птоза при пациентите с умерена форма от женски пол.

Брой жени	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
5/10	+	+	44.4 sec.	16.04	22-60 sec.
4/10	+	-	27 sec.	9.5	18-38 sec.
1/10	-	-	-	-	-

10 % жените са без птоза и без терапия с Калимин.

Таблица 29. Птоза при пациентите с умерена форма от мъжки пол.

Брой мъже	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
9/16	+	+	38.8 sec.	14.3	20-58 sec.
4/16	+	-	23.5 sec.	25.8	1-60 sec.
2/16	-	+	-	-	-
1/16	-	-	-	-	-

19 % от мъжете са без птоза, от които 67 % са на терапия с Калимин, 33 % са без медикаментозна терапия. Средна стойност на всички пациенти- с умерена форма е 23.5 sec. \pm 25.8, с вариация от 1 до 60 sec. Всички мъже и жени в групата са без диплопия.

Таблица 30. Птоза при пациентите с тежка форма на ВМС от женски пол.

Брой жени	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
8/13	+	+	31.5 sec.	13.3	17-60 sec.
4/13	+	-	23.5 sec.	15.7	9-45 sec.
1/13	-	+	-	-	-

8 % от жените са без птоза и са на терапия с Калимин.

Таблица 31. Птоза при пациентите с тежка форма на ВМС от мъжки пол.

Брой мъже	Птоза	Терапия с Калимин	Средна стойност	SD	Вариация от до
3/8	+	+	35.3 sec.	16.5	17-49 sec.
3/8	+	-	29.3 sec.	24.8	15-58 sec.
1/8	-	-	-	-	-
1/8	-	+	-	-	-

25 % от мъжете са без птоза, от които 50 % на терапия с Калимин, 50 % без медикаментозна терапия. Средна стойност за всички пациенти в групата е 30 sec \pm 15.4, с вариация от 9 до 51 sec.

Диплопия:

2/13 (15.38%) от жените са с диплопия и са на терапия с Калимин.

Един от мъжете е с диплопия и е на терапия с Калимин и един е с диплопия, и е без медикаментозна терапия.

Таблица 32. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода, преди започване на изследването - при лека форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
5.7 sec.	6.6 sec.	4.1 sec.	3.6 sec.	Ср. стойност
2.9	4.04	2.08	1.5	SD
2.9-12.9 sec.	4-16.4 sec.	1-8.3 sec.	2.2-7.8 sec.	Вариация от до

Таблица 33. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода, след приключване на изследването- при лека форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
5.5 sec.	5.5 sec.	4.4 sec.	3.1 sec.	Ср. стойност
2.8	2.7	1.5	0.47	SD
3-12.5 sec.	2.2-12 sec.	2.9-7.3 sec.	2.6-4.2 sec.	Вариация от до

Таблица 34. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода, преди започване на изследването- при умерена форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
5.9 sec.	3.4 sec.	5.4 sec.	6.5 sec.	Ср. стойност
3.3	0.5	2.1	4.07	SD
3.5-12.7 sec.	3-4 sec.	2.4-9.9 sec.	3.9-11.2 sec.	Вариация от до

За един мъж е невъзможно изправянето от легнало положение- той не провежда медикаментозна терапия.

Таблица 35. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода след приключване на изследването -при умерена форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
6.6 sec.	4.6 sec.	6.3 sec.	5.2 sec.	Ср. стойност
4.04	1.01	3.5	2.03	SD
4-14.8 sec.	4-5.8 sec.	1.8-14 sec.	2.6-8.2 sec.	Вариация от до

За един мъж е невъзможно изправянето от легнало положение- той не провежда медикаментозна терапия.

Таблица 36. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода, преди започване на изследването - при тежка форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
13.4 sec.	14.9 sec. само пациентка	4.2 sec.	4.5 sec.	Ср. стойност
7.4		1.6	0.4	SD

5.3-28 sec.		2.8-6 sec.	4-4.9 sec.	Вариация от до
-------------	--	------------	------------	----------------

За 2/13 жени, които не провеждат терапия, е невъзможно изправянето и за една жена, която провежда медикаментозна терапия.

