

**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 Огнян Алексиев Асенов**

**Клинико-генетично проучване на наследствените  
периферни невропатии**

**ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНАТА И  
ОБРАЗОВАТЕЛНАТА СТЕПЕН “ДОКТОР”**

**НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:**

**ПРОФ. Д-Р ИВАЙЛО ТЪРНЕВ, Д.М.Н.**

**ДОЦ. Д-Р ТЕОДОРА ЧАМОВА, Д.М.**

**София, 2023 година**

## **Използвани съкращения**

**АД** – Автозомно-доминантен

**АР** – Автозомно-рецесивен

**БФ**- Болестта на Фабри

**БСН**- Безсимптомни носители

**ДЛВ** – Дистално латентно време

**ДМ ШМТ** – Доминантна междинна форма на Шарко-Мари-Тут

**ДСС** – Дежерин-Сота синдром

**ЕНГ** – Електроневрография

**ЕхП**- Електрохимична проводимост

**ККЛДН** - Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм и невропатия

**КХ** – Конгенитална хипомиелинизация

**ЛАС**- Латерална амиотрофична склероза

**НМН** – Наследствена моторна невропатия

**НТВ**- Невропатия на тънки влакна

**НМСНЛ** – Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Лом

**НМСНР** – Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Русе

**ННПП** – Наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане

**НСАН** – Наследствена сетивна и автономна невропатия

**СКО**- Симпатиков кожен отговор

**СЛЕ**- Системен лупус еритематодес

**ШМТ1**- Шарко-Мари-Тут тип 1

**ШМТ2**- Шарко-Мари-Тут тип 2

**СР** – Сухожилни рефлекси

**СП** – Скорости на провеждане

**ТТР**- Транстиретин

**xTTPA**- Херeditарната транстиретинова амиолидоза

**LEP**- Laser-Evoked Potentials

**TST**- Thermoregulatory Sweat Testing

**PEPD**- Paroxysmal Extreme Pain Disorder

**QST**- Quantitative sensory testing

**dHMN**- Distal hereditary motor neuropathies

## Съдържание

Въведение.....	4
1. Литературен обзор.....	5
1.1. Етиология.....	5
1.2. Клинична картина.....	7
1.3. Наследствени невропатии със засягане на тънките нервни влакна.....	9
1.4. Методи на диагностика на невропатия на тънките влакна.....	86
1.5. Изводи от литературния обзор.....	95
2. Цел.....	95
3. Задачи.....	95
4. Клиничен контингент на изследване.....	96
5. Методи.....	97
6. Резултати и обсъждане.....	102
6.1. Наследствена моторна и сетивна невропатия.....	102
6.1.1. Пациенти с мутации в <i>PMP 22</i> гена: 1.5 Мб дупликация, делеция, точкова мутация на <i>PMP 22</i> гена.....	102
6.1.2. Пациенти с мутация Asp35Tyr в <i>MPZ</i> гена.....	110
6.1.3. Пациенти с мутации в <i>HINT1</i> гена.....	112
6.1.4. Пациенти с мутации в <i>Cx32</i> гена (Конексинопатия).....	116
6.1.5. Пациенти с хомозиготна мутация в <i>SORD 1</i> гена.....	117

6.1.6. Пациенти с HCMH тип Лом (ШМТ 4D), дължаща се на различни мутации в <i>NDRG1</i> гена.....	121
6.1.7. Пациенти HCMH тип Русе (ШМТ 4G), дължащи се на мутация в <i>HK1</i> гена.....	123
6.1.8. Пациент с HCMH тип 4C, дължаща се на мутации в <i>SH3TC2</i> гена.....	126
6.1.9. Пациентка с мутация в <i>GDAP1</i> гена. (HCMH тип 4A).....	128
6.1.10. Пациенти с мутации в <i>CTDP1</i> гена (Синдром на ККЛДН).....	128
6.1.11. Обсъждане.....	134
6.2. Болест на Фабри.....	138
6.2.1. Клинична характеристика на пациенти с болестта на Фабри.....	138
6.2.2. Резултати от проведени Судоскан и СКО.....	144
6.2.3. Обсъждане.....	147
6.3. Наследствена транстиретинова амилоидоза.....	149
6.3.1. Проследяване на безсимптомни носители генетично верифицирани с мутации в <i>TTR</i> гена.....	149
6.3.2. Проследяване на прогресията на болните с Наследствена транстиретинова амилоидоза.....	158
6.3.3. Обсъждане.....	190
7. Изводи.....	191
8. Приноси.....	193
9. Литература.....	194
10. Приложения.....	242
11. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	245

## Въведение

Наследствените полиневропатии са голяма група хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания, които могат да бъдат първични или фенотипна проява на комплексния фенотип на различни генетични мултисистемни заболявания.

Първичните наследствени полиневропатии се класифицират като наследствена моторна и сетивна невропатия, известна още като Болест на Шарко-Мари-Тут (ШМТ), наследствена моторна невропатия, наследствена сетивна и автономна невропатия (Fridman V и съавт. 2015). Примери за генетични заболявания, при които се наблюдава полиневропатия, като елемент от общия синдромокомплекс, са някои форми на наследствени атаксии, наследствени спастични парепарези- болест на Щрюмпел-комплицирана форма, транстиретинова фамилна амилоидоза, X-свързана адренолевкодистрофия, лизозомни болести, напр. болест на Фабри, болест на Танжер, болест на Refsum, порфирия и някои митохондриални цитопатии (Rossor AM и съавт. 2016; Pisciotta C и съавт. 2018).

През последните години, поради разширяването на терапевтичните възможности за някои наследствени невромускулни заболявания, ранната диагностика и проследяването придобиха съществено значение в клиничната практика.

Основни цели на настоящото изследване е да се определят генотип-фенотипните корелации при различни форми на наследствени периферни невропатии и да се проучи засягането на тънките влакна.

# 1. Литературен обзор

Невропатията на тънките нервни влакна (НТВ) е резултат от увреждане на слабо миелинизирани A $\delta$ - и немиелинизирани C-влакна с малък диаметър (Devigili G и съавт. 2008; Terkelsen AJ и съавт. 2017). Това състояние обикновено води до промени в ноцицептивната обработка, температурната сетивност и автономните функции (Chan AC и съавт. 2016; Terkelsen AJ и съавт. 2017). Въпреки че се разглежда като отделна нозологична единица, НТВ се разделя на идиопатична и симптоматична, свързана с различни заболявания.

## 1.1. Етиология

Около 41,8 % от случаите на НТВ са идиопатични (Terkelsen AJ et.all 2017). При 30 % от тях са открити мутации в натриеви канали Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9., които водят до свръхвъзбудимост на невроните на гръбначномозъчните ганглии (Faber CG и съавт. 2012; Faber CG и съавт. 2012; Huang J и съавт. 2014). Засягането на тънките нервни влакна е ранен признак при редица наследствени заболявания като транстиретинова фамилна амилоидоза, болест на Фабри, болезнена невропатия при каналопатия свързана с натриеви канали, първичната еритромелалгия, пароксизмалното болково разстройство, вродена безчувствителност към болка, свързана с мутации в Nav1.7, болест на Танжер и при някои форми на наследствени моторни и сетивни полиневропатии. Най-честите причини за симптоматичните форми на НТВ са метаболитни (захарен диабет, нарушен въглехидратен толеранс, хипо и хипертиреозидизъм, дефицит на вит В12), имуномедиирани (автоимунни заболявания, възпалителни полиневропатии, паранеопластични синдроми и др.), инфекциозни (Лаймска болест, ХИВ, Хепатит С), токсични (етанол и негови метаболити, медикаменти), и невродегенеративни (Болест на Паркинсон, ЛАС, и др.), (Tseng M.-T. и съавт. 2019) заболявания (таблица 1).

Таблица 1. Етиологични фактори, обуславящи НТВ

Метаболитни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Захарен диабет, нарушен въглехидратен толеранс;</li> <li>• Хронично бъбречно заболяване;</li> <li>• Хипотиреоидизъм;</li> <li>• Хиперлипидемия;</li> <li>• Витамин В12 дефицит;</li> </ul>
Имунно-медиирани	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Автоимунни заболявания (СЛЕ, Синдром на Съогрен);</li> <li>• Възпалителни полиневропатии (Синдром на Гилен-Баре, ХВДП);</li> <li>• Моноклонални гамапатии (Леко верижна амилоидоза);</li> <li>• Васкулити;</li> <li>• Паранеопластичен синдром;</li> <li>• Саркоидоза;</li> </ul>
Инфекциозни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХИВ;</li> <li>• Хепатит С;</li> <li>• Проказа;</li> <li>• Лаймска болест;</li> </ul>
Токсични	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Етанол;</li> <li>• Бортезомиб;</li> <li>• Метронизадол;</li> <li>• Нитрофурантоин;</li> </ul>
Наследствени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НСАН;</li> <li>• Каналопатии;</li> <li>• Наследствена транстиретинова амилоидоза;</li> <li>• Болест на Фабри;</li> <li>• Болест на Танжер;</li> </ul>
Невродегенеративни	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болест на Паркинсон;</li> <li>• Болест на двигателния неврон;</li> </ul>
Идиопатични	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Идиопатична;</li> <li>• Фибромиалгия;</li> <li>• Комплексен регионален болков синдром;</li> <li>• Синдром на парещата уста, Notalgia paresthetica;</li> </ul>

## 1.2. Клинична картина

Водещите симптоми на НТВ произтичат от нарушенията в ноцицептивната обработка, температурния усет и автономните функции (Chan AC и съавт. 2016; Terkelsen AJ и съавт. 2017). Най-изявената клинична характеристика на НТВ е невропатната болка, която е налице при повече от 80% от пациентите (Devigili G и съавт. 2008; Terkelsen AJ и съавт. 2017; Üçeyler N. И съавт. 2018). Тя възниква вследствие на функционална увреда, лезия или заболяване, директно засягащи соматосензорната нервна система (*Миланов И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки, сп. Българска неврология, 2023*). Класифицира се на спонтанна и предизвикана от стимули (леко докосване, динамична механична стимулация или лека топлина). Сред различните по характер усещания, парещата болка е най-честият симптом, засягащ около 2/3 от пациентите, последван от острата болка. При повечето болни са налице както спонтанна, така и предизвикана болка. Усещането за „сърбеж“ се среща често при засегнатите със НТВ, (68,3% от случаите). То също може да се провокира от различни стимули. Обикновено се комбинира с невропатна болка и рядко се проявява самостоятелно. Тя е по-изразена вечер и се локализира по дисталните отдели на долните и впоследствие на горните крайници. Остава неизвестно защо някои пациенти с НТВ проявяват болка, но други имат само усещане за сърбеж (Brenaut E и съавт. 2015).

В хода на заболяването около половината от пациентите проявяват вегетативна дисфункция. Най-честата проява на автономно нарушение е хипохидрозата или анхидрозата, възникваща при около 25% от пациентите (Devigili G и съавт. 2008). Други автономни прояви включват нарушения в сърдечно-съдовата система (ортостатична хипотония), стомашно-чревната (диария, запек, дисфагия, гастропареза, усилена перисталтика и ранно насищане), и пикочо-половата система (ретенция, инконтиненция и сексуална дисфункция) (Chan AC и съавт. 2016). Някои болни могат също да се оплакват от замъглено виждане, сухота в очите, промяна в цвета на кожата, сухота в устата и замаяност (Novak V и съавт. 2001, Thaisetthawatkul P и съавт. 2014).



Синдромът на неспокойните крака е наличен при около 40% от пациентите с болезнена невропатия (Gemignani F и съавт. 2009). Около 10% от пациентите с диагноза НТВ ще развият симптоми и признаци, показващи засягане на дебеломиелинизираните нервни влакна в рамките на 2 години. Естественият ход на НТВ е силно вариабилен (Devigili G и съавт. 2008) (таблица 2).

**Таблица 2. Клинична характеристика на НТВ**

<p><b>Сензорна система</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Спонтанна болка (пареща, остра)</li> <li>➤ Предизвикана болка (алодиния, хипералгезия)</li> <li>➤ Сърбеж</li> <li>➤ Парестезии</li> <li>➤ Дизестезии</li> <li>➤ Хипестезия (допир и температурен усет)</li> <li>➤ Синдром на неспокойните крака</li> </ul>
<p><b>Автономна система</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Судомоторна (хипо- анхидроза)</li> <li>➤ Сърдечно-съдова (ортостатична хипотония)</li> <li>➤ Гастроинтестинална (диария, запек, дисфагия)</li> <li>➤ Урогенитална (ретенция, инконтиненция, сексуална дисфункция)</li> <li>➤ Зрение (замъглено зрение, повишена чувствителност към светлина)</li> <li>➤ Кожно-лигавични (сухота в очите, сухота в устата, бледост на кожата)</li> </ul>

### **1.3. Наследствени невропатии със засягане на тънките нервни влакна**

#### **1.3.1. Болезнена невропатия и каналопатия свързана с натриеви канали.**

Блокери на натриеви канали са използвани десетилетия в клиничната практика за намаляване или елиминиране на хроничната невропатна болка, което предполага, че усещането на болка по хода на периферния нерв се модулира от активността на натриевите канали (Wood JN и съавт. 2004). Изоформите Nav1.7, Nav1.8, and Nav1.9 са експресирани в болковите проводни пътища в периферната нервна система и са локализирани в ноцицептори с малък и среден диаметър на задни коренчеви ганглии и тригеминалния ганглий (Hoeijmakers JGJ и съавт. 2012; Levinson SR и съавт. 2012; Coward K и съавт. 2000; Bucknill AT и съавт. 2012; Coward K и съавт. 2001). Nav1.7 играе важна роля при някои наследствени невропатии, характеризирани се с невропатна болка (Drenth JPH и съавт. 2007). Описани са нови мутации в *SCN9A* гена, кодиращ волтаж-зависим натриев канал Nav1.7 при пациенти, които са били с поставена диагноза идиопатична невропатия на тънки влакна (Faber CG и съавт. 2012). Описани са мутации в *SCN10A* и *SCN11A* гени, кодиращи Nav1.8 (Faber CG и съавт. 2012), Nav1.9 (Huang J и съавт. 2014), свързани с болка и променен праг на температурния усет. Изоформите на натриеви канали Nav1.7 и Nav1.8 са свръхекспресирани при придобитите болезнени невропатии, например след травма (England JD и съавт. 1996; Black JA и съавт. 2008).

#### **1.3.2. Първична еритромелалгия**

Първичната еритромелалгия е рядко автозомно доминантно заболяване, вследствие на мутации в *SCN9A* гена, локализиран в хромозома 2q (Tanaka BS и съавт. 2017; Yang Y и съавт. 2004; Han C и съавт. 2007; Harty TP и съавт. 2006; Michiels JJ и съавт. 2005; Choi J-S и съавт. 2006; Lampert A и съавт. 2006; Lee MJ и съавт. 2007; Zhang LL и съавт. 2007; Han C и съавт. 2006; Wu B и съавт. 2017; Drenth JP и съавт. 2001), кодиращ алфа

субединицата на Nav1.7 волтаж зависим натриев канал, експресиран в сетивните и симпатиковите нерви.

Клинично състоянието се характеризира с пристъпи на епизодична симетрична пареща болка по стъпалата, дисталните отдели на долните крайници и понякога ръцете. Пристъпите на болка са провокирани от топлина или физическо натоварване (Hisama FM и съавт. 1993) и се облекчават от студ (Low SA и съавт. 2017). Допълнителни клинични характеристики на заболяването са повишена кожна температура на засегнатите области, със зачервяване на крайниците (Drenth JPH и съавт. 2007; Cook-Norris RH и съавт. 2012). Болката може да се прояви през кърмаческия период (ранно начало), през второто десетилетие (Low SA и съавт. 2017; Estacion M и съавт. 2008) и при възрастни (късно начало) (Dib-Hajj SD и съавт. 2010; Han C и съавт. 2009). Терминът вторична еритромелалгия понякога се използва и за придобити състояния с подобен фенотип, при които терапията с противовъзпалителните средства повлиява симптомите (Drenth JPH и съавт. 2007; Van Genderen PJ и съавт. 1993). Наличието на оток, зачервяване, топлина и болка са резултат от вазодилатация и възпалителен отговор. Доказано е, че мутации в *Nav1.7* могат да предизвикат свръхвъзбудимост в сетивни нерви и инхибиция на симпатикови ганглии, което вероятно се дължи на активност на Nav1.8 канал (Rush AM и съавт. 2006). Еритромелалгията е свързана с дисфункция на тънките автономни нервни влакна, което допринася за клиничния фенотип (Anand P и съавт. 2017). Характеризира се с намалена интраепидермална плътност на нервните влакна при всички пациенти (Mantyh WG и съавт. 2017; Davis MDP и съавт. 2006). Кожната биопсия от засегнатата област показва редукция на броя на тънките нервни влакна (Lee MJ и съавт. 2007; Davis MDP и съавт. 2006) и диференцира вторичната еритромелалгия от васкулит (Drenth JP и съавт. 1996). Лечението на пациенти с първична еритромелалгия се провежда с инхибитори на натриеви канали напр. carbamazepin (Fischer TZ и съавт. 2009) или mexiletin (Choi J-S и съавт. 2009), въпреки че повечето пациенти не реагират значително на фармакотерапията.