За един мъж, който провежда медикаментозна терапия, е невъзможно изправянето.

Таблица 37. Аксиална слабост, измерена чрез необходимо време за изправяне от пода, след приключване на изследването - при тежка форма.

Жени на терапия	Жени без терапия	Мъже на терапия	Мъже без терапия	
15.1 sec.	19.2 sec. само пациентка	5.65 sec.	5.6 sec.	Ср. стойност
9.08		0.07	1.6	SD
6-32 sec.		-	4-7.5 sec.	Вариация от до

За 3/13 жени, които не провеждат терапия, е невъзможно изправянето и за една жена, която е на терапия с Калимин.

За 1/8 мъж, който провежда терапия с Калимин, е невъзможно изправянето от легнало положение.

Таблица 38. Задържане на главана изправена на 45гр., при легнало положение- лека форма (норма над 2мин.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
49.6 sec.	90.2 sec	61.1 sec.	66.02 sec.	Ср. стойност
26.2	26.4	18.7	37.2	SD
26-92 sec.	52-112 sec.	30-83 sec.	26.1-108 sec.	Вариация от до

6/20 жени, които провеждат терапия с Калимин, задържат главата повече от 2 мин.

3/20 жени, които не провеждат медикаментозна терапия, задържат главата повече от 2мин.

6/24 мъже, които са на терапия с Калимин, задържат главата повече от 2 мин.

8/24 мъже, които не провеждат медикаментозна терапия, задържат главата повече от 2 мин.

Таблица 39. Задържане на главата изправена на 45 градуса, при легнало положение- умерена форма (норма над 2 мин.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
70.3 sec.	26 sec. една жена	48.4 sec.	85.5 sec.	Ср. стойност
30.5		38.3	83	SD
41-102 sec.	-	6-100 sec.	65-106 sec.	Вариация от до

2/10 жени, които са на терапия с Калимин, задържат главата повече от 2 мин. 3/10 жени, които не провеждат медикаментозна терапия, задържат главата повече от 2 мин.

5/16 мъже, които провеждат терапия с Калимин, задържат главата повече от 2 мин.

3/16 мъже, които не провеждат медикаментозна терапия, задържат главата повече от 2 мин.

Таблица 40. Задържане на главата изправена на 45 градуса, при легнало положение

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
37.8 sec.	25 sec	44.6 sec.	65.2 sec.	Ср.стойност
29.6	13.5	12.5	18.4	SD
13-80 sec.	12-44 sec.	33-58 sec.	47-90 sec.	Вариация от до

Таблица 41. Задържане на крак на 45 градуса от легнало положение - лека форма (норма над 100 sec.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
35.4/35.7 sec.	55.06/46.86 sec	40.3/32.5 sec.	24/24.5 sec.	Ср.стойност
29.9/30.4	39.05/35.07	26.7/30.5	16.3/17.7	SD
1.4-55/1.3-61	0.3-87/0.3-92 sec.	2-70/2-90 sec.	1-39/1-44 sec.	Вариация от до

5/20 жени, които са на терапия с Калимин, задържат всеки крак повече от 100 sec. 3/20 жени, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всеки крак повече от 100 sec.

6/24 мъже, които са на терапия с Калимин, задържат всеки крак повече от 100 sec. 8/24 мъже, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всеки крак повече от 100 sec.

Таблица 42. Задържане на ръка на 90 градуса от седнало положение - лека форма (норма над 4мин.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
35.4/35.7 sec.	70.8/70.8 sec	59.3/60.5 sec.	24.2/ 24.4 sec.	Ср.стойност
52.5/53.1	81.4/81.4	49.3/50.3	49.6/50.07	SD

2.3-96/2.3-97sec.	1.2-160/1.2-160sec.	1-110/1-110sec.	1.2-113/1.2-114 sec.	Вариация от до
-------------------	---------------------	-----------------	----------------------	----------------

5/20 жени, които са на терапия с Калимин, задържат всяка ръка повече от 4 мин. 5/20 жени, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всяка ръка повече от 4 мин. 5/24 мъже, които са на терапия с Калимин, задържат всяка ръка повече от 4 мин. 7/24 мъже, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всяка ръка повече от 4 мин.