### **1.3.3. Пароксизмалното болково разстройство Paroxysmal Extreme Pain Disorder (Familial Rectal Pain)**

Различен набор от мутации в *SCN9A* могат да предизвикат PERPD. Това е автозомно доминантно заболяване, което се характеризира с пристъпи на болка и автономна

дисфункция (Fertleman CR и съавт. 2006; Hayden R и съавт. 1959). Клиничната характеристика на RPPD включва внезапни пристъпи на мъчителна болка, която засяга ректума, гениталиите, лицето, торса и крайниците, заедно с признаци на автономна дисфункция като зачервяване на кожата и нарушение на зеничните реакции (Fertleman CR и съавт. 2006).

Пристъпите могат да бъдат предизвикани от прозяване, плач, студени напитки, кисели или пикантни храни, но се появяват и спонтанно (Drenth JPH и съавт. 2007). Началото обикновено е в неонаталния период и често е неправилно диагностицирано като епилепсия и особено в ранна детска възраст, като аноксичен пристъп (Fertleman CR и съавт. 2007). При пациенти с придобити или други идиопатични състояния, ректалната свръхчувствителност е свързана със сенсibiliзация и морфологични промени на сетивните влакна. В ректални биопсии от такива идиопатични случаи са описани увеличение на растежния нервен фактор (NGF), който действа като регулиращ фактор на образуване на нервните влакна и увеличение на експресията на Nav1.7 и TRPV1 (Yiangou Y и съавт. 2007; Chan CLH и съавт. 2003). Carbamazepin и Topiramate са показани за облекчаване на болката при някои пациенти с RPPD (Suter MR, 2015).

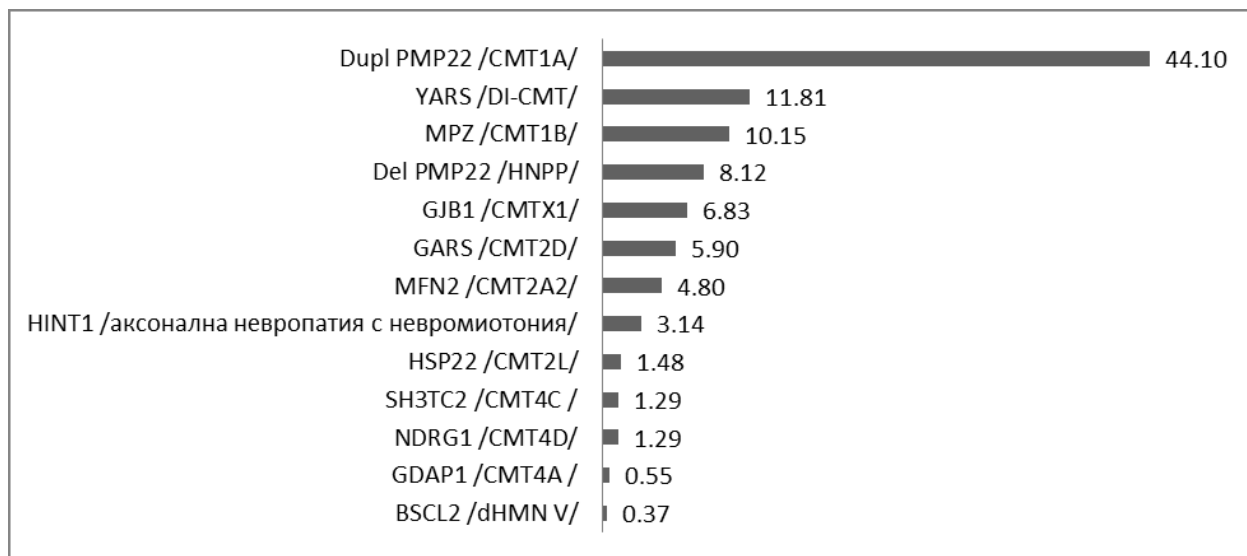
#### **1.3.4. Болест на Танжер**

Болестта на Танжер е рядко автозомно рецесивно заболяване, причинено от мутация в касетен транспортер, свързващ аденозин трифосфат 1 (*ABCA1*) ген, което води до намаляване на нивото на плазмения липопротеин с висока плътност (HDL), (Per H и съавт. 2015). Клиничните и патологичните му особености са свързани със съхранение на холестеролови естери в множество органи (Bracco G и съавт. 1988). Фенотипно се характеризира с периферна невропатия, хипохолестеролемия, хипертрофични сливици, лимфаденомегалия, спленомегалия и нодуларни кожни лезии (Hoffman HN и съавт. 1965). Периферна невропатия присъства при приблизително 50% от пациентите с Болест на Танжер, която обикновено се среща в детството или юношеството (Puntoni M и съавт. 2012). Характеризира се с рецидивираща моно- или полиневропатия, често с дисоциирана загуба на усещане за болка и температура. Електрофизиологично промените са разнородни, с признаци на демиелинизация и аксонна дегенерация (Zyss J и съавт. 2012).

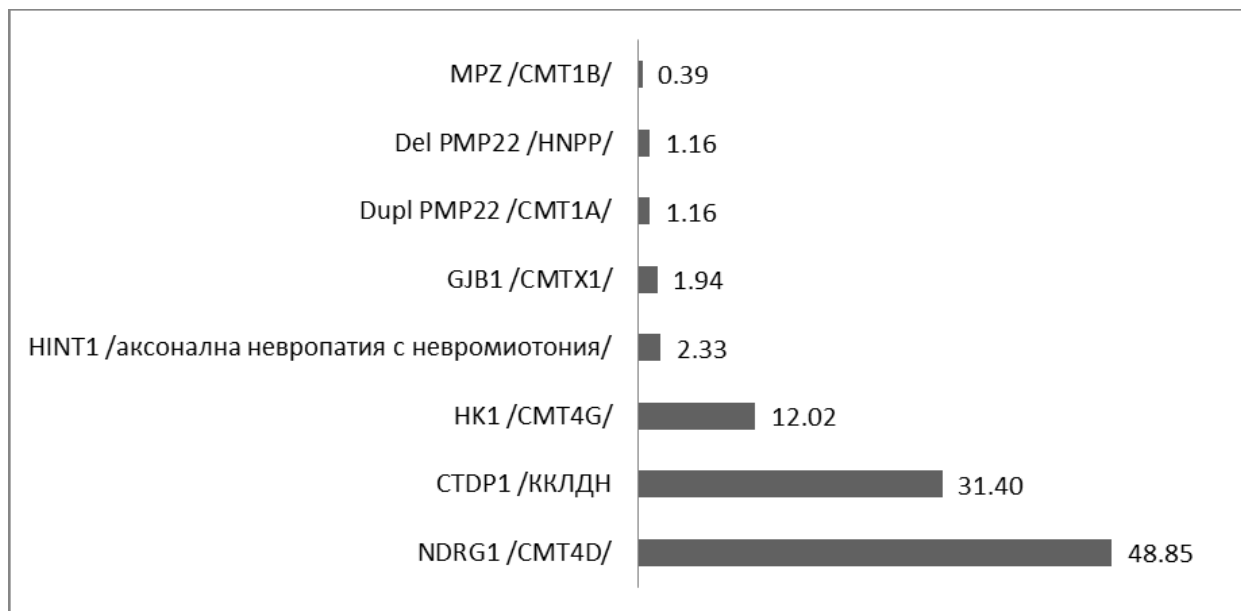
### 1.3.5. Наследствени моторни и сетивни полиневропатии (НМСН, болест на Шарко-Мари-Тут)

#### 1.3.5.1. Епидемиология

Болестта на Шарко-Мари-Тут (ШМТ) е най-често срещаното наследствено заболяване на периферните нерви с болестност в световен мащаб 1:2500 (Barreto и съавт. 2016). В България данни от 2005 г. показват болестност на НМСН 1/10 000 индивида, сред ромите в България – 3.75/10 000 индивида (Търнев И, Гергелчева В. 2005; Кастрева К. 2018). Досега са идентифицирани повече от 100 гена, различни мутации, които водят до една или друга форма на болестта на Шарко-Мари-Тут (Venquey T. и съавт. 2022).



Фигура 1. Процентно разпределение на различните генетични форми на НПН в българската етническа група (Кастрева К. Дисертационен труд- Изготвяне на база данни за фенотипизиране на наследствени неврологични заболявания. София; 2018)



**Фигура 2. Процентно разпределение на различните генетични форми на НПП в ромската етническа общност (Кастрева К. Дисертационен труд- Изготвяне на база данни за фенотипизиране на наследствени неврологични заболявания. София; 2018)**

### 1.3.5.2. История и класификация

Първото описание на перонеалната мускулна атрофия е направено едновременно от Charcot, Marie (1886) в Париж и Tooth (1886) в Лондон (Charcot JM, Marie P. 1886; Tooth NN. 1886). Заболяването обикновено започва в детска възраст, като резултат от денервационен процес, водещ до бавно прогресираща слабост и мускулна атрофия, засягащо първоначално стъпалата и краката и по-късно – ръцете. Отбелязани са: ранното засягане на перонеалните мускули, появата на деформитети на стъпалата и по-лекото засягане на сетивността, както и тенденцията да се засягат повече от един член в семейството. По отношение на патологичния процес, Charcot и Marie предполагат миелопатия, а Tooth – нарушение на функциите на периферния нерв. Скоро след оригиналното описание става ясно, че перонеалната мускулна атрофия или ШМТ е клинично хетерогенен синдром с отдиференциране на няколко форми като хипертрофичната невропатия или синдром на Дежерин-Сота (ДСС) и ШМТ с наличие на тремор на ръцете и атаксия на походката или синдром на Руси-Леви (Dejerine и Sottas, 1893; Roussy и Levy, 1926 – референции в Harding и Thomas, 1980).

ШМТ формите се класифицират в зависимост от начина на унаследяване и скоростите на провеждане по *p.medianus*: автозомно-доминантни (АД) демиелинизиращи невропатии - ШМТ1, автозомно-доминантни аксонни - ШМТ2, Х-свързани - ШМТХ и автозомно-рецесивни (АР) - ШМТ4 (Harding AE, Thomas PK. 1980). Тази класификация допълнително се усложнява, поради добавянето на различни букви и цифри, отговарящи на мутирания ген. За улеснение Mathis S. и съавтори предлагат класификация, базирана на типа унаследяване, описание на фенотипа и името на засегнатия ген (Mathis S и съавт. 2015).

В класификацията наследствените моторни и сетивни полиневропатии се разделят на:

- Демиелинизиращи: АД (AD-CMTde) и АР (AR-CMTde);
- Аксонни: АД (AD-CMTax) и АР (AR-CMTax);
- Интермедиерни: АД (AD-CMTin) и АР (AR-CMTin);
- При Х свързано унаследяване (XL-CMT);

Предлага се използването на името на гена в класификацията вместо традиционно използваните до сега букви. Например демиелинизираща невропатия с АД унаследяване с мутация в *MPZ* гена – AD-CMTde-MPZ (ШМТ1В). В съкращението би могло да се добавят “del” за делеция или „dup” за дупликация, там където е необходимо да се уточни видът на мутацията, например AD-CMTdePMP22del. В случая се допуска използването на старата аббревиатура HNPP – Наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане /hereditary neuropathy with liability to pressure/. Тази класификация борави с по-дълги аббревиатури, но тя ясно показва основните характеристики на полиневропатията (Mathis S и съавт. 2015). Напредъкът на молекулярно-генетичните изследвания налага изготвянето на нова класификация, ориентирана към генетичните дефекти, предложена от Magu и сътр. 2018 представена в таблица 3.

**Таблица 3. Генетична класификация и клинични особености на ШМТ**

Ген	Начин на унаследяване	Тип невропатия			Други Фенотипни характеристики	ОМІМ	Друго Наименование
		А к	Д е	М е			
Най-чести гени							
<i>GDAP</i>	AP	•			Пареза на гласните връзки	GDAP1- свързана наследствена моторна и сензорна невропатия	ШІМТ2К
	AP	•	•	•			ШІМТ4А ШІМТ2Н ШІМТ2К ШІМТ1А
	АД,AP	•				ОМІМ 60783	
<i>GJB</i>	Х- свързано	•			Жените в някои случаи са еднакво тежко засегнати като мъжете	СМТ невропатия Х тип1	ШІМТ1
<i>HINT1</i>	AP	•			Невромиотония	ОМІМ 601314	
<i>MFZ2</i>	АД,AP	•			Оптическа атрофия	СМТ Невропатия тип 2А	ШІМТ2А ШІМТ2І/2J
<i>MPZ</i>		•	•	•		ОМІМ 118200	ШІМТ1В ШІМТ2І/2J DІ-ШІМТD
<i>PMP22</i>			•			ОМІМ 601097	ШІМТ1А ШІМТ1Е
<i>SH3TC2</i>		•				СМТ невропатия тип 4С	ШІМТ4С
Други гени							
<i>AARS</i>	АД	•				ОМІМ 601065	ШІМТ2Н
<i>ABHD12</i>	AP		•		Глухота катаракти, пигментен ретинит	ОМІМ 613599	PHARC



<i>AIFM1</i>	Х-свързано	•			Глухота, когнитивен дефицит	OMIM 300169	ШМТХ4
<i>ARHGEF10</i>	АД		•			OMIM 608136	
<i>ATP1A1</i>	АД	•					
<i>ATP7A</i>	Х-свързано	•			Дистални отдели на долни крайници	АТР7А-свързани нарушения с медния транспорт, OMIM 300011	
<i>BAG3</i>	АД	•			Миофбрилерна миопатия, кардиомиопатия	OMIM 603883	
<i>BSCL2</i>		•			Дистални отдели на долни крайници, спастична парапареза	BSCL2-свързани неврологични заболявания/сейпинопатии	dHMN5A
<i>CNTNAP1</i>	АР	•	•		Артрогрипоза, левкодистрофия	OMIM 602346	
<i>COA7</i>	АР	•				Higuchi et al (2018)	
<i>DCTN1</i>					Дистални отдели на долни крайници	OMIM 601143	dHMN7B
<i>DCTN2</i>	АД	•			Парез на гласните връзки	OMIM 607376	
<i>DGAT2</i>	АД	•				OMIM 606983	
<i>DHTKD1</i>	АД	•				OMIM 614984	ШМТ2Q
<i>DNAJB2</i>	АР	•			Дистална моторна невропатия	Frasquet et al. (2016), Lupo et al. (2016)	DSMA5
<i>DNMT1</i>	АД	•			Глухота, деменция	DNMT1-свързана деменция, глухота и сетивна невропатия	DMNT1
<i>DNM2</i>	АД			•		DNM2-свързана интермедиерна СМТ невропатия	ШМТ2М DI-ШМТВ
<i>DRP2</i>	Х-свързано			•	Аутизъм	OMIM 300052	
<i>DYNC1H1</i>	АД	•			СМА	OMIM 600112	ШМТ2O
<i>EGR2</i>	АД		•			OMIM 129010	ШМТ1D

	AP		•				ШМТ1Е
<i>FGD4</i>	AP		•			СМТ невропатия тип 4H	ШМТ4H
<i>FIG4</i>	AP		•			СМТ невропатия тип 4J	ШМТ4J
<i>GARS</i>	АД	•			Начало в ръцете	GARS- свързана аксонна невропатия	ШМТ2D dHMN5A
<i>GNB4</i>	АД			•		OMIM 610863	DI-ШМТF
<i>HARS</i>	АД	•	•			OMIM 142810	ШМТ2W
<i>HSPB1</i>	АД	•				OMIM 602195	ШМТ2F dHMN2B
<i>HSPB3</i>	АД					OMIM 604624	dHMN2C
<i>HSPB8</i>	АД	•			Начало в късна възраст	OMIM 608014	ШМТ2L dHMN2A
<i>IGHMBP2</i>	AP	•				OMIM 600502	ШМТ2S DSMA1
<i>INF2</i>	АД			•	Глумерулосклеро- за	OMIM 610982	
<i>KIF1B</i>	АД	•				OMIM 605955	ШМТ2A1
<i>KIF5A</i>	АД	•			Спастицитет	OMIM 602821	
<i>LITAF</i>	АД		•			OMIM 603795	ШМТ1C
<i>LMNA</i>	AP	•				OMIM 150330	ШМТ2B1
<i>LRSAM1</i>	АД	•				OMIM 610933	ШМТ2G
	AP						SMT2P
<i>MARS</i>	АД	•				OMIM 156560	ШМТ2U
<i>MCM3AP</i>	AP	•	•		Начало в детска възраст	OMIM 603294	
<i>MED25</i>	AP	•				OMIM 610197	ШМТ2B2
<i>MME</i>	AP	•				OMIM 120520	ШМТ2T
	АД						
<i>MORC2</i>	АД	•				OMIM 616661	ШМТ2Z
<i>MPV17</i>	AP	•			Нефропатия	OMIM 137960	
<i>MPZ</i>	АД	•	•	•		OMIM 118200	ШМТ1B ШМТ2I/J DI-ШМТD
<i>MTMR2</i>	AP		•		Пареза на гласни вързки	OMIM 603557	ШМТ4B1
<i>NAGLU</i>	АД	•				OMIM 609701	ШМТ2V
<i>NDRG1</i>	AP		•			OMIM 605262	ШМТ4D
<i>NEFH</i>	АД	•				OMIM 162230	ШМТ1F/2E
<i>NEFL</i>	АД,AP	•	•			СМТ Невропатия тип 2E/2F	
<i>PDK3</i>	Х- свързано	•				OMIM 300906	ШМТХ6
<i>PLEKHG5</i>	AP			•	Преобладаващо Дистално	OMIM 611101	DSMA4

				Засягане		
<i>PRPS1</i>	X-свързано			Ретинопатия, глухота	ШМТ невропатия X тип 5	ШМТХ5
<i>PRX</i>	АР	•			ОМІМ 605725	ШМТ4F
<i>PTRH2</i>	АР			Намаление на слуха	ОМІМ 608625	
<i>RAB7A</i>	АД	•		Изразено Сетивно нарушение	ОМІМ 602298	ШМТ2В
<i>SBF1</i>	АР	•			ОМІМ 603560	ШМТ4В3
<i>SBF2</i>	АР		•		ОМІМ 607697	ШМТ4В2
<i>SCO2</i>	АР	•		Моторна невропатия		
<i>SETX</i>	АД			Дистални отдели на долни крайници	ОМІМ 608465	FALS
<i>SIGMAR1</i>	АР	•		Моторна невропатия	ОМІМ 601978	
<i>SGPL1</i>	АР	•		Рекурентни полиневропатии	ОМІМ 603729	
<i>SPG11</i>	АР	•		Спастицитет, когнитивен упадък	ОМІМ 610844	ШМТ2Х ALS5
<i>SPTLC1</i>	АД	•			ОМІМ 605712	HSAN1A
<i>TRIM2</i>	АР	•		Пареза на гласните връзки	ОМІМ 614141	ШМТ2R
<i>TRPV4</i>	АД	•		Пареза на гласните връзки, скелетни дисплазии	TRPV4-свързани заболявания	ШМТ2С
<i>VCP</i>	АД	•		Миопатия с телца на включване	Миопатия с телца на включване с болест на Paget на костите и/или фронтотемпорална деменция	ШМТ2У
<i>WARS</i>	АД	•		Моторна невропатия	ОМІМ 191050	dHMN9
<i>YARS</i>	АД		•		ОМІМ 603623	DI-ШМТС
Неизвестен	X-свързано		•	Бърза прогресия тежка слабост в ръцете	ОМІМ 302802	ШМТХ3

#### **1.3.5.2.1. ШМТ тип I.**

ШМТ (тип 1) е най-честата наследствена периферна невропатия и представлява генетично хетерогенно заболяване. Унаследяването най-често е АД и по-рядко Х-доминантно или АР. Молекулярно-генетичните изследвания установяват, че тези генетични форми представляват отделни нозологични единици, причинени от мутации в различни гени. Най-общо НМСН тип 1 се характеризира със забавена скорост на провеждане по моторните (под 38 m/s по n. medianus) и сензорните влакна и признаци на демиелинизация на невралната биопсия.

##### **1.3.5.2.1.1. Автозомни-доминантни демиелинизиращи ШМТ**

Клиничната картина е идентична с класическия фенотип. Началото на оплакванията е обикновено между 5 и 25-годишна възраст. Основните характеристики са дистална слабост с начало в перонеалната мускулатура и евентуално в други дистални мускули на краката и ръцете. Сухожилните рефлексии обикновено са отслабени или липсват. Често още в началото на заболяването е налице деформация на стъпалата по типа *pes cavus*. Понякога се палпират подкожно удебелени периферни нерви. Сетивните нарушения, най-често хипестезия, са дискретни и могат да останат неразпознати при рутинното неврологично изследване. Степента на тежест е относително лека и пациентите запазват самостоятелната си походка дори и в късна възраст (Търнев И, Гергелчева В 2005).

##### **1.3.5.2.1.1.1. ШМТ форми при мутации в *PMP 22* гена**

*PMP22* протеина представлява 22 kDa-мембранен гликопротеин, съставен от 160 аминокиселини и има четири трансмембранни домена, две извънклетъчни бримки, една вътреклетъчна бримка и цитоплазмени N- и C- краища (D'Urso D, Muller HW, 1997). *PMP22* гена обхваща приблизително 40 kb и съдържа четири кодиращи екзона (екзони 2

до 5) и два 5'- нетранслирани екзона, всеки от който се предшества от тъканно-специфичен (неврален и ненеурален) промотер (екзони 1A и 1B) (Suter и съавт. 1994).

PMP22 съставлява 2% до 5% от общото протеиново съдържание на компактния миелин на всички миелинизирани влакна в периферната нервна система и се произвежда предимно от Швановите клетки. PMP22 се смята, че допринася за формирането и поддържането на миелина. Придава му се и роля в клетъчния растеж и диференциация (Hanemann и Muller, 1998).

#### **1.3.5.2.1.1.1. ШМТ 1А с дупликация на *PMP22* гена**

Представлява 60%-70% от всички ШМТ (Jessen KR, Mirsky R., 2016; Timmerman V. и съавт. 2014). Причинява се от дупликация на 1,4 (Mb) в район 17p11.2, която води до свръхекспресия на PMP22 ген поради неравномерно кръстосване по време на мейоза. (Jerath NU, Shy ME. 2015; Sereda MW, Nave K-A., 2006). Възрастта на начало на заболяването е най-често в първо десетилетие – в 50-75% от случаите (Търнев И, Гергелчева В. 2005). Характеризира се с класически фенотип по отношение на неврологичното засягане. Налице са дистална мускулна слабост, по-изразена в долните крайници, сухожилно хипо- и арефлексия, деформитети на стъпалата по типа пес кавус и леки сетивни нарушения, засягащи всички модалности (Търнев И, Гергелчева В. 2005). При част от пациентите се установява постурален тремор на горни крайници по типа на Руси-Леви синдром (Thomas и съавт. 1997). В протичането на заболяването се установяват широки интер- и интрафамилни вариации от тежко засягане до асимптомно протичане на една и съща възраст. Предполага се, че клиничните вариации се дължат на допълнителни генетични фактори, свързани с експресията на PMP22 гена, както и на други ендогенни (гени модификатори) и фактори на средата. Електрофизиологичната пенетрантност на PMP22 дупликацията е 100% дори и в ранно детство и при асимптоматични индивиди и е независима от възрастта на изследване. Заболяването е свързано с лека до умерено тежка инвалидизация и бавно прогресиращ ход (Търнев И, Гергелчева В. 2005).

#### **1.3.5.2.1.1.1.2.        Наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП).**

Възниква в резултат на унаследяване на 1.5 Мб делеция, включваща *PMP22* гена (Chance и съавт. 1993). Наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (томакулозна невропатия) е АД заболяване, характеризиращо се с различно локализирани преходни и рекурентни парези на периферни нерви или сетивни нарушения без болки, често провокирани от леки травми или компресия (Dubourg O. и съавт. 2000). Най-често се засягат *n.peroneus*, *n. ulnaris*, *pl. brachialis*, но също и *n. medianus*, *n. radialis*. Други периферни нерви, включително и черепномозъчни, се засягат по изключение при това заболяване (Dubourg и съавт. 2000). Възрастта на начало на заболяването варира широко – от раждането до 7-мо десетилетие, но най-често е във 2-ро и 3-то десетилетие. Обикновено началото е остро, но може да бъде и хронично прогресиращо. В повечето случаи пациентите се възстановяват за дни или седмици, но често се наблюдават рецидиви, а слабостта може да се задържи и за дълъг период. Някои пациенти имат признаци на симетрична дистална полиневропатия, без остри парези, почти неразличима от класическата ШМТ (Gouider и съавт. 1995).

#### **1.3.5.2.1.1.1.3.        ШМТ 1А с точкова мутация *Cys42Tyr* в *PMP22* гена**

Новоидентифицирана мутация в *PMP22* гена при българска фамилия. Характеризира се с типичен ШМТ 1 фенотип. За разлика от пациентите с *PMP22* дупликация възрастта на начало е по-късна – най-често в 3-то и 4-то десетилетие, въпреки че и при двете мутации тя може да бъде силно вариабилна и разликата е статистически незначима –  $20.3 \pm 15.8$  г. (средна възраст  $\pm$  стандартно отклонение) при *PMP22* дупликация спрямо  $32.4 \pm 15.8$  г. при *Cys42Tyr*;  $p=0.12$  (Търнев И, Гергелчева В. 2005).

#### **1.3.5.2.1.1.2.        ШМТ 1В**

През 1982 год., дълго време преди да бъде възможно детайлното генетично картиране, е установена скаченост с *Duffy* кръвногрупов антигенен локус върху хромозома 1q22-q23 при голяма фамилия с ШМТ 1В (Bird и съавт. 1982). През 1993 год. се идентифицират болестотворните мутации в *MPZ* гена при ШМТ 1В фамилии (Hayasaka и съавт. 1993). В последствие става ясно, че *MPZ* мутации могат да водят до различни видове фенотип. *MPZ* е най-разпространеният протеин в миелиновата обвивка на периферната нервна система, отговорен за 50-60% от общото протеиново съдържание (Lemke и съавт. 1988). Той се състои от 219 аминокиселини и е член на имуноглобулиновото суперсемејство. Той притежава един имуноглобулин-подобен извънклетъчен домен, един трансмембранен и един цитоплазмен домен. *MPZ* генът е дълъг приблизително 7 kb (Hayasaka и съавт. 1993) и се състои от шест кодиращи екзона, отговарящи на функционални домени. Идентифицирани са повече от 200 различни болестни мутации в *MPZ* (Timmerman V и съавт. 2014), които водят до широкия спектър от фенотипове ШМТ1, ШМТ2 междинен тип, ДСС, КХ.

НСМН 1В е втората най-честа форма на автозомно-доминантна наследствена демиелинизираща невропатия. Фенотипът обикновено е по-тежък от ШМТ 1А. Възрастта на начало на заболяването най-често е в първо десетилетие. Установява се дистална мускулна слабост и атрофия, често засягащи и проксималните мускули на крайниците. Някои ШМТ 1В фамилии показват интрафамилни вариации в клиничното протичане. Скорост на провеждане по n.medianus при ШМТ 1В пациенти са значително снижени – обикновено под 20 m/s (Bird TD. и съавт. 1999). Фенотипът при два вида мутации в *MPZ* е установено, че може частично да се повлиява от стероидна терапия (Donaghy M. и съавт. 2000; Watanabe M. и съавт. 2002). СП по сетивните и двигателни влакна са вариабилни, налице са епизоди на по-значително влошаване, което поставя в диференциално диагностичен план и хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия. Повлияването от кортикостероидно лечение е частично и временно. Друга интересна фенотипна проява на някои *MPZ* мутации са зеничните нарушения и засягането на слуха. Подобни прояви са наблюдавани при ШМТ 2 фенотип (Seeman P. и съавт. 2004), ШМТ 1 фенотип (Leal и съавт. 2003; Start A. и съавт. 2003) и междинен ШМТ1/ШМТ2 фенотип (De Jonghe P. и съавт. 1999). Thr124Met мутацията се съобщава при фамилии с различна етническа принадлежност и води до специфичен фенотип (De Jonghe P. и съавт. 1999;

Charon F. и съавт. 1999; Senderek J. и съавт. 2000; Hanemann и съавт. 2001). Възрастта на начало е обикновено в 4-то и 5-то десетилетие. Установяват се дистални двигателни и значителни сетивни нарушения. Зенични нарушения се съобщават при следните мутации в MPZ гена – Thr124Met, Thr95Met, Glu97Val, Tyr154stop-хомозиготи) (Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database) (Seeman и сътр., 2004; Leal и сътр., 2003; Starr и сътр., 2003 De Jonghe P. и сътр., 1999). Те се състоят в Argyll-Robertson зеници или тонични зеници (Чернинкова-Гопина, С. 2008). При мутацията Thr124Met, СП са в междинния диапазон (De Jonghe P. и сътр., 1999). При някои от пациентите се установява тежка загуба на слуха и Argyll-Robertson зенични нарушения. Погрешносмислените мутации с.242A>T (His81Leu) показва късно начало и бързо прогресиращ ШМТ2 фенотип, с.419C>G (Ser140Cys) сравнително късно начало и бавно прогресиращ ШМТ1 фенотип (Liu L И съавт 2013). Наскоро е открита мутация 362A>G (chr1: 161276584, p.D121G), водеща до демиелинизираща ШМТ1В с вестибуларна дисфункция (двустранна увреда на полуокръжните канали) при нормален слух (Akdal G и съавт. 2021).

#### **1.3.5.2.1.1.3. ШМТ 1С**

Мутации в липополизахарид-индуциран тумор некротичен фактор– алфа фактор LITAF/SIMPLE гена върху 16p13 (Street VA. и съавт. 2003). SIMPLE е протеин от 161 аминокиселини, имащ С-терминален трансмембранен домен. Патогенните мутации са групирани около този домейн (Bennett и съавт. 2004) и нарушават неговото вмъкване в ендозомалната мембрана, което води до натрупване на цитозолни агрегати в Шванови клетки (Lee SM. и съавт. 2011). Нарушените протеазомни и автофагични пътища могат да бъдат свързани с патогенезата на тази демиелинизираща ШМТ (Lee SM. и съавт. 2012). Пациентите показват типичен ШМТ фенотип и със СП между 16 и 25 m/s.

#### **1.3.5.2.1.1.4. ШМТ 1D**

Обозначава фамилии, свързани с мутации в ген за ранния растежен отговор 2 (EGR2) върху 10q21. Мутации в EGR2 гена е установено, че могат да водят и до ДСС и КХ.



#### **1.3.5.2.1.1.5. ШМТ 1E**

Възника в резултат на три специфични мутации в *PMP22* гена, водещи до ШМТ в съчетание със сензонеурална глухота (Kovach MJ. и съавт. 1999; Voerkoel CF. и съавт. 2002; Sambuughin N. и съавт. 2003).

#### **1.3.5.2.1.1.6. ШМТ 1F**

Свързвана с missense мутации в гена за леката верига на неврофиламентния протеин – NEFL. Характеризира се с ранно начало и тежък ШМТ1 фенотип. Електрофизиологичното изследване показва умерено до силно намалени скорости на провеждане по n. medianus ( $13\pm 38$  m/s) (Jordanova A. и съавт. 2003).

Докладвани са случаи на missense мутации във *FBLN5* гена при пациенти със ШМТ1 фенотип, характеризираща се с демиелинизираща сензомоторна полиневропатия, по-късно начало около 2-3-то десетилетие, по-изразено сензорно нарушение, болезнени усещания в горни крайници и лек двигателен дефицит. Скоростта на провеждане по n. medianus е 31 m/s (Safka Brozkova D. и съавт 2013).

#### **1.3.5.2.1.1.7. Дежерин-Сота синдром (ШМТ 3) ДСС**

С този термин все още се обозначават редки случаи на хипо-демиелинизираща невропатия с ранно начало. Основните диагностични критерии за ДСС се основават на тежестта на засягане:

- начало до 2 годишна възраст, със забавено прохождение;
- тежък моторен и сетивен дефицит, с изразени скелетни деформитети, често се засягат проксималните мускули, налице е сензорна атаксия и сколиоза;
- много ниски СП, средна скорост на проводимост на двигателния нерв, MNCV, от 12 m/s или по-малко (Gabreels-Festen A. 2002; Ouvrier и съавт. 1987; Yiu, E. M., и Ryan, M. M. 2012);
- данни за тежка хипо-демиелинизация на неврална биопсия, с “луковици”, състоящи се от редупликация на базалната ламина (Dyck PJ. и съавт. 1993; Harding AE. 1995; Ouvrier RA. и съавт. 1987).

Първоначално се е смятало, че унаследяването при ДСС е по AP тип, но почти всички новодиагностицирани мутации са *de novo*, в хетерозиготна форма. До сега съобщените мутации засягат гени, които по-често водят до ШМТ 1 – *PMP22*, *MPZ*, *EGR2* (Ionasescu VV. и съавт. 1995; De Jonghe P. и съавт. 1997; Harding AE. 1995; Timmerman V. и съавт. 1999). Поради това, много автори смятат, че ШМТ 1 и ДСС са варианти на различна тежест на едно и също заболяване, причинено от мутации в едни и същи гени. Съобщени са и хомозиготни мутации в *PMP22* гена (Parman Y. и съавт. 1999), в *MPZ* гена (Warner LE. и съавт. 1996), *PRX* гена (Voerkoel CF. и съавт. 2001) и *GDAP1* гена (Nelis E. и сътр., 2002), водещи до ДСС. Все още има и значителен брой ДСС повече от 50 % от случаите, при които не е открита мутация (Baets J. и съавт. 2011). Ултразвукът на периферните нерви с висока разделителна способност позволява бързо, неинвазивно изобразяване на периферни нерви (Goedee H.S. и съавт. 2013). Публикувани са няколко специализирани ултразвукови изследвания на периферни нерви при деца. Yiu EM. и съавт. 2015 установяват дву- до трикратно увеличение на площта на напречното сечение на нервите (CSA) при деца със СМТ1А в сравнение с контролите.