Таблица 43. Задържане на ръка на 90 градуса от седнало положение - умерена форма (норма над 4 мин.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
44/94 sec.	139.5/140 sec	65/55.6 sec.	52.4/51.7 sec.	Ср.стойност
22.6/93.3	127.9/127.2	72.8/84.3	52.6/52.7	SD
28-60/28-160 sec.	49-230/50-230 sec.	1.2-210/1.2-240 sec.	3.3-108/3.3-108 sec.	Вариация от до

4/10 жени, които са на терапия с Калимин, задържат всяка ръка повече от 4мин. 2/10 жени, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всяка ръка повече от 4мин. 4/16 мъже, които са на терапия с Калимин, задържат всяка ръка повече от 4мин. 2/16 мъже, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всяка ръка повече от 4мин.

Таблица 44. Задържане на крак на 45гр. от легнало положение - умерена форма (норма над 100sec.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
33.5/29 sec.	53.6/45.3 sec	34.9/38.6 sec.	24.8/31.3 sec.	Ср.стойност
12.02/18.3	49.7/42.5	27.2/22.4	22.4/28.03	SD
25-42/16-42 sec	1.1-100/1.07-86 sec.	12.7-67/1.3-67 sec.	1.3-46.1/1.3-56.8 sec.	Вариация от до

4/10 жени, които са на терапия с Калимин, задържат всеки крак повече от 100 sec. 1/10 жена, която не приемат медикаментозна терапия, задържа всеки крак повече от 100 sec.

7/16 мъже, които са на терапия с Калимин, задържат всеки крак повече от 100 sec. 2/16 мъже, които не приемат медикаментозна терапия, задържат всеки крак повече от 100 sec.

Таблица 45. Задържане на ръка на 90 градуса от седнало положение - тежка форма (норма над 4 мин.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
45.05/45.1 sec.	24.5/24 sec	60/60 sec.	36.7/37.5 sec.	Ср.стойност
49.9/49.9	10.8/10.5	59.02/59.02	23.3/23.8	SD
1.5-170/1.5-170 sec.	14-37/14-37 sec.	2-120/2-120 sec.	2.04-52/2.04-52 sec.	Вариация от до

Един мъж, който е на терапия с Калимин, задържа всяка ръка повече от 4 мин.

Таблица 46. Задържане на крак на 45 градуса от легнало положение - тежка форма (норма над 100 sec.).

Жени с терапия	Жени без терапия	Мъже с терапия	Мъже без терапия	
13.2/11.9 sec.	18.4/15.5 sec	40.7/51.5 sec.	41.7/47.1 sec.	Ср.стойност
14.5/14.4	7.8/8.6	29.3/40.8	30.4/43.7	SD
1-37/1-34 sec	12-29/8-28 sec.	1-72/1-100 sec.	1.1-74/1.4-100 sec.	Вариация от до

Една жени, която е на терапия с Калимин, задържа всеки крак повече от 100 sec.

51/91 пациента /56.04 %/ с ВМС са на терапия с Калимин в различни дози (таблици 47, 60).

Таблица 47. Процентно разпределение на пациентите на терапия с Калимин.

На терапия	%	Мъже	%	Жени	%	Форма
21/44	47.72	11/24	45.83	10/20	50.00	Лека
17/26	65.38	11/16	68.75	6/10	60.00	Умерена
13/21	61.90	4/8	50.00	9/13	69.23	Тежка

Таблица 48. Минимална и максимална доза, при лечение с Калимин, във всяка една от трите групи

	Лека форма	Умерена форма	Тежка форма
Минимална доза	4x7.5 мг.	2x15 мг.	4x15 мг.
Максимална доза	6x30 мг.	5x60 мг.	6x120 мг

Обсъждане:

В ромското население на Югоизточна Европа има повишена честота на мутацията с.1327delG в гена *CHRNE*. Увеличеното разпространение на мутацията с.1353duplG в гена *CHRNE* е докладвано в Алжир и Тунис. В Испания и Португалия мутацията *CHRNE*-с.130dupC е преобладаваща. Свързаният с *CHRNE* гена ВМС обикновено се смята като най-често срещаната форма. В Западна и Централна Европа мутациите в *RAPSN* гена-с.264C > A и DOK7 - с.1124_1172dupTGCC са най-разпространени [Josef Finsterer, 2019].