#### **1.3.5.2.1.1.8. Конгенитална хипомиелинизираща невропатия**

Конгениталната хипомиелинизация (КХ) е не добре дефинирано и изключително рядко заболяване, преливащо се в ДСС (Dyck PJ. и съавт.1993; Guzzetta F. и съавт. 1982; Warner LE. и съавт. 1996). Характерни клинични прояви са начало преди или по време на раждането с хипотония, арефлексия, понякога артрогрипоза, и тежка слабост, която може да доведе до ранна смърт. СП са много ниски. Периферните нервни влакна не съдържат компактен миелин и не се наблюдава активно разрушаване на миелина, като тези белези го диференцират от ДСС, при който се наблюдава демиелинизация/ремиелинизация и множество “луковици”. Смята се, че КХ се дължи на вродено нарушение на образуването на миелина. В някои от случаите са съобщени хетерозиготни мутации в *PMP22* и *MPZ* гените и хомозиготна и двойно хетерозиготна мутации в *EGR2* гена (Warner LE. и съавт. 1996; Warner LE. и съавт., 1998). Идентифицирана е нова хомозиготна погрешносмислена мутация (p.Arg388Pro) в *CNTNAP1* гена, свързана с КХН фенотип (Mehta P. И съавт. 2017).

#### 1.3.5.2.1.1.9. X- свързани ШМТ

Втората най-често срещана форма на ШМТ1 е с честота от 7% до 15% сред всички пациенти с ШМТ (Yiu EM. и съавт. 2011; Kennerson ML. и съавт. 2013; Wang Y. и съавт. 2016; Scherer SS. и съавт. 1995). ШМТХ може да се класифицира в 6 подтипа:

- ШМТХ1 (ОМIM 302800);
- ШМТХ2 (ОМIM 302801);
- ШМТХ3 (ОМIM 302802);
- ШМТХ4 (синдром на Cowchock; ОМIM 310490);
- ШМТХ5 (ОМIM 311070);
- ШМТХ6 (ОМIM 300905);

За разлика от ШМТХ1, всички други форми на ШМТХ са сравнително редки. ШМТХ1 и ШМТХ6 са с X-доминантен тип, а останалите 4 с рецесивен тип на унаследяване (Taylor R. и съавт. 2003). Повече от 400 различни мутации в *Cx32* гена причиняват ШМТХ1 (Scherer SS. и съавт. 2012). Клинично мъжете с ШМТ Х1 са значително по-тежко засегнати, отколкото жените с ШМТ Х1 или пациентите с ШМТ 1А (Nicholson G. и Nash J. 1993; Rozeau MP. и съавт. 1987). Те са с по-изразена мускулна слабост и атрофия, но често имат запазени коленни рефлексии. Началото на оплакванията се установява в първото или второто десетилетие, като е по-ранно при мъжете с ШМТ Х1, отколкото при жени с ШМТ Х1 и е по-късно, отколкото при мъже с ШМТ 1А. СП за двигателните влакна на периферните нерви варират между 25 и 40 m/s при засегнатите мъже, докато при хетерозиготните жени имат стойности между 25 и 50 m/s. Средната СП по моторните влакна на *n. medianus* при ШМТ Х1 - засегнати мъже и жени е по-висока, отколкото при ШМТ 1А пациенти - приблизително 10 m/s по-висока при мъжете и 20 m/s по-висока при жените (Търнев И., Гергелчева В. 2005).

#### 1.3.5.2.1.1.9.1. ШМТХ1 при мутации в *Cx32* гена

Конексин 32 е 32-kD *gap-junction* протеин (GJB), състоящ се от 283 аминокиселини, първоначално изолиран от черен дроб. Той се експресира в бъбреци, черва, белия дроб, слезката, стомаха, тестисите и мозъка, а също така и в периферните нерви (Bergoffen J. и

съавт. 1993). Въпреки, че Сх 32 е налице и в други тъкани, проявите на ШМТ Х1 са ограничени в периферните нерви. Това може да означава, че други конексини могат да заместят функцията на Сх 32 навсякъде другаде, но не и в периферните нерви. Сх 32 е локализиран във възлите на Ранвие и в Шмидт-Лантермановите прекъсвания в периферния нерв (Bruzzone R. и съавт. 1996; Bone LI. и съавт. 1997). Заболяването се дължи на различни мутации, възникнали в конексин 32 гена (Сх 32), намиращ се върху Хq13.1 (Bergoffen J. и съавт. 1993).

Установени са мутации, засягащи всеки един от домените на Сх 32 протеина, както и промотора и нетранслирания район, а така също и делеция на целия ген (Nelis E. и съавт. 1999; Ionasescu V. и съавт. 1996; Ainsworth PJ. и съавт. 1998). Всички мутации вероятно причиняват загуба на функция (Shy ME. и съавт. 2007). Докладвани са случаи на прояви от страна на централна нервна система при мутации в Сх32 гена, тъй като генът се експресира не само в Швановите клетки, но също и в олигодендроцитите (Taylor R. и съавт. 2003). Hanemann CO. и съавт. (2003) съобщават за фамилия ШМТ и която и тримата членове на фамилията, освен класическите симптоми на ШМТ Х, изявяват и транзиторни симптоми от централната нервна система, кореспондиращи с транзиторни и обратими мозъчни лезии. При ШМТ Х са описани забавени централни компоненти на слуховите евокирани потенциали или дори глухота (Bahr M. и съавт. 1999; Nicholson G. и Corbett A. 1996; Stojkovic T. и съавт. 1999). Освен типичния ШМТХ1 фенотип в допълнение са описани дизартрия, дисфагия, хемипареза, квадрипареза, атаксия, увреда на краниални нерви, афазия, диплопия, световъртеж, диспнея, пристъпи подобни на дисеминиран енцефаломиеелит (Taylor R. и съавт. 2003). Патологичният механизъм, чрез който мутациите в Сх32 гена предизвикват дисфункция на ЦНС, не са много ясни, но е може да се дължи на намален брой на функциониращи междинни връзки между олигодендроцити и астроцити, водещо до аномалии в способността на тези клетки да регулират междуклетъчният флуиден обмен на йони и малки молекули (Клеора КА. и съавт. 2012). Някои автори са предположили, че преходните прояви на централната нервна система при ШМТХ могат да бъдат причинени от обратимо увреждане на аксона в бяло мозъчно вещество, в резултат на експресията на мутантен конексин 32 в олигодендроцитите (Sato K. и съавт. 2012).

#### **1.3.5.2.1.2. Автозми-рецесивни демиелинизиращи ШМТ (СМТ4)**

Автозомно-рецесивните демиелинизиращи полиневропатии са редки, патологично и генетично хетерогенни заболявания, обозначаващи се като ШМТ 4. В страните с по-голямо разпространение на инбридинг, автозомно рецесивно унаследяване е налице в 30%–50% от всички случаи на ШМТ (Dubourg O. и съвт. 2006). Засегнатите индивиди показват типичен ШМТ фенотип с дистална мускулна слабост и атрофия, сетивни нарушения и често – костно-скелетни деформитети. При всяка една от формите се установяват характерни невропатологични и клинични прояви и често – специфично етническо разпределение. Harding AE. и Thomas PK. (1980) установяват, че пациентите с АР ШМТ4 са обикновено по-тежко засегнати, с по-изразена слабост, атаксия и сколиоза и по-ниски СП от пациентите с по-честата АД ШМТ 1.

##### **1.3.5.2.1.2.1. ШМТ4G (НМСН тип Русе)**

По време на клинично-епидемиологично изследване на наследствените неврологични заболявания сред ромите в България Търнев И. и Л. Калайджиева (1997-1998) идентифицират АР НМСН с по-късно начало и относително по-доброкачествен ход в сравнение с НМСН тип Лом и Синдрома на конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия (ККЛДН) (Търнев И., Докторска дисертация 2000). В едно и също голямо родословие са идентифицирани пациенти с НМСН тип Лом и пациенти с невропатия, непоказващи скаченост с локустът върху 8q24 (Rogers T. и съвт., 2000). Заболяването е наречено НМСН тип Русе, свързано с промяна на G>C в алтернативен нетранслиран екзон (AltT2) в НК1 гена (Hantke J. и съвт. 2009) на името на града с най-много засегнати индивиди. През 2000 год. заболяването се картира върху малък интервал от хромозома 10q23.2, теломерно от *EGR2* гена (Rogers T. и съвт. 2000). В последствие се идентифицират пациенти със същото заболяване от Румъния, Испания и Франция (Thomas PK. и съвт. 2001; Colomer J. и съвт. 2001; Hantke J. и съвт., 2003). НМСН тип Русе в България се установява изключително сред ромската подгрупа на калдерашите; предполага се, че мутацията е възникнала след разселването на ромите из Европа (Търнев И., Докторска дисертация 2000).

## Фенотипна характеристика

Възрастта на начало на оплакванията от слабост в долни крайници варира между 7 и 16 год., а в горни крайници – между 10 и 43 години. Дисталната мускулна хипотрофия и слабост в долни крайници са изразени както в предната, така и в задната група мускули на подбедриците и стъпалата. Налице са деформитети на стъпалата по типа *pes cavus* и пръсти-чукче, при повечето са налице и флекссионни контрактури на пръстите на ръцете. Сколиоза и удебеления на периферните нерви не са установени. В горните крайници се засягат малките мускули на ръцете, флексорите и екстензорите в предмишниците. Налице е пълна сухожилна арефлексия. До 4-то – 5-то десетилетие болните са силно инвалидизирани. При НМСН тип Русе липсват оплаквания от нарушение на слуха. Електрофизиологично при НМСН тип Русе са установени умерено снижени скорости на провеждане ( $32.0 \pm 6.8$  m/s за медианния нерв с нормални или леко удължени ДЛВ) (Търнев И, Гергелчева В. 2005). Невропатологичните промени при НМСНР показват загуба на големи миелинизирани влакна, намалена плътност на миелиновата обвивка релативно на диаметъра на аксона, липса на активна демиелинизация/ремиелинизация и липса на хипертрофични промени (Търнев И., 2000; Thomas PK и съавт. 2001; Colomer J. и съавт. 2001).

### 1.3.5.2.1.2.2. ШМТ4D тип Лом

Това е автозомна рецесивна демиелинизираща полиневропатия. Въпреки че първоначално е описано изключително сред пациенти от ромски произход вел. мутация p.R148X с ефект на прародителя (Kalaydjieva L. и съавт. 1996; Merlini L. и съавт. 1998; Butinar D. и съавт. 1999 г; Kalaydjieva L. и съавт. 2000; Colomer J. и съавт. 2000; Chandler D. съавт. 2000; Parman Y. съавт. 2004; Echaniz-Laguna и съавт. 2007; Dacković J. и съавт. 2008; Gabrikova D. и съавт. 2013; Ricard E. и съавт. 2013; Luigetti M. и съавт. 2014), към днешна дата броят на мутациите в *NDRG1* гена се увеличава, което доказва, че заболяването може да бъде идентифицирано при пациенти с различен произход (с.739delC (p.His247Thrfs\*74), (Piscosquito G. и съавт. 2017), с. 538-1G>A (Hunter M. и съавт. 2003), с.437T>C (p.Leu146Pro), с.701G>A (p.Arg234Gln), (Li LX. и съавт. 2017); с.675C > T, (Chen B. и съавт. 2018), дублиране на екзони 6-8 (Okamoto Y. и съавт. 2014). Най-честата мутация е C→T транзиция в екзон 7 и кДНК (ДНК копие) нуклеотидна позиция 442 на

*NDRG1* гена (Kalaydjieva L. и съавт. 2000; Hunter M. и съавт. 2003) върху 8q хромозома в хомозиготно състояние. *NDRG1* (OMIM 605262) е вътреклетъчен протеин, състоящ се от 394 аминокиселини и висока консервираност в еволюцията (Kalaydjieva L. и съавт. 2000; Okuda T. и съавт. 2004). Експресията на *NDRG1* протеина се индуцира от диференциращи или стресови стимули. *NDRG1* се смята, че играе роля в ограничаването на растежа и в клетъчната диференциация най-вероятно като сигнален протеин, преминаващ между цитоплазмата и ядрото. Kalaydjieva L. и съавт. (2000) установяват, че експресията му в периферната нервна система е особено висока в Швановата клетка. Предполага се, че *NDRG1* вероятно играе роля в сигнализиране на Швановата клетка, необходимо за оцеляването на аксона. Okuda T. и съавт. (2004) установяват, че *NDRG1* се експресира много повече в цитоплазмата на Швановата клетка отколкото в миелиновите обвивки. Подобна експресия е уникална в сравнение с други ШМТ-свързани протеини като *PMP22*, *MPZ* и *PRX*, които се локализируют в мембраната на Швановите клетки и се смята, че играят роля в образуването и/или стабилизирането на миелиновите обвивки.

Изследвания върху възрастта на мутацията показват, че тя е една от най-старите в ромската общност и датира от преди 800-900 години заедно с другата най-стара хомозиготна мутация – 1267delG в гена за  $\epsilon$ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор, водеща до конгенитален миастенен синдром. За разлика от 1267delG мутацията, при която се установява носителство сред всички ромски групи, Arg148stop мутацията е най-честа сред Влашката група роми, като носителството сред Ломската субгрупа на рещетарите достига 16% (Morag B. и съавт. 2004). Подобни изследвания върху честотата на носителство на мутации, водещи до тежки инвалидизиращи заболявания имат практическо отношение към целевата здравна профилактика сред засегнатите групи. ШМТ4D тип Лом се оказва най-честата AP невропатия сред ромската общност (Търнев И. 2000; Kalaydjieva L. и съавт. 2001). Докладвани в ромски семейства в България (Guergueltcheva V. и съавт. 2006; Hunter M. и съавт. 2003; Kalaydjieva L. и съавт. 1998; Kalaydjieva L. и съавт. 2000), Словения (Butinar D. и съавт. 1999), Италия (Merlini L. И съавт. 2000), Франция (Hunter M. и съавт. 2003), Унгария (Szabó A. и съавт. 2007), Сърбия (Dasković J. и съавт. 2008) и Испания (Sevilla T. и съавт. 2013). Има случаи за семейство с тази мутация в които ромският произход не е потвърден (Echaniz-Laguna A. и съавт. 2007).

## **Фенотипна характеристика на ШМТ4D тип Лом с Arg148stop хомозиготна мутация в NDRG1 гена.**

Заболяването е идентифицирано през 70-те години от М. Абаджиев и Ив. Георгиев сред ромската общност в град Лом (Абаджиев М. и съавт. 1977). Авторите съобщават за рядко съчетание на АР неврална мускулна атрофия с напредваща двустранна глухота при 22 болни от едно родословие. Б. Ишпекова изследва заболяването сред ромски фамилии, класифицирайки ги като НСМН тип III (Ишпекова Б. 1995). От 1993 год. Л. Калайджиева инициира клинично-генетичното изследване на фамилии с НМСНЛ, проведено от международен и интердисциплинарен екип. През 1998 год. се описват клиничните, електрофизиологичните и патологичните промени при 35 пациенти с НМСНЛ от България и 4 пациенти от Италия (Kalaydjieva L. и съавт. 1998). В последствие заболяването е идентифицирано и при роми от други Европейски държави – Румъния, Унгария, Словения, Германия, Франция, Испания и Италия (Kalaydjieva L. и съавт. 2001). Търнев И. (2000) доразвива клиничното изследване, а също провежда и епидемиологично изследване на заболяването при 91 болни от 39 населени места в България.

Фенотипните прояви при НМСН тип Лом показват малки вариации (Kalaydjieva L. и сътр., 1998; Merlini L. и съавт. 1998; Butinar D. и съавт., 2001; Търнев И. 2000; Търнев И. и съавт. 2005). Бременността и раждането са нормални при всички засегнати пациенти. Пациентите обикновено прохождат в нормални граници, но при единици прохождането е на 2 год. възраст. Началните оплаквания са обикновено от нарушения в походката на възраст 4-10 години. Дистална слабост в ръцете се установява обикновено на възраст между 5-15 години. Оплаквания от нарушения на слуха се появяват най-често в 3-то десетилетие, рядко – във 2-ро. През пето и шесто десетилетие от живота на пациентите се появяват и оплаквания от нарушен говор, гълтане и фонация.

Мускулните хипотрофии и слабост са предимно дистални и особено тежки в долни крайници. СНР са липсващи в долни крайници и, в зависимост от възрастта на пациента, отслабени или липсващи в горни крайници. Установява се дистална хипестезия за всички модалности, по-тежка за долни крайници. При повечето от пациентите се установяват деформации на стъпалата по типа *pes cavus*, а сколиоза – в 21% от тях. В напредналите стадии се установяват пръсти-чукче и флексионни контрактури на пръстите на ръцете. Походката е нарушена при всички пациенти, като често е степенно-атактична, дължаща се



освен на дисталната мускулна слабост и на смутения проприоцептивен усет. Не се установява засягане на автономните функции.