Middleton и съавт. изследват няколко семейства от ромски етнически произход с ВМС от Гърция и Турция и установяват обща хомозиготна мутация (съвпадаща с мутацията установена при българските пациенти) в екзон 12 на AChR ε субединица сред тези пациенти. Същата мутация е открита в 11 семейства в Унгария, Сърбия, Косово, Македония и Турция.

Въпреки наличието на един генетичен дефект при всичките пациенти, се наблюдава широка фенотипна хетерогенност, която вероятно е обусловена от комбинираното влияние на гени модификатори и външни фактори.

От посочените 91 пациента - 47% са от женски пол и 53% от мъжки пол. По-голяма част от пациентите са с лека форма на заболяването- 48%, умерена форма са приблизително 29% и тежка форма 23%. В леката и умерената форма по-голям процент от пациентите са от мъжки пол /съответно с 4 повече за леката и с 6 повече за умерената/, докато в тежката група по-голям е дялът на пациентите от женски пол /с 5 пациента повече/.

Пациентите с лека форма на протичане на заболяването, се характеризират с наличието на птоза на клепачите (едностранна или двустранна), офталмопареза, леко изразена проксимална мускулна слабост на крайниците, при някои е налице булбарна и аксиална слабост. 45% от жените с лека форма на заболяването са без булбарна слабост (таблица 19). Малко повече от половината от тези пациенти не провеждат терапия с Калимин /56%/. Почти същият дял от мъжете /42%/ с лека форма нямат булбарна

слабост- като 60% от тях не провеждат медикаментозна терапия с Калимин (таблица 20). При 26 % от жените с лека форма, не се наблюдава птоза /60 % са без медикаментозна терапия/ (таблица 25), при по-малък брой от мъжете /21 %/, птозата отсъства- като 20% не провеждат медикаментозна терапия (таблица 26). 89 % от жените и 100 % от мъжете са без данни за двойно виждане (таблица 27). При 45 % от жените не се наблюдава аксиална слабост, налице е единствено слабост в проксималните мускулни групи /33% от тях не провеждат медикаментозна терапия/ (таблицы 32, 33, 38). При 56% от мъжете отсъства аксиална слабост /57 % не провеждат медикаментозна терапия/. При 40 % от жените и 50 % от мъжете се наблюдава проксимална слабост единствено в горните крайници, но не и в долните. При половината от мъжете и жените в групата отсъства проксималната мускулна слабост в горните крайници, а е налице аксиална слабост в проксималните мускули на долните крайници. При 1/20 от жените с лека форма, се наблюдава единствено офталмопареза като клинична изява на заболяването. При 1/20 от жените с лека форма, се наблюдава аксиална мускулна слабост и булбарна слабост, без засягане на проксималната мускулатура на крайниците (таблицы 41, 42).

При умерената форма булбарната слабост е по-често срещана клинична характеристика в сравнение с леката форма - наблюдава се при 70 % от жените (таблица 21) и 62.5 % от мъжете (таблица 22). Птозата се среща при почти всички пациенти в групата- 90 % от жените и 81 % от мъжете (таблицы 28, 29). При нито един пациент в групата не се наблюдава диплопия. При половината от жените и мъжете не се наблюдава аксиална мускулна слабост или тя е дискретно проявена (таблицы 34, 35, 39). 60 % от жените и 37 % от мъжете нямат слабост в горните крайници. Половината от пациентите в групата са без слабост в долните крайници (таблицы 43, 44).

При тежката форма 69 % от жените (таблица 23) и 87.5 % от мъжете са с прояви на булбарна слабост (таблица 24). 93 % жените и 75 % от мъжете са с птоза (таблицы 30, 31). Диплопия се наблюдава при 15 % от жените и при 25 % от мъжете. При всички пациенти се регистрира аксиална мускулна слабост (таблицы 36, 37, 40). При 88 % от мъжете и при 100 % от жените се наблюдава проксимална слабост в горните крайници. При 100 % от мъжете и при 99 % от жените се наблюдава слабост в долните крайници (таблицы 45, 46)

От посочените данни се вижда, че основни клинични характеристики при пациентите с ВМС от ромски произход са: офталмопареза, птоза, булбарна, аксиална и проксимална мускулна слабост. Всички пациенти са с нормално моторно развитие. Описани са случаи на седем пациенти от Китай с мутация в същия ген, като при шестима от болните е

налице забавено моторно развитие [Yawen Zhao¹, Ying Li и съавт., 2021]. Докладвани са седем случая от Германия, всички от които са със забавено моторно развитие. При един от немските пациенти се съобщава за намалени движения на плода още по време на бременността [Adela Della Marina, Eva Wibbeler и съавт., 2020]. Булбарната слабост е най-често срещана при тежката форма на ВМС- 78 % при българските пациентите, при 66 % в умерената форма и при 51 % от леката форма, докато при китайската и немската кохорта булбарна слабост не се наблюдава при нито един пациент. Описани са 14 случая на пациенти с турски произход, като при всички е налице булбарна слабост [Uluc Yiş, Kerstin Becker, 2017]. Диплопия се среща единствено в леката и тежката форма на болестта при нашите пациенти, съответно: в 11% от жените с лек фенотип и 25 % от пациентите с тежък фенотип. Птозата се среща най-често при умерената форма – 85 %, след това при тежката форма -84 % и най-малко при леката форма -76.5 %, докато в Китай е налице при всички пациенти, като при шест от тях тя е първият клиничен белег. Птозата и офталмопарезата са налице и персистират при всички пациенти с немски произход. Птозата и офталмопарезата са персистиращи оплаквания и при всички пациенти с турски произход. Описани са 13 случая на пациенти от Австралия с лека клиничната картина на заболяването, с преобладаване на очни симптоми, включително офталмопареза при 12/13 пациенти и птоза при 13/13 пациенти [Martin Krenn, Merve Sener и съавт., 2023]. Докладван е случай на 17-годишна жена от Малдиви с двустранна частична птоза, пълна външна офталмоплегия, проксимална мускулна слабост и булбарна слабост [Thashi Chang, Judith Cossins, 2016]. Степенната на аксиална, проксимална и дистална мускулна слабост се различава между пациентите от отделните групи с ВМС с български произход. Аксиалната и проксималната мускулна слабост са най-честите симптоми за пациентите от тежката форма. При всичките пациенти от китайската кохорта се наблюдава слабост на мускулатурата на крайниците. При всички турски пациенти се установява единствено проксимална мускулна слабост. Генерализирана мускулна слабост се установява в 3 от случаите с китайски произход. Офталмопареза в комбитация с проксимална мускулна слабост се установява в 5/7 случая в Китай, слабост на лицевата мускулатура в 3/7, аксиална слабост при 3/7, мускулна атрофия се установява при 1 пациент. Аксиалната мускулна слабост е по-силно изразена в сравнение с проксималната и дисталната слабост на крайниците при пациентите с немски произход. Флукутация на оплаквания е наблюдавана при 5/7 от пациентите в Китай. При турските пациенти, не се наблюдава прогресия на заболяването.

Увреждането на дихателната функция е по-изразено при пациентите с тежка форма на ВМС с български произход, което е резултат от слабост на дихателната мускулатура. Не се установява засягане на дихателната мускулатура при случаите от Китай. Дихателна слабост изобщо не е наблюдавана при пациенти от Австралия, както и при пациентите от Турция.

От посочените данни се вижда, че при всички пациенти с ВМС, дължащ се на мутация в *CHRNE* гена, клинично се наблюдават: птоза, офталмопареза, булбарна, аксиална слабост и слабост на проксималната мускулатура на крайниците, но с различна степен на проява.