Скоростите на провеждане по моторните влакна са силно дифузно снижени (Kalaydjieva L. и съавт. 1998; Търнев И. 2000). В улнарния нерв средната скорост е  $9.8 \pm 1.43$  m/s с удължено дистално латентно време ( $24.2 \pm 1.92$  ms). Съответните стойности за медианния нерв са  $12.5 \pm 1.86$  m/s и  $14.4 \pm 1.68$  ms. Не се отвеждат сетивни потенциали от медианния, улнарния и суралния нерв.

Слуховите функции са нарушени при от изследваните пациенти, установено с клинично и аудиометрично изследване (Kalaydjieva L. и съавт. 1998; Търнев И. 2000). Аудиометрията показва, че слуховият дефицит е по-голям при 1500 – 3000 Hz и при > 4000 Hz, отколкото при <1000 Hz. Налице е невропатия на слуховия нерв със запазена функция на рецепторните клетки в кохлеата (Butinar D. и Starr A. 2001). Мозъчностволовите слухови евокирани потенциали са абнормни преди появата на субективни оплаквания при всички изследвани пациенти (Kalaydjieva L. и съавт. 1998; Търнев И., 2000; Kalaydjieva L. и съавт. 2001). Установява се както удължена латенция на I-ва вълна, така и удължени интерпикови латенции, което говори, че освен слуховия нерв вероятно са засегнати и централните слухови пътища в мозъчния ствол.

Невропатологичните промени при НМСНЛ (Kalaydjieva L. и съавт. 1998; King RHM. и съавт. 1999) показват дисфункция на Швановата клетка, изразяваща се в хипомиелинизация и демиелинизация/ремиелинизация, нарушена компактност на най-вътрешните миелинови слоеве и слабо изразен хипертрофичен отговор (образуване на луковици) на демиелинизационния процес. В същото време е налице значително аксонно засягане, изразяващо се в ранна, тежка и прогресивна аксонна загуба и наличие на интра-аксонални включвания подобни на наблюдаващите се при дисталната аксонопатия при експерименталния витамин Е дефицит (King и RHM. и съавт. 1999). Тези промени подсказват, че основният елемент в патогенезата на НМСН тип Лом са нарушените взаимоотношения между аксона и Швановата клетка.

Piscosquito G. и съавт. (2017) описват мутация 739delC; p.His247ThrfsTer74 в NDRG1 гена при 38-годишна жена с дългогодишна полиневропатия и загуба на слух. Родена от кръвнородствен брак, нормално протекла бременост и раждане с изоставане в моторно развитие (дистална мускулна слабост и изразени деформации на стъпалата). Проведенена

ЕНГ на 5 годишна възраст с данни за значително намалени скорости на моторна и сетивна нервна проводимост (дифузно <20 m/s), съответстващи на рецесивна демиелинизираща невропатия (ШМТ4). Засягане на горни крайници на 6 годишна възраст, дисфония (10 години) и загуба на слуха (12 години). На 25 годишна възраст с проксимална слабост и сензорна атаксия и невъзможна самостоятелна походка. Неврологичният преглед (на 34-годишна възраст) е с данни за изразени деформации на стъпалата, лека сколиоза, двустранно блед оптичен диск, двустранна зеница на Adie, хоризонтален нистагъм, умерена лицева слабост, тежка невросензорна глухота и дисфония. МРТ на главния мозък и шийния миелон с лека атрофия на малкия мозък, продълговатия мозък и горната част на цервикалния гръбначен мозък, както и лек T2-хиперинтензитет в горни малкимозъчни крачета. Биопсията на сурален нерв, извършена на 8-годишна възраст години, е с данни за демиелинизация с тежка загуба на миелинизирани влакна и няколко хипертрофични луковици.

Chen и съавт. (2018) описват нова хомозиготна мутация в *NDRG1* на нуклеотидна позиция 675 (с.675C > T) в екзон 9, която води до промяна на аминокиселина в позиция 185 от глутамин (CAA) към стоп кодон (TAA) при пациент от мъжки пол с начало на оплакванията от 6- год. възраст с мускулна слабост в дистални отдели на долни крайници и чести падания, мускулна слабост в дистални мускули на горни крайници и тремор на 7 год. възраст. Самостоятелната походка е невъзможна от 13- год. възраст. Загуба на слуха е установена на 17 год. възраст. Описани са още *pes cavus*, пръсти чукче, дизартрия, атрофия на езика и нормален когнитивен статус.

#### **1.3.5.2.1.2.3. ШМТ4А**

ШМТ 4А обозначава фамилии с мутации в ганглиозид индуциран диференциация асоцииран протеин 1 (*GDAP1*) гена. Тази форма се наблюдава при фамилии с различна етническа принадлежност. ШМТ4А е описан за първи път при инбредни тунизийски семейства (Ben Othmane K. и съавт. 1998). Освен ШМТ 4А демиелинизиращ, са описани и ШМТ 2 аксоннен и междинен фенотип, както и ДСС при мутации в *GDAP1* гена (Nelis E. и съавт. 2002). *GDAP1* играе важна роля в контрола на вътреклетъчното съдържание на антиоксиданта глутатион и митохондриалната активност, което предполага участието на

оксидативен стрес в патогенезата на ШМТ4А (Noack R. и съавт. 2012). Началото на заболяването е преди 2- год. възраст, характеризиращо се с тежък ШМТ1 фенотип, парализа на гласни връзки и диафрагма. (Tazir M и съавт. 2013).

#### **1.3.5.2.1.2.4. ШМТ4С**

Дължи се на мутации в *SH3TC2* гена. Той кодира протеин, който се експресира в Швановите клетки на периферни неври (Roberts et al. 2010) и играе важна роля в миелинизацията и целостта на прищъпванията на Ranvie (Arnaud E. и съавт. 2009). В световен мащаб възрастта на началото на заболяването варира от ранна детска възраст до 12 години (Yger M. и съавт. 2012). Клинично освен тежък ШМТ1 фенотип при 80% от доказаните пациенти се наблюдава сколиоза, която може да се обясни с ранно и тежко засягане на паравертебралните мускули, поради предполагаемата роля на гена *SHT3C2* в развитието на гръбначния стълб (Azzedine H. и съавт. 2006; Yger M. и съавт. 2012). Сколиозата може да се прояви години или десетилетия след полиневропатията (Yger M. и съавт. 2012). Друга характерна черта на ШМТ4С е засягане краниални нерви, главно VIII, последвано от VII и XII. Повече от 60 патогенни варианта в *SH3TC2* са докладвани в страни от средиземноморието, централна Европа и Америка. R1109X мутацията е характерна при испански семейства от ромски произход (Gooding R. и съавт. 2005; Colomer J. и съавт. 2006; Claramunt R. и съавт. 2007), R954X в Европа, Алжир и много френско-канадски семейства (Azzedine H. и съавт. 2006; Gosselin I. и съавт. 2008; Houlden H. и съавт. 2009; Laššuthová P. и съавт. 2011). В скорошно проучване на Zoi Kontogeorgiou и сътр., 2019, мутации в *SH3TC2* са отговорни за 26% от гръцките пациенти със съмнение за ШМТ4, идентифицирайки ШМТ4С като най-честата рецесивна демиелинизираща невропатия в гръцката популация, в съответствие с други средиземноморски кохорти.

#### **1.3.5.2.1.2.5. ШМТ4Е**

Това е рядка рецесивна форма на наследствена полиневропатия, която е причинена от хомозиготна мутация на гена *EGR2*. Клинично се характеризира с конгенитална хипомиелинизираща невропатия (КХН) фенотип с ранно начало, мускуна хипотония, арефлексия, дистална мускулна слабост и забавени скорости на провеждане от ЕНГ изследване. Биопсия на н. суралис показва хипомиелинизация на повечето или всички

влакна, предполагащи вродено увреждане на образуването на миелин (Warner LE. и съавт. 1997, 1998). Funalot В. и съавт. (2012) описват пациент с КАН (конгенитална амиелинизираща невропатия), който е роден от инбредни родители.

#### **1.3.5.2.1.2.6. ШМТ4J**

Мутации във *FIG4* гена могат да водят до тежка демиелинизираща невропатия с ранно начало (ШМТ4J) (Chow CY. И съавт. 2007), бързо прогресираща асиметрична парализа (Cottenie E. и съавт. 2013), както и случаи на полиневропатия с различно начало и тежест (Nicholson G. и съавт. 2011).

#### **1.3.5.2.1.2.7. ШМТ4H**

ШМТ4H се характеризира с ранна поява на тежка демиелинизираща невропатия със сколиоза. Мутации във *FGD4*, кодиращ FGD1-свързан F-актин свързващ протеин (фрабин), са идентифицирани в семейства с произход от Алжир и Ливан (Delague V. и съавт. 2007; Stendel C. и съавт. 2007). Frabin е фактор за обмен на гуанинов нуклеотид за Rho GTPase цикъл на клетъчно делене 42 (*Cdc42*) и свързва актиновия цитоскелет с плазмената мембрана (Nakanishi H. and Takai Y. 2008).

#### **1.3.5.2.1.2.8. ШМТ 4B1**

Автозомно рецесивната демиелинизираща наследствена моторна и сетивна полиневропатия 4B1 възниква при мутации в миотубуларин свързан протеин- 2 гена (*MTMR2*) върху хромозома 11q22. Генът *MTMR2* кодира протеин, който принадлежи към семейство на миотубуларин, характеризиращ се с наличието на фосфатазен домен. *MTMR2* дефосфорилира PI-3-P и PI-3,5-P2, за да образува фосфатидилинозитол и PI-5-P. Характерна невропатологична проява е фокално нагънатия миелин (Quattrone A. и съавт. 1996; Othmane KB. и съавт. 1999). *MTMR2* играе важна роля в мембрания трафик, което е от решаващо значение за биогенеза и хомеостаза на миелиновата мембрана (Bolis A. и съавт. 2009). ШМТ4B1 е описана за първи път при голямо италианско семейство с 10 засегнати членове. Клинично се характеризира с тежка демиелинизираща моторна и сензорна невропатия, дистална и проксимална слабост в долни крайници с ранно начало, пареза на гласни връзки и изразени деформации на гръдния кош. Електрофизиологичното

изследване показва демиелинизираща полиневропатия, скорост на провеждане по н.улнарис и м.медианус под 20 m/s (Nouioua S. и съавт. 2011).

#### **1.3.5.2.1.2.9. ШМТ 4В2**

Дължи се на мутации в миотубулин свързан протеин 13/ SBF 2 гена. MTMR2 и MTMR13/SBF2 играят критична роля в сортирането и модулирането на клетъчната сигнализация, което вероятно е нарушено при ШМТ4В (Berger P. и съавт. 2006). Освен ранно начало на тежка демиелинизираща сензомоторна полиневропатия, тази форма се асоциира с ранна глаукома (Azzedine H. и съавт. 2003) (Hirano R. и съавт. 2004).

#### **1.3.5.2.1.2.10. ШМТ 4В3**

Мутации в SET свързващ фактор 1 (*SBF1*), известен също като *MTMR5*, бяха идентифицирани в корейски семейства (Nakhro K. и съавт. 2013), с по-лек фенотип сравнение с ШМТ 4В2 и ШМТ 4В1.

#### **1.3.5.2.1.2.11. ШМТ4F**

Причинява се мутации в гена периаксин (*PRX*), който има две изоформи участващи във формирането и подържането на миелина в периферните нерви (Voerkoel CF. и съавт. 2001). ШМТ4F е описан при голямо кръвно родствено ливанско семейство с тежък фенотип, подобен на Dejerine-Sottas (Delague V. и съавт. 2000). Докладвани са 16 безсмислени или *PRX* мутации с нарушаване на рамката на четене при пациенти с ШМТ4F (Guilbot A. и съавт. 2001 г.; Kabzińska D. и съавт. 2006; Marchesi C. и съавт. 2010). Повечето от пациенти с ШМТ4F са с Dejerine-Sottas фенотип и по-тежко засягане на сетивни влакна (Takashima H. и съавт. 2002), също така изразени деформации на гръбначния стълб (Nouioua S. и съавт. 2011). ШМТ формите, свързани с *PRX*, имат ранно начало, но като цяло бавна прогресия (Kijima K. и съавт. 2004).

### **1.3.5.2.2. Наследствена моторна и сетивна полиневропатия тип II (ШМТ2)**

ШМТ 2 клинично наподобява ШМТ 1 и се характеризира с типичен синдром на перонеална мускулна атрофия. Най-често се унаследява по АД тип, но са налице и редки АР форми. Големи сравнителни проучвания между ШМТ 1 и ШМТ 2 показват някои различия при ШМТ 2 като по-късно и по-вариабилно начало на заболяването, сравнително по-запазени СР (коленни и в ръцете) и по-изразена слабост и атрофия, най-вече в дисталните части на долните крайници (екстензорите на стъпалата и пръстите, както и малките мускули на стъпалата обикновено се засягат по-рано и по-тежко, отколкото мускулите на подбедриците), малките мускули на ръцете се засягат по-рядко и по-леко от ШМТ 1 (Dyck PJ. и Lambert EH. 1968; Harding AE. и Thomas PK. 1980; 2nd Workshop of the European CMT Consortium, 1998). Описани са допълнителни клинични прояви като атрофия на зрителния нерв при до 9% от пациентите (Chung KW. И съавт. 2006; Verhoeven K. и съавт. 2006; Zuchner S. и съавт. 2006; Bombelli F. и съавт. 2014), засягане на гласни връзки (Chung KW. и съавт. 2010; Kanemaru K. и съавт. 2019), засягане на централен двигателен неврон (Chung KW. и съавт. 2006; Ajroud-Driss S. и съавт. 2009; Choi BO. И съавт. 2015; Luigetti M. и съавт. 2016) и лезии на бялото вещество при МРТ (Chung KW и съавт. 2010; Lee SM. И съавт. 2017). Освен това, варианти при специфични аминокиселинни позиции, напр. p.Arg104, предизвика още комплексен синдром с обучителни затруднения (Brockmann K. и съавт. 2008; Del Bo R. и съавт. 2008; Genari AB. и съавт. 2011; Tufano M. и съавт. 2015; Tomaselli PJ. и съавт. 2018). Въпреки това, тези различия са недостатъчни да се направи убедителна диференциална диагноза при отделен пациент. Електрофизиологично се характеризира с нормални или леко намалени моторни и сетивни СП и намалени амплитуди на сумарните мускулни акционни потенциали (СМАП) и сетивните нервни акционни потенциали (СНАП), иглената ЕМГ установява данни за денервация. Допълнително се уточнява, че СП за n.medianus трябва да са > 38 m/s поне при един от членовете на фамилията, СП за n.medianus < 38 m/s при някои членове на фамилията не отхвърлят диагнозата ШМТ 2 (2nd Workshop of the European CMT Consortium, 1998). Патохистологично се установява аксонална дегенерация със загуба на големи миелинизирани аксони и признаци на регенерация с голям брой малки, тънко миелинизирани аксони (Thomas PK. и съавт. 1996). ШМТ 2 се отдиференцира от дисталната спинална мускулна атрофия /наследствена моторна невропатия/ по наличието на сетивни нарушения или промени в СНАП при изследване на СП. ШМТ 2 е генетично

хетерогенна и може да се унаследява по АД и АР път. При ШМТ Х с Сх32 мутации част от пациентите показват ШМТ 2 фенотип.

Известни са и редки АР аксонни невропатии. АР-ШМТ 2А обозначава алжирски фамилии с мутация в ламин А/С (LMNA) гена и общ хаплотип (De Sandre-Giovannoli А. и съавт. 2002). Заболяването се характеризира с тежка аксонна невропатия със засягане и на проксималните мускули. Мутации в същия ген се съобщава, че водят до още четири вида заболявания - доминантна и рецесивна Емери-Драйфус мускулна дистрофия, доминантна пояс-крайник мускулна дистрофия тип 1В, доминантна дилатативна кардиомиопатия и доминантна фамилна парциална липодистрофия (Genschel J. и Schmidt НН. 2000). АР-ШМТ 2В обозначава фамилия от Коста Рика с известна скаченост върху 19q13.3 (Leal А. и съавт. 2001). АР-ШМТ с дрезгавост (ШМТ 2К) се отнася за испански фамилии с GDAP1 мутации, с рецесивна аксонална невропатия и парализа на гласните връзки от 2-рата декада (Sevilla Т. и съавт. 2003). АР-ШМТ с пирамидни белези (ШМТ 2Н) обозначава аксонна невропатия при фамилия от Тунис с известна скаченост върху 8q21.3, с живи рефлексии в горни и долни крайници, освен липсващи ахилови и с положителен рефлекс на Хофман и палмо-ментален рефлекс (Barhoumi С. И съавт. 2001).