4. Изводи

1. Вродените миотонии в България са клинично и генетично хетерогенни.
2. Автозомно рецесивната миотония тип Бекер е значително по-честа в България, от останалите форми на заболяването.
3. Най-честата мутация, установена при пациентите с Вродена миотония тип Бекер е с.2680C>T.
4. Пациентите с Парадоксална миотония, Хипокалиемична периодична парализа и „Rippling” миопатия са с типична клинична картина, която е описана при пациенти с посочените диагнози в световен мащаб.
5. Наблюдава се широк спектър на генотип/фенотип корелациите при българските пациенти с Вродена миопатия.
6. При българските пациенти с диагноза “Central core” миопатия са установени мутации p.Leu1668Phe и p.Arg4861His в *RYR1* гена с АД тип на унаследяване, който е най-често засегнатият ген в световен мащаб.
7. Мутациите в *COL6A1* гена са най-честите при българските пациенти - 60% от случаите с миопатия на Bethlem.
8. Основни клинични прояви при българските пациенти с болест на Rompre са аксиалната и проксималната мускулна слабост. Клиничната симптоматика включва миопатна походка, затруднено изкачване на стълби, забавено двигателно развитие и мускулна хипотония.
9. Дихателно нарушение, налагащо използване на изкуствена белодробна вентилация,

засягане на сърдечната функция, както и завишени стойности на АСАТ, АЛАТ и КК са докладвани значително по-рядко при българските пациенти в сравнение с пациентите в световен мащаб.

10. Най-честите мутации, при българските пациенти с болест на Ромре, са g.-32-13T>G в интрон 1 и с.1655T>C в екзон 12, които са най-често срещани изобщо в бялата раса.

11. Всички български пациенти с Вродена миастения са от ромски произход и с установена хомозиготна мутация в *CHRNE* гена - 1267delG в 12 екзон, кодиращ ε-субединицата на ацетилхолиновия рецептор (AChR), водеща до намалена AChR експресия.

12. По-голямата част от пациентите с ВМС, дължащ се на хомозиготна мутация в *CHRNE* гена, са с лека форма на заболяването.

13. При леката и умерената форма на ВМС по-голям процент от пациентите са от мъжки пол, докато в тежката група по-голям е дялът на пациентите от женски пол.

14. Основни клинични характеристики при пациентите с ВМС от ромски произход са: офталмопареза, птоза, булбарна, аксиална и проксимална мускулна слабост. Булбарната слабост е най-често срещана при тежката форма.

15. Аксиалната и проксималната мускулна слабост са най-честите симптоми за пациентите от тежката форма. Увреждането на дихателната функция е по-изразено при пациентите с тежка форма, което е резултат от слабост на дихателната мускулатура.

5. Приноси

Научно-теоритични:

1. Описан е клиничният фенотип на автозомно рецесивна вродена миотония тип Бекер, причинена от мутации с.2398G>T, с.490T>C, с.817G>A в *CLCN1* гена, недокладвани до този момент.
2. Описан е клиничният фенотип на семейство с Натриево-канална вродена миотония, дължаща се на мутация с.1333G>A в *SCN4A* гена.
3. Описан е клиничният фенотип на семейство с Кавеолинопатия- “Rippling” миопатия, причинена от мутация с.136G>A, p.Ala46Thr в *Cav3* гена.
4. Описан е клиничният фенотип на пациент със “Central core” миопатия, причинена от нова мутация с.5002C>T, в *RyR1* гена.
5. За първи път е описан пациент с хетерозиготна missense мутация с.245A>C в *CRYAB* гена, водеща до развитието на алфа-В кристалинопатия.

6. Описани е клиничният фенотип на вродена миопатия на Bethlem, причинена от мутации -с.931G>Т в COL6A1 гена, с.1561A>G в COL12A1 гена и с.6220G>Т в COL6A3 гена.
7. Описана е клиничната вариабилност на мутацията 1267delG, причиняваща Вродена миастения тип Ia като е изследвана голяма кохорта от болни.

Приложни:

1. Събрана е голяма кохорта от пациенти с някои редки невромускулни заболявания: вродени миотонии, вродени мускулни дистрофии, вродени миастении и метаболитни миопатии.
2. Клинико-генетичното проучване на тези заболявания ще бъде използвано при бъдещи терапевтични възможности за провеждане на етиологично и патогенетично лечение.

6. Литература:

Използвани са 497 литературни източника. Използваните източници са представени в дисертационния труд.

7. Научни публикации и участия във връзка с дисертационния труд:

- 1) **Благоева С.**, Чамова Т., Тодоров Т., Тодорва А., Господинова М., Търнев И. Вродена миотония, обусловена от мутация в SCN4A гена. Сп. Българска неврология, 2021, 29-31.
- 2) **Благоева С.**, Чамова Т., Търнев И. Миопатия на Bethlem. Сп. Българска неврология, 2023, 2:55-59.
- 3) **Благоева С.**, Чамова Т., Търнев И. Натриеви каналопатии. Сп. Българска неврология, 2023, 2:59-63.
- 4) **Благоева С.**, Чамова Т., Търнев И. Хлорни каналопатии. Сп. Българска неврология, 2023, 2:63-66..
- 5) **Благоева С.**, Чамова Т., Търнев И. Фенотип-генотип корелации при пациенти с Вродена миотония тип Бекер. Сп. Българска неврология, 2023, 2:70-73.
- 6) **Blagoeva S.**, Chamova T., Todorov T., Todorova A., Tturnev I. Phenotype-genotype correlations in patients with Congenital myotonia Becker. Journal Acta Medica Bulgarica- изпратена за публикуване.

- 7) Kastreva K, Chamova T., **Blagoeva S.**, Bichev S., Mihaylova V., Meyer S., Thompson R., Cherninkova S., Guerguelcheva V., Lochmuller H., Tournev I. Characterization of clinical phenotypes in congenital myasthenic syndrome associated with 1327delG. Journal of Neuromuscular Diseases- изпратена за публикуване.
- 8) Chamova T., Gospodinova M., Asenov O., Todorov T., Pavlova Z., Kirov A., Cherninkova S., Kastreva K., Taneva A., **Blagoeva S.**, Zhelyazkova S., Antimov P., Chobanov K., Todorova A., Tournev I. Seven Years of Selective Genetic Screening Program and Follow-Up of Asymptomatic Carriers With Hereditary Transthyretin Amyloidosis in Bulgaria. Front. Neurol. 2022; 13:844595. doi: 10.3389/fneur.2022.844595. *IF 3.4*

Участие в конгреси:

Постери:

- 1) **29 октомври -01 ноември 2020г.**- XIX Национален конгрес по неврология с международно участие. Постер на тема: Вродена миотония на Becker в България. С. Благоева, Т. Чамова, Т. Тодоров, А. Тодорова, И. Търнев
- 2) **7-10 октомври 2021г.** XX Национален конгрес по неврология с международно участие. Постер на тема: Натриево-канална вродена миотония, резултат от мутация в SCN4A гена. С. Благоева, Т. Чамова, Т. Тодоров, А. Тодорова, М. Господинова, И. Търнев
- 3) **2-5 юни 2022 г.** XXI Национален конгрес по неврология с международно участие. Постер на тема: Клиничен спектър и диагностика на вродените миотонии. С. Благоева, Т. Чамова, Т. Тодоров, А. Тодорова, И. Търнев.

Орални презентации:

- 1) **22-25 май 2021г.** - Национална конференция за педиатри и ОПЛ с международно участие- „Децата на България“

Орална презентация на тема: Вродени миотонии- класификация, клинична характеристика и лечение. С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев

- 2) **2-3 септември 2021г.** - Конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие.

Орална презентация на тема: Генотип- фенотип корелации при вродените миотонии. С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев.

- 3) **25.08.2023 г.** – Втора научна конференция на тема „Новости в диагностиката, проследяването и лечението на някои наследствени невромускулни заболявания“.

Орална презентация на тема: Вродени миотонии. С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев

- 4) **11-12 октомври 2023 г.**- Конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие.

Орална презентация на тема: Вродени миотонии. С. Благоева, Т. Чамова, И. Търнев.