#### **1.3.5.2.2.1. ШМТ2А**

MFN2 протеинът (ОМIM 608507) се състои от 757 аминокиселини и съдържа ГТФ-азен домен в N-края и трансмембранен домен близо до C-терминала. MFN2 се експресира повсеместно, иРНК транскрипти са идентифицирани в гръбначния мозък и периферните нерви (обзор в Zuchner S. и съавт. 2004). MFN2 се локализира във външната митохондриална мембрана и регулира митохондриалната мрежеста структура чрез сливане на митохондриите.

ШМТ2А се обуславя с мутации в *MFN2* гена, като представлява 4–7% от всички генетично диагностицирани ШМТ и 30–40% от генетично диагностицираните аксонални ШМТ (ШМТ2) (Saporta ASD. и съавт. 2011; Murphy SM. и съавт. 2012; Fridman V. и съавт. 2015). Клиничните прояви на ШМТ2А варират от тежка ранна до лека късна аксонална невропатия. Унаследяването може да бъде автозомно доминантно и по-рядко автозомно рецесивно. Класическата клинична характеристика на ШМТ2А (чист ШМТ2А) включва прогресираща дистална мускулна слабост, атрофия, леко засягане на сетивността,

отслабени сухожилни рефлексии и деформация на ходилата (Di Meglio C. и съавт. 2016). Оптична атрофия и парализа на гласни връзки са описани, както при ранно начало, тежък фенотип, така и при по-лекия фенотип с късно начало. Освен това може да се наблюдава засягане на ЦНС при ШМТ2А, включително аномалии на гръбначния мозък при 26% (атрофия на гръбначния мозък или хидромиелия; рядко с оживени рефлексии ) или засягане на главен мозък, като перивентрикуларни промени, промени в мозъчния ствол, бялото вещество на малкия мозък или корова атрофия (Bombelli F. и съавт. 2014).

#### **1.3.5.2.2.2. ШМТ2А1**

Първоначално обозначава фамилии, скачени с локус върху 1p36.2. През 2001 г. Zhao C. и съавт. идентифицират мутация, водеща до загуба-на-функция в 1В член на кинезиновото семейство (*KIF1B*) гена при японска фамилия.

#### **1.3.5.2.2.3. ШМТ2В**

Установяват се значителни сетивни нарушения с дистални улцерации (De Jonghe P. и съавт. 1997) и мутации в *RAB7* гена.

#### **1.3.5.2.2.4. ШМТ2В1**

Автозомно рецесивна аксонна ШМТ. Генетичният дефект е уникална хомозиготна погрешносмислена мутация, р.Arg298Cys (с.892C>T), в екзон 5 на гена *LMNA*, открита само при засегнати индивиди, произхождащи от ограничен регион на Северозападна Африка (северозападно от Алжир и източно от Мароко) (De Sandre-Giovannoli A. и съавт. 2002; Hamadouche T. и съавт. 2008). Мутации в *LMNA* са идентифицирани в широк диапазон заболявания наречени „ламинопатии“, които засягат специфични тъкани, както при мускулна дистрофия тип Emery–Dreifuss, фамилна парциална липодистрофия тип Dunnigan, мандибулоакрална дисплазия тип А, синдром на прогерия на Hutchinson-Gilford и рестриктивна дермопатия (Ben Yaou R. и съавт. 2007; Worman H. J. & Bonne G. 2007).

#### **1.3.5.2.2.5. ШМТ2В2**

Аксонен ШМТ подтип с автозомно-рецесивен начин на унаследяване, свързан с мутации в гена за полинуклеотидната киназа 3'-фосфатаза (*PNKP*) (Leal A. и съавт. 2018) и



MED25 гена (Leal A. и съавт. 2001), е описана в голямо семейство от Коста Рика, и се характеризира с начало в късна възраст, церебеларна атрофия с или без окуломоторна апраксия.

#### **1.3.5.2.2.6. ШМТ2С**

Установява се засягане и на гласните връзки и диафрагмална парализа (Nagamatsu M. и съавт. 2000).

#### **1.3.5.2.2.7. ШМТ 2D**

Обозначава фамилии, скачени с локус 7p15, и характеризиращи се с по-тежко засягане на малките мускули на ръцете. Фенотипът при описаните фамилии показва моторно-сетивно, само моторно засягане (определен като НМН тип V фенотип) или и двата типа засягане в една и съща фамилия (Christodoulou K. и съавт. 1995; Ionasescu V. и съавт. 1996; Sambuughin N. и съавт. 1998); Ellsworth RE. и съавт. 1999). През 2003 год. Antonellis A. и съавт. установяват различни погрешносмислени мутации в глицил-тРНК синтетеза (GARS) гена при описаните фамилии.

#### **1.3.5.2.2.8. ШМТ 2E**

Обозначава руска фамилия с ШМТ 2 фенотип и мутация в *NEFL* гена (Mersiyanova IV и съавт. 2000). В последствие се описват фамилии с мутации в *NEFL* гена, водещи и до ШМТ 1 и междинен тип ШМТ (De Jonghe P. и съавт. 2001; Jordanova A. и съавт. 2003).

#### **1.3.5.2.2.9. ШМТ2F**

Обозначава аксонна невропатия при две фамилии – руска и белгийска, с мутации в *HSPB1* гена; при мутации в този ген е възможен и НМН фенотип (Evgrafov OV. и съавт. 2004).

#### **1.3.5.2.2.10. ШМТ2G**

Отнася се за испанска фамилия, скачена с локус върху 12q и все още неизвестен ген (Nelis E. и съавт. 2004).

#### **1.3.5.2.2.11. ШМТ2Н**

Това е аксонна ШМТ с автозомно-рецесивен начин на унаследяване *GDAP1* гена. Характеризира се с ранно начало, тежка полиневропатия и инвалидизация преди 20 годишна възраст. Чести симптоми са дисфония с проява обикновено във второ десетилетие и респираторна дисфункция (Sivera R. и съавт. 2017).

#### **1.3.5.2.2.12. ШМТ2I**

Отнася се за фамилии с *MPZ* мутации с аксонен фенотип и късно начало на заболяването (Senderek J. и съавт. 2000; Auer-Grumbach M. и съавт. 2003).

#### **1.3.5.2.2.13. ШМТ2J**

Отнася се за фамилии с *MPZ* мутации с аксонен фенотип и съпътстващи зенични нарушения и загуба на слуха (De Jonghe P. и съавт. 1999; Charon F. и съавт. 1999; Misu K. и съавт. 2000).

#### **1.3.5.2.2.14. ШМТ2K**

Това е аксонна ШМТ с автозомно-доминантен тип на унаследяване всл. мутации в *GDAP1* гена. Установена е лека до умерена невропатия с различна възраст на начало (Sivera R. и съавт. 2017).

#### **1.3.5.2.2.15. ШМТ2L**

Отнася се за китайска фамилия с наскоро установена мутация в *HSP22* гена. Мутации в същия ген водят и до дистална моторна невропатия тип II (Tang BS. и съавт. 2004).

#### **1.3.5.2.2.16. ШМТ2M**

Fabrizi G.M. и съавт. 2007 описват две нови мутации в *DNM2* гена, които водят до АД аксонна ШМТ с лек до умерен ход на протичане, начало в средна възраст и относително съхранени горни крайници.

#### **1.3.5.2.2.17. ШМТ2N**

Weterman MAJ. и съавт. (2018) описват три нови погрешносмислени мутации в гена за аланил-тРНК синтетаза (*AARS*) в три семейства с доминантна аксонна ШМТ.

#### **1.3.5.2.2.18. ШМТ2O**

*DYNC1H1* генът е разположен върху 14q32.31 хромозома и кодира цитоплазмен динеин 1 тежка верига 1 (*DYNC1H1*). Динеинът е голям (~1,5 MDa) двигателен протеинов комплекс, отговорен за ретрограден аксонен транспорт във всички еукариотни клетки (Pfister et. al). Мутации в *DYNC1H1* водят до различни невродегенеративни заболявания, известни като „динеинопатия“, характеризиращи се с двигателен и сетивен дефицит, както и морфологични и функционални аномалии на мозъка (Marzo MG и съавт., 2019).

Weedon MN. и съавт. (2011) първи докладват за случаи на ШМТ2O в голямо семейство в четири поколения, характеризиращи се със забавено моторно развитие, нарушена походка и бавно прогресираща дистална атрофия и слабост мускули на долни крайници, придружени с деформация по типа *pes cavus*.

#### **1.3.5.2.2.19. ШМТ2P**

Мутациите в гена *LRSAMI* са идентифицирани като рядка причина при пациенти с ШМТ2, при която се наблюдава аксонна невропатия с АД и по-рядко AP унаследяване. От първоначалното описание през 2010 г. Guernsey DL. и съавт. са докладвани няколко мутации, причиняващи ШМТ2P, сред тях големи семейства от няколко поколения с АД унаследяване (Наkonen JE. и съавт. 2017; Cortese A. и съавт. 2020; Peretti A. и съавт. 2019; Zhao G. и съавт. 2018; Hu B. и съавт. 2016; Peddareddygarl LR. и съавт. 2016; Aerts MB. и съавт. 2016; Peeters K. и съавт. 2016; Engeholm M. и съавт. 2014; Nicolaou P. и съавт., 2013; Weterman MAJ., 2012). Те разкриват клинична картина на ШМТ2P, която се характеризира с аксонна невропатия с преобладаващо сетивно увреждане и начало в зряла възраст (Peretti A. и съавт. 2019).

#### **1.3.5.2.2.20. ШМТ2Q**

ШМТ 2Q е рядък фенотип (< 1/1 000 000 жители по света), който се унаследява по АД начин, характеризиращ се с начало в юношеска или зряла възраст. Пациентите са с бавнопрогресираща мускулна слабост и симетрична дистална атрофия, предимно в долните крайници, придружени с pes cavus и лека до умерена смутена дълбока сетивност. Дължи се на хетерозиготна мутация в ядрения *DHDKD1* (дехидрогеназа E1 и транскетолазен домейн, съдържащ 1) ген, които кодира митохондриалния DHDKD1 протеин. В литературата са докладвани само единадесет случая свързани с този под тип. Хи WY. и съавт. (2012) описват петима мъже и три жени в семейство от провинция Шандонг, Китай, с мутация с.1455T>G (p.Tyr485) в екзон 8 на гена *DHDKD1* (изолирано). През 2019 г. Zhao ZH. и съавт. съобщават за още два случая от друго семейство в Китай с две мутации в гени, свързани със заболяването ШМТ: мутацията с.2369C>T в гена *DHDKD1* и мутацията в с.258\_530 на AGT на гена *GJB1*, която е причина за X-свързана СМТ тип I. Castro-Coyotl, D.M и съавт. (2021) описват единадесетия случай на мутация в гена *DHDKD1* (свързан с ШМТ2Q) и първия случай, свързан с мутация в гена *NTRK2* (с прояви на затлъстяване, хиперфагия и забавяне в развитието).

#### **1.3.5.2.2.21. ШМТ2R**

Това е AP аксонна полиневропатия, всл. мутации в *TRIM2* гена (Ylikallio E. и съавт. 2013). Установява се парализа на гласни връзки и проява на слабост на лицеви мускули, дисфагия, диспнея и нарушения на слуха (Pehlivan D. и съавт. 2015, Magri S. и съавт. 2020).

#### **1.3.5.2.2.22. ШМТ2S**

Отнася се за AP аксонна полиневропатия, причинена от мутация на *IGHMBP2* гена (Lei L. и съавт. 2022).

#### **1.3.5.2.2.23. ШМТ2T**

Това е аксонна наследствена моторна и сетивна невропатия с късно начало, дължаща се на мутации в *MME* гена. (Higuchi Y. и съавт. 2016)

#### 1.3.5.2.2.24. ШМТ2U

Мутации в метионил-гРНК синтетаза (*MARS*) са идентифицирани като причина за ШМТ тип 2U (Gonzalez M. и съавт. 2013).

#### 1.3.5.2.2.25. ШМТ2V NAGLU

ШМТ2V представлява АД болезнена аксонна сензорна невропатия с късно начало (Tétreault M. и съавт. 2015).

Други мутации- ШМТ2W- *HARS1*; ШМТ2X- *SPG11*; ШМТ2Y- *VCP*; ШМТ2Z- *MORC2*

#### 1.3.5.2.2.26. AP ШМТ 2 при мутации в *SORD 1* гена.

*SORD 1* генът кодира ензим, известен като сорбитол дехидрогеназа, който е хомотетрамер от 38-kDa субединици и е широко експресиран в тъканите на бозайници. Това е втория ензим на двустепенният полиолен път, който участва в метаболизма на въглехидратите, като превръща сорбитол във фруктоза. При ниски концентрации или дефицит на сорбитол дехидрогеназа се натрупва сорбитол в тъканите (Hellgren M. и съавт. 2007; Johansson K. и съавт. 2001; Lindstad R. и съавт. 2013; Cortese A. и съавт. 2020).

Според скорошни изчисления на Cortese A. и съавт. (2020), болестността на *SORD* свързаната невропатия е ~1 на 100 000 индивида. Средната възраст на поява на оплакванията е  $17 \pm 8$  години, свързани със дистална слабост в горни и дистална плегия в долни краища, затруднена походка, деформации на стъпалата и при част от пациентите сетивни нарушения. Проксималните мускули обикновено не са засегнати. При седем пациенти е установен тремор, при четирима лека сколиоза и при двама лека загуба на слуха. Електроневрографското изследване показва аксонна невропатия, с междинна редуция на скоростите на проводимост при 26% от пациентите ( $n = 11$ , средна скорост на провеждане в горните крайници =  $39 \pm 3$  m s<sup>-1</sup>, обхват 32–42 m s<sup>-1</sup>) и намалени или липсващи амплитуди на ЧНАП при 26% пациенти ( $n = 11$ ). Протеинът *SORD* отсъства във всички пациенти и нивата на *SORD* са намалени при незасегнатите носители в сравнение с контролите.

### **1.3.5.2.2.27. Автозомно-рецесивна аксонна наследствена моторна и сетивна полиневропатия с невромиотония.**

През 2012 г. са идентифицирани рецесивни мутации в ген, кодиращ нуклеотид-свързващия протеин на хистидиновата триада 1 (*HINT1*), причиняващ аксонна предимно двигателна ШМТ, често свързана с невромиотония (Zimon M. и съавт. 2012). *HINT1* е разположен върху хромозома 5q23.3. Досега са докладвани поне 10 патогенни мутации, предимно missense и non-sense. Мутацията с.110G > C (p.Arg37Pro) е най-често срещаният, особено при популации в Източна Европа, последвани от мутацията с.250 T > C (p.Cys84Arg) (Laššuthová P. и съавт. 2015). *HINT1* участва в регулирането на транскрипцията и контрола на клетъчния цикъл. Модулира апоптозата в раковите клетки и е потенциален туморен супресор (Weiske J. & Huber O. и съавт. 2006; Zambelli D. и съавт. 2010). Ролята на *HINT1* в патогенезата на ARAN-NM може да се дължи на увреждането на сигналните пътища на моторните неврони, в които е замесен *HINT1* (Cortés-Montero E. и съавт. 2021). Този протеин също е възможно да участва в патофизиологията на болката (Rodríguez-Muñoz M. и съавт. 2021), пристрастяване (Jackson K.J. и съавт. 2011) и стареене на мозъка (Abdel Rassoul R. и съавт. 2010). Голяма част от доказаните пациенти с това заболяване са от Източна Европа, където основно е представен вариантът на основателя (с.110G>C, p.Arg37Pro) (честота на алелите 0.00043 в европейската (Non-finish) популация (gnomAD V3.1.2), 0.002 в Русия (Shchagina O.A. и съавт. 2020)). В допълнение, друг вариант на прародителя (с.112T>C, p.Cys38Arg) е идентифициран в китайското население (Meng L. и съавт. 2018). Двадесет вариации на последователността на този ген са докладвани като патогенни или вероятно патогенни в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние (Amor-Barris S. и съавт. 2021; Lin S. и съавт. 2020; Shchagina O.A. и съавт. 2020; Xu J. и съавт. 2019). Morel V. и съавт. (2022) описват нов хомозиготен вариант с.310G>C (p.Gly104Arg).

Фенотипът включва аксонна, предимно двигателна полиневропатия, с начало през първото десетилетие от живота. Невромиотонията, по-изразена в горните крайници, е ранен и чест белег, както и невромиотоничен или миохимичен разряд при иглена ЕМГ (Zimon M. и съавт. 2012; Caetano JS. и съавт. 2014; Laššuthová P. и съавт. 2015;

Rauchenzauner M. и съавт. 2016). Идентифицирането на нови пациенти разшири клиничния спектър включително по-късна поява на заболяването (до 28 години на възраст) (Zhao et al., 2014), асиметрично засягане (Rauchenzauner M. и съавт. 2016) или чиста дистална моторна невропатия (dHMN) без невромиотония (Zhao H. и съавт. 2014 г.; Voaretto F. и съавт. 2015), интелектуален дефицит и психиатрично разстройство (Morel V. и съавт. 2022).

Първоначалните оплаквания са дистална слабост на долните крайници с нарушение на походката, съчетана с мускулна скованост, фасцикулации и крампи в ръцете и краката, които се влошават от студ. Повечето пациенти съобщават за затруднения на релаксацията след силно волево свиване на ръцете, датиращи от детството. Ходът е бавно прогресивен, нито един от докладваните пациенти не губи възможността за придвижване до шестото десетилетие от живота. При клиничен преглед, налице е перонеална плегия и тибиялна пареза в почти всички случаи (Zimon M. и съавт. 2012; Caetano JS. и съавт. 2014 г.; Voaretto F. и съавт. 2015; Laššuthová P. и съавт. 2015, Peeters K. и съавт. 2016). Наблюдава се сухожилна хипо до арефлексия в зависимост от етапа на прогресия. Горните крайници се засягат обиковенно през първо или второ десетилетие от живота. Хипотрофии на вътрешните мускули на ръцете, особено на хипотенар и тенар са изразени, водещи до флекссионни контрактури на пръстите, дори в случаи с лека мускулна слабост. Може да е налице лекодистално сетивно засягане (Zimon M. и съавт. 2012 г.; Caetano JS. и съавт. 2014; Laššuthová P. и съавт. 2015, Peeters K. и съавт. 2016). Невромиотонията е налице при 70–80% от пациентите и е диагностичен отличителен белег. Характеризира се със спонтанна мускулна активност в покой (миокимия), нарушена мускулна релаксация (псевдомиотония) (Maddison P. 2006) и може да се наблюдава с или без явна периферна невропатия (Hahn AF. и съавт. 1991, 2000). За разлика от миотонията, при която аномална мускулна активност възниква само след доброволно или предизвикано свиване на мускулите, невромиотонията е резултат от спонтанно възникващи периферни нервни разряди, често подчертани от доброволна мускулна контракция (Rauchenzauner M. и съавт. 2016). Този феномен е бил характерен при двама братя от канадско семейство (Hahn AF. и съавт. 1991), при които впоследствие са идентифицирани HINT1 мутации (Zimon M. и съавт. 2012). Наблюдават се различни видове скелетни деформации на стъпалата по типа *pes cavus*, *pes equinovarus*, *pes cavovarus* или скъсяване на Ахилесовото сухожилие (Zimon

М. и съавт. 2012; Laššuthová P. и съавт. 2015). Характерни са флексионните контрактури на пръстите, възникващи до няколко години след засягане на долния крайник (Търнев И., непубликувани резултати). Съобщава се за сколиоза при една трета от пациентите (; Laššuthová P. и съавт. 2015; Jerath NU. и съавт. 2015). При някои пациенти се установява леко до умерено повишаване на стойностите на креатинфосфокиназа (Zimon M. и съавт. 2012; Jerath NU. и съавт. 2015), вероятно свързан с хронична неврогенна мускулна атрофия в комбинация с невромиотония. Електроневрографското изследване на периферните нерви показва аксонна полиневропатия- сензомоторна (42/64; 66%) (Zimon M. и съавт. 2012; ; Laššuthová P. и съавт. 2015) и чисто моторна (22/64; 34%) (Zimon M. и съавт. 2012; Zhao H. и съавт. 2014; Voaretto F. и съавт. 2015). Скоростите на провеждане по двигателни и сетивни влакна са (почти) нормални, докато амплитудата на СМАП и СНАП е намалена. Няма маркери за демиелинизация (забавяне на проводимостта, времева дисперсия или блок на проводимостта). (Peeters K. и съавт. 2016). При иглена ЕМГ се установява повишена амплитуда на АП на ДЕ. Иглената ЕМГ от проксимални и дистални мускули често показва невромиотонични разряди, възникващи спонтанно или провокиран от движение на иглата или мускулна контракция (Zimon M. и съавт. 2012; Laššuthová P. и съавт. 2015). Характеризират се с висока честота (150–200 Hz), намаляващи, повтарящи се разряди на единична двигателна единица с морфология на потенциала за действие на моторната единица. Въпреки че се смята за отличителен белег при ЕМГ, невромиотоничен феномен може да липсва около 20–30% от пациентите, което усложнява диференциалната диагноза (Zimon M. и съавт. 2012; Zhao H. и съавт. 2014; Voaretto F. и съавт. 2015). Освен това може да се появи и на по-късен етап на заболяването (Zimon M. и съавт. 2012; Caetano JS. и съавт. 2014; Voaretto F. и съавт. 2015; Laššuthová P. и съавт. 2015).

#### **1.3.5.2.3. Наследствена моторна и сетивна полиневропатия – междинен тип.**

През 1977 и 1978 г. Davis CJ., Bradley WG., Madrid R. предлагат отдиференцирането на междинен тип ШМТ при фамилии със СП в диапазона 25 – 45 m/s, припокриващ този при ШМТ 1 и ШМТ 2. Преди ерата на интензивните генетични изследвания отдиференцирането на тази форма ШМТ е било силно дискутабилно, особено ако се базира само на електрофизиологични критерии (Harding AE и Thomas PK, 1980; Dyck PG.



и Thomas PK. 1993). Последващото генетично верифициране на различни ШМТ форми показва, че наистина са необходими генетични, клинични, електрофизиологични и патологични критерии за определянето на междинен тип ШМТ като отделна форма.

Известно е, че различни мутации в едни и същи гени могат да водят до ШМТ 1 или ШМТ 2 фенотип – хетерозиготни мутации в *MPZ* гена (ШМТ 1, ШМТ 2I и ШМТ 2J), хетерозиготни мутации в *NEFL* гена (ШМТ 2E и ШМТ 1F), хетерозиготни и хемизиготни мутации в *Cx32* гена (ШМТ X) и хомозиготни мутации в *GDAP1* гена (ШМТ 4A) (Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database). Така също се съобщава, че едни и същи мутации водят до ШМТ 1, ШМТ 2 или припокриващ се фенотип при *MPZ* (De Jonghe P. и съавт. 1999; Mastaglia и сътр., 1999, Shy и сътр., 2004), *NEFL* (Georgiou и сътр., 2002; Zuchner и сътр., 2004) и *GDAP1* (Baxter и сътр., 2002; Nelis и сътр., 2002) гените. Суралните биопсии при пациенти с такива *MPZ* мутации показват аксонни (De Jonghe и сътр., 1999) или смесени аксонни и демиелинизиращи (Mastaglia FL. и съавт. 1999) промени. Суралните биопсии при пациенти с такива *NEFL* мутации показват смесени (Jordanova A. и съавт. 2003) или аксонни и леки демиелинизиращи (Zuchner S. и съавт. 2004) промени. При пациенти с *GDAP1* мутации е установен широк спектър от невропатологични промени (Nelis E. и съавт. 2002; Voerkoel CF. и съавт. 2003). При ШМТ X с *Cx 32* мутации се установяват ШМТ1, ШМТ 2 и междинен фенотип в зависимост от СП и невропатологичната картина (Nicholson G. и Nash J. 1993; Timmerman V. и съавт. 1996; Birouk N. и съавт. 1998).

В подкрепа на генетичната хетерогенност на междинния тип ШМТ, фамилии с доминантен междинен фенотип на базата на електрофизиологични и патологични критерии показват скаченост с три нови локуса. Доминантната междинна (ДМ) ШМТ тип А обозначава италианска фамилия с начало на заболяването във 2-ро десетилетие, междинни СП (25-45 m/s) и смесени аксонни и демиелинизиращи патологични промени (Rossi A. и съавт. 1985; Villanova M. и съавт. 1998; Malandrini A. и съавт. 2001). Заболяването е картирано върху хромозома 10q24.1-q25.1 (Verhoeven K. и съавт. 2001). ДМ-ШМТ тип В е описана при австралийска фамилия със СП в диапазона 24 - 54 m/s, смесени патологични промени и скаченост с хромозома 19p12-p13.2 (Kennerson M. L. и съавт. 2001). През 2005 г. бяха идентифицирани мутации в *DNM2* гена при тази форма на ШМТ в австралийска, в белгийска и в американска фамилии (Zuchner S. и съавт. 2005).

През 2003 г. две несвързани големи родословия от България и САЩ показаха скаченост с нов локус за трета ДМ-ШМТ тип С (Jordanova A. и съавт. 2003). Jordanova и съавт. (2005) идентифицират две различни погрешносмислени мутации в YARS гена.

### **1.3.6. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм и невропатия (ККЛДН)**

Синдромът на Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм и невропатия е комплексно АР наследствено заболяване при ромите, засягащо едновременно развиващото се око, периферната и централната нервна система и гонадите (Tournev I. и съавт., 1999; Angelicheva D. и съавт. 1999; Търнев И. 2000). Основните клинични признаци на болестта са двустранна вродена катаракта и микрокорнеа, лицев дизморфизъм и нисък ръст, умствено изоставане, периферна невропатия и хипогонадизъм. Заболяването е описано за първи път при българските роми. В последствие заболяването е установено и при пациенти от Италия, Испания, Турция, Германия и Австрия (Varon R. и съавт. 2003; Mullner-Eidenbock A. и съавт. 2004; Lagier-Tourenne и съавт. 2002; Merlini L. и съавт. 2002; Morar B. и съавт. 2004).

При всички пациенти се установява единична нуклеотидна замяна (С→Т) в безсмислен Alu елемент на интрон 6 на *CTDPI* гена, кодиращ протеина фосфатаза FCP1, основен компонент на еукариотния транскрибционен механизъм. Мутацията причинява аберантен сплайсинг и Alu инсерция в транспортната РНК. Така ККЛДН синдромът се присъединява към групата на “транскрибционните синдроми” и е първия “чист” транскрибционен дефект, който засяга полимераза II –медираната генна експресия (Varon R. и съавт., 2003).

Болестта засяга преобладаващо ромски субгрупи и метагрупи, принадлежащи на Влашката група роми, а именно тези на копанарите. Митохондриалното ДНК секвениране и анализа на Y хромозомата показва генетична хомогенност в групата (Chaix и съавт. 2004). Това даде основание да се очаква, че засегнатите индивиди имат една и съща мутация на прародителя. Скринирането за мутацията на 887 незасегнати контроли установява 6.9% носителство сред копанарите, 0.6% носителство при останалите цигански групи и 0% при не-ромите (Morar B. и съавт., 2004). Тези данни показват не само, че мутацията е специфична за ромския етнос, но също, че тя най-вероятно е възникнала след дивергенцията на ромите и за това се наблюдава преобладаващо при влашките роми,

копанарите. Тези резултати спомагат за планиране на бъдеща селективна генетична профилактична програма за това заболяване.

### **Клинична картина**

Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм и невропатия (ККЛДН) е сложно заболяване, чиито основни прояви са свързани с предния сегмент на окото, черепа и лицето, нервната система и ендокринната система (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. И съавт. Merlini L. и съавт. 2002, Lassuthova и съавт. 2014, Walter и съавт. 2014).

Вродените катаракти са неизменната първа първа първа проява на заболяването (Tournev I и съавт. 1999, Tournev I и съавт. 2001). Катарактите са двустранни и могат да изглеждат като предни или задни субкапсуларни непрозрачности с помътняване на съседната част на ядрото на лещата или като тотални катаракти, обхващащи цялата леща (Müllner-Eidenböck и съавт. 2004). Други очни прояви включват микрокорнея, микрофталмия (документирана чрез измерване на аксиална дължина) и микрозеници с фибротично-фиброзни ръбове, показващи бавно свиване на светлина и дилатация на мидриатици (Müllner-Eidenböck и съавт. 2004). Хоризонталният пендуларен нистагъм е много чест симптом (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 2001, Müllner-Eidenböck и съавт. 2004) и не е свързан със зрителния дефект, причинен от катаракта. Няма аномалии на фундуса. Дисморфичните черти на лицето стават очевидни в късното детство и са особено очевидни при възрастни мъже. Те включват изпъкнала средна част на лицето с добре развит нос, удебеляване на периоралните тъкани, насочен напред преден зъб и микрогнатия (Tournev I. и съавт. 1999).

Хипомиелинизиращата периферна невропатия е симетрична и дистално акцентирана, с преобладаващо двигателно засягане, прогресиращо до тежка инвалидност през третото десетилетие от живота. В проучване на 28 засегнати деца на възраст от четири месеца до 16 години Kalaydjieva L. и съавт. (2005) наблюдават неизменно забавяне в ранното двигателно развитие, като всички започват да ходят на възраст между две и три години, често често с нестабилна походка. Клиничните признаци на моторна периферна невропатия на долните крайници (намалени или липсващи сухожилни рефлексии, дистална слабост на долните крайници и деформации на стъпалата) стават очевидни след

четиригодишна възраст и скоро са последват от засягане на горните крайници (Tournev I. и съавт. 1999, Merlini L. и съавт. 2002, Kalaydjieva L. и съавт. 2005, Walter и съавт. 2014). С напредването на мускулната слабост могат да се развият деформации на гръбначния стълб и да доведат до намаляване на дихателния капацитет (Merlini L. и съавт. 2002). Сетивни симптоми (изтръпване) в долните крайници се развиват при хора на възраст над десет години. Скоростта на нервната проводимост е нормална в ранна детска възраст в началото на миелинизацията и впоследствие (възраст >18 месеца) започва да намалява, стабилизирайки се при приблизително 20 m/s на възраст около четири до десет години (Kalaydjieva L. и съавт. 2005, Walter и съавт. 2014). Дисталните моторни латентности са удължени. Акционните потенциали на сензорните нерви са с нормална амплитуда, което предполага относително еднаква степен на забавяне на нервната проводимост по нервните влакна, в съответствие с вродена хипомиелинизация. Сензорните и двигателните нерви показват намаляване на амплитудите с прогресията на заболяването, а някои (n. suralis) могат да станат недостъпни след десетгодишна възраст, което показва вторична загуба на аксони (Walter и съавт. 2014). В дисталните мускули на горните и долните крайници се наблюдават неврогенни промени, съответстващи на подлежащата невропатия при всички изследвани индивиди (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 2001, Walter и съавт. 2014). Електромиографията, извършена при шест индивида с проксимална слабост по време на епизоди на слабост при рабдомиолиза, показва миогенни промени в проксималните мускули, които не са открити след възстановяване (Walter и съавт. 2014). Невропатологичните изследвания на биопсии на сурален нерв предоставят доказателства за първична хипомиелинизация при липса на морфологични аномалии в клетките на Schwann или аксона (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 2001). Проявите на централната нервна система варират по локализация и тежест и се срещат в различни комбинации. В допълнение към забавените двигателни етапи (приписвани отчасти на периферната невропатия), ранното интелектуално развитие е също забавено, като повечето засегнати деца започват да говорят около тригодишна възраст (Tournev I. и съавт. 1999, Chamova T. и съавт. 2015).

Невропсихологичното изследване на когнитивните способности разкрива вариабилни резултати, чието тълкуване трябва да вземе предвид зрителното увреждане, ниския образователен статус и езиковите бариери (т.е. когнитивно тестване, извършено на език,

различен от матерния език на индивида). Според наличните резултати от тестването, около 10% от засегнатите лица имат нормално или гранично когнитивно развитие а останалите имат лек непрогресиращ интелектуален дефицит. Вербалната памет, изпълнителните функции и езиковите умения са засегнати по подобен начин (Chamova T. и съавт. 2015). Засягане на малкия мозък с различна тежест с атаксия, нистагъм, интенционен тремор и дисметрия е често срещано (Tournev I. и съавт. 1999, Merlini L. и съавт. 2002, Müllner-Eidenböck и съавт. 2004, Lassuthova и съавт. 2014, Walter и съавт. 2014, Chamova T. и съавт. 2015). Атаксията остава стабилна или се подобрява леко в хода на заболяването (Walter и съавт. 2014). При някои се наблюдават пирамидни белези без спастичност и екстрапирамидна хиперкинеза (Tournev I. и съавт. 2001, Chamova T. и съавт. 2012, Chamova T. и съавт. 2015).

Скелетните деформации, особено на краката и ръцете, се развиват в хода на заболяването в резултат на периферната невропатия и присъстват при всички засегнати възрастни.

Нивата на хормона на растежа при ККЛДН синдрома са в нисък нормален диапазон, с ясно изразено покачване след индуцирана от инсулин хипогликемия, което предполага регулаторен дефицит (Tournev I. и съавт. 1999).

Половото развитие изглежда ненарушено, с нормални вторични характеристики след пубертета и нормално менархе. Повечето възрастни жени обаче съобщават за нередовен менструален цикъл и ранна вторична аменорея на възраст 25-35 години.

Възрастните и от двата пола показват данни за хипогонадотропен хипогонадизъм, с нисък тестостерон и субнормални нива на FSH при мъжете и нисък естрадиол и субнормални нива на LH при жените (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 2001). Субнормални нива на половите хормони рядко се наблюдават при 16 изследвани индивида (Walter и съавт. 2014). Ефектът от тези дефицити върху репродукцията е труден за оценка, тъй като много малко пациенти с ККЛДН синдрома създават семейства.

Костната плътност е намалена, вероятно като комбиниран резултат от ендокринното засягане и ниската физическа активност, дължаща се на периферната невропатия (Tournev I. и съавт. 1999, Tournev I. и съавт. 2001). Параинфекциозната рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо усложнение, което води до остра бъбречна недостатъчност, може да бъде честа проява на заболяването. Рабдомиолизата се отнася до разпадането на

набраздените мускули и освобождаването на вътреклетъчно съдържание в извънклетъчния компартмент, което се проявява клинично като дълбока мускулна слабост, миоглобинурия и прекомерно повишена серумна концентрация на креатинкиназа. Рабдомиолизата при ККЛДН синдрома обикновено се развива след фебрилно заболяване (предимно вирусни инфекции) и се характеризира с остра тежка проксимална слабост и миалгия (Walter и съавт. 2014). Проксималната мускулна слабост не е типична за ККЛДН синдрома (Walter и съавт. 2014). Епизодите обикновено са повтарящи се, остри и драматични, но преминават спонтанно, като нито един от засегнатите лица не прогресира до остра бъбречна недостатъчност (Merlini L. и съавт. 2002, Mastroianni и съавт. 2007, Lassuthova и съавт. 2014, Walter и съавт. 2014). Възстановяването на мускулната функция може да отнеме до една година и такива епизоди могат да доведат до влошаване на клиничния ход на периферната невропатия.

Мускулните биопсии са показали леки миогенни характеристики с разпръснати некротични влакна, нормални хистохимични реакции за миофосфоорилаза и фосфофруктокиназа и няма доказателства за митохондриална патология (Merlini L. и съавт. 2002).

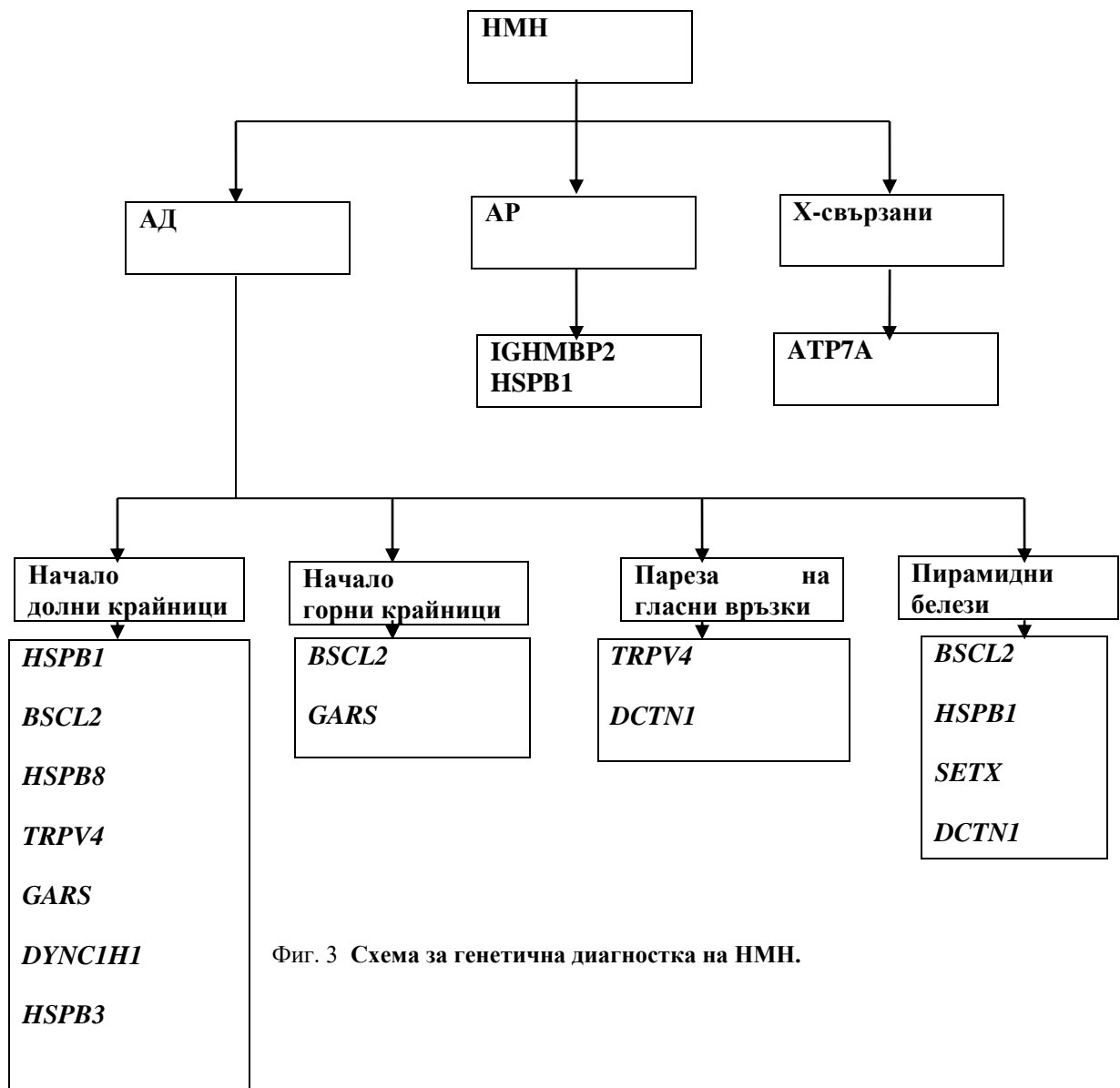
### **1.3.7. НАСЛЕДСТВЕНИ МОТОРНИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ; Дистална наследствена моторна невропатия (dHNMN).**

Дисталните наследствени моторни невропатии (dHNMNs), известни още като дистална спинална мускулна атрофия, са хетерогенна група от заболявания, характеризираща се със засягане на двигателни влакна на периферните нерви (Reilly MM. И съавт. 2011). Класическият фенотип на dHNMN се характеризира със симетрична моторна невропатия, дистална мускулна слабост, атрофия и деформации на стъпалото (Rossor AM. и съавт. 2012). Началото на заболяването обикновено се проявява в детството или юношеска възраст, като някои форми са с бавна прогресия, други причиняват тежка генерализирана слабост и инвалидизация (Frasquet M. и съавт 2016; Bertini E. и съавт. 1989). При dHNMN могат да се наблюдават допълнителни клинични прояви, като преобладаващо начало и слабост на горните крайници (Gross DW. и съавт. 1998), пареза на гласни връзки (Young ID. и Harper PS. 1980), диафрагмална парализа (Bertini E. и съавт. 1989) или пирамидни

белези (De Jonghe P. и съавт. 2002). Предложената от Harding през 1993 г. класификация на dHNMN в седем подтипа въз основа на начина на унаследяване и фенотипа последствие е разширена с нови фенотипове и са докладвани повече от 30 гена, свързани с различни форми на dHNMN (Pestronk A). Тези гени кодират протеини, които изпълняват различни функции в моторни неврони и аксони (Drew AP. и съавт. 2011; Rossor AM. и съавт. 2016). Биалелни мутации в гена за сорбитол дехидрогеназата (*SORD*) са идентифицирани като причина за dHNMN и аксонна ШМТ (ШМТ2), с изчислена честота при недиагностицирани случаи на dHNMN и ШМТ2 до 10% (Cortese A. и съавт. 2020). Съществува известно клинично и генетично припокриване между dHNMN и ШМТ2, така че мутациите в един и същи ген могат да причинят или чисти моторни невропатии (dHNMNs), или сензорно-моторни аксонни невропатии (ШМТ2), а някои пациенти с dHNMN могат да проявят незначителни сензорни симптоми или признаци, които могат да се появят години след началото на заболяването (Frasquet M. и съавт. 2015). Frasquet M. и съавт. (2021) докладват съвместно съществуване на два фенотипа ШМТ2/dHNMN в едно и също семейство, чиято членовете носят една и съща патогенна мутация, както и сетивно засягане години по-късно при пациенти, носещи мутации в *DNAJB2* или *HSPB1*. Същото клинично и генетично припокриване може да се открие между dHNMN и други невродегенеративни заболявания, като амиотрофична латерална склероза (ALS) и наследствена спастична парапареза (HSP) (Timmerman V. и съавт. 2013). Описани са семейства, диагностицирани с dHNMN, носещи мутации в гени, които преди това са били свързани с миопатия-хомозиготен миссенс вариант (p.Ala55Gly) в *KBTBD13* ген, свързан с автозомно доминантна немалинова миопатия тип 6, хетерозиготни мутации (p.Tyr706His и p.Glu33Gly) в *GNE* гена, свързани с дистална GNE миопатия (тип Nonaka) или hereditary inclusion body myopathy (Previtali SC. и съавт. 2019).

Тип I, II, V и VII са с автозомно-доминантен тип на унаследяване, а III, IV и VI - автозомно-рецесивен. Типове I и II са класически дистални моторни невропатии с начало в ранна или зряла възраст. И двата могат да се дължат на мутации в *HSPB1* или *HSPB8*, което показва, че тези фенотипните категории са генетично разнородни (Irobi J. и съавт. 2006). Дисталната наследствена моторна невропатия с пирамидни белези може да се дължи на мутации в *BSCL2* и *SETX* (De Jonghe P. и съавт. 2002; Zimon M. и съавт. 2010). Тип V се характеризира с първоначално засягане на горните крайници и може да се дължи

на мутации в *BSCL2* или *GARS* (Antonellis A. и съавт. 2003; Windpassinger C. и съавт. 2004). Тип VII се характеризира с парализа на гласни връзки и може да се дължи на мутации в *DCTN1*, *TRPV4* (Dick KJ. и съавт. 2008; Puls I. и съавт. 2003). Тип III, IV и VI са автозомно рецесивни дистални моторни невропатии. Те се диференцират от наличието на диафрагмална парализа. Тип VI възниква в ранна детска възраст и се характеризира с дистална слабост и дихателна недостатъчност. Дължи се на мутации в гена *IGHMBP2*.



Фиг. 3 Схема за генетична диагностика на НМН.



## **1.3.8. НАСЛЕДСТВЕНИ СЕТИВНИ И АВТОНОМНИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ**

### **1.3.8.1. Въведение**

Наследствените сетивни и автономни невропатии (НСАН) са група хетерогенни генетични заболявания, които се характеризират с бавно прогресираща загуба на мултимодална сетивност и автономна дисфункция в резултат на засягане на слабо мелинизирани и немиелинизирани тънки нервни влакна и в по-лека степен на дебеломиелинизирани нервни влакна.

### **1.3.8.2. Класификация**

Класифицират се в зависимост от начина на унаследяване, мутация и фенотип (Dyck PJ. И съавт. 1993; Verhoeven K. и съавт. 2016) (таблица 4).

#### **1.3.8.2.1. НСАН тип I**

Това е АД заболяване с начало на клинични симптоми от 2-ро до 4-то десетилетие на живота. (Houlden H. и съавт. 2004).

##### **1.3.8.2.1.1. НСАН тип IA**

Първите описани генетични мутации са в *SPTLC1* гена при четири големи австралийски рода (Nicholson GA. и съавт. 1996). Клинично се характеризира с развитие на безболезни перфориращи язви на ходилата, стрелкащи болки, артропатия на Шарко, глухота, При неврологично изследване се установява минимален двигателен дефицит (отслабени до липсващи сухожилни рефлексии в долни крайници), загуба на сетивността за болка, допир, температура и леко смутен проприоцептивен усет. (Denny-Brown D. и съавт. 1951; Leplat G. 1846; Nelaton M. 1852). Клиничната находка се дължи на намалена активност на серин палмитоилтрансфераза, който е ключов ензим в синтез на сфинголипиди. Това причинява натрупване на невротоксини (деоксисфинганин), сензорна невронална апоптоза и последваща загуба на усещане (Вејаоуи К. и съавт. 2002). Това също води до аномалии на зеницата, загуба на корнеален рефлекс, глухота, синдром на неспокойни крака, крампи, липса на рефлексии и склонност към безболезнени наранявания

на езика и крайниците. Сериозни усложнения са развитие на остеомиелит, ампутация на крайника и смърт поради сепсис (Ho KW. и съавт. 2018; Houlden H. и съавт. 2006).

#### **1.3.8.2.1.2. Други НСАН тип I**

- НСАН-IC се дължи на мутации в *SPTLC2* гена, свързан с фенотип, неразличим от НСАН-IA (Nicholson GA. и съавт. 1996).
- НСАН-IB локализиран в хромозома 3p22–p24 (все още неидентифициран ген), описан при две австралийски семейства с прояви на хронична кашлица и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ). (Spring PJ. и съавт. 2005).
- Мутации в *ATL1* водят до НСАН-ID. Наблюдават се трофични изменения на кожа и нокти и белези на засягане на горния двигателен неврон, предимно оживени сухожилни рефлексии (Guelly C. и съавт. 2011).
- НСАН-IF се свързва с мутации в *ATL3* гена. (Kornak U. и съавт. 2014).
- НСАН-IE се свързва с мутации в *DNMT1* гена, кодиращ протеини за метилиране на ДНК и проявява на тежка сензонеурална глухота и ранна деменция, първоначално описана при американски, японски и европейски семейства (Zheng W. и съавт. 2018; Klein CJ. и съавт. 2011).

#### **1.3.8.2.2. НСАН Тип II**

Първото описание е при канадски пациенти през 1973 г. Заболяването е с автозомно-рецесивен тип на унаследяване, започваща в ранна възраст (Ota M. и съавт. 1973). Наблюдава се загуба на болковата сетивност, намаляване на усета за допир и температура, сухожилна арефлексия, плантарни язви и язви на пръстите и роговицата, фрактури на ходилата, отсабени корнеални рефлексии, сколиоза, костна дисплазия, остеомиелит и ампутации. (Ota M. и съавт. 1973). Новородените обикновено имат затруднено преглъщане, отслабени фарингеални рефлексии и чести апнеи. Освен това, пациентите имат различни интелектуални дефицити и афазия. Мускулната сила остава относително съхранена (Axelrod FB. и съавт. 2002).

##### **1.3.8.2.2.1. НСАН-IIA**

Причинена е от мутации със загуба на функция в *WNK1* гена, който участва в регулирането на натриевите и хлоридните йонни потоци и възбудимостта на клетъчната мембрана. Той също така регулира експресия на TRPV4, катионен канал, участващ в ноцицепция, като по този начин действа като основен регулатор на праг на болката в свободните нервни окончания (Shekarabi M. и съавт. 2008). НСАН-ІІВ се свързва с мутации в *FAM134B* гена. Характеризира се с повишени рефлексии и лека непрогресивна спастична параплегия (Wakil SM. и съавт. 2018). Мутации в *KIF1A* води до НСАН-ІІС с проява на спастична парапареза (Erllich Y. и съавт. 2011). НСАН-ІІD, вродена незчувствителност към болка тип 1 (CIP1), се свързва с мутации с загуба на функция в *SCN9A* гена. Това води до загуба на Nav1.7, волтаж-зависим натриев канал, открит в ноцицептивните мрежи и обонятелните нерви, отчитащ неспособността за възприемане на болка, както и хипосмия, съобщено при японски пациенти (Yuan J. и съавт. 2013).

#### **1.3.8.2.3. НСАН Тип III**

НСАН-III (синдром на Riley–Day, фамилна дизавтономия), докладван за първи път от Райли и колеги през 1949 г. при еврейски семейства Ашкенази е най-честата AP форма (Riley CM. и съавт. 1949; Slaugenhaupt SA. И съавт. 2001).

Преди ерата на ДНК диагностиката, честотата на носителство сред еврейското население Ашкенази се оценява на 1 на 32, честота 1:3600 живородени (Maayan C. и съавт. 1987). През 2001 г. за първи път е идентифицирана мутация в *IKBKAP* гена. Приблизително 99% от пациентите с НСАН-III са хомозиготни за сплайсинг мутация на интрон 20, което показва силен ефект на прародителя (Slaugenhaupt et. al., 2001; Anderson et. al., 2001). Втората прогрешносмислена мутация, засягаща фосфорилирането на *IKAP/ELP1*, е идентифицирана при четирима несвързани пациенти. Друга нееврейска погрешносмислена мутация, водеща до замяна на пролин с левцин в екзон 26 е идентифицирана в хетерозиготно състояние (Slaugenhaupt SA. и съавт. 2001; Anderson SL. и съавт. 2001). Основната патологична находка е загуба на не- и слабо миелинизирани тънки нервни влакна, които могат да се наблюдават в биопсии на периферни нерви и кожа.

Клинично се проявява непосредствено след ражането. Първите симптоми са сукателна слабост, намалена способност за оцеляване, необясними втрисания и рецидивираи

пневмонии. Затрудненията в храненето често се съобщават от майките като затруднено гълтане (Axelrod FB. и съавт. 2007; Axelrod FB. и съавт. 2004; Bernardi L. и съавт. 2003). По-късно се демонстрира с нарушени автономни функции, липса на корнеален рефлекс, липса на фунгиформените папили на езика с нарушен вкус, дефектна или липса на лакримация, хиперхидроза, циклично повръщане, епизодична хипертония и еритематозни кожни петна (Axelrod FB. и съавт. 2007). Сетивната невропатия засяга повече долни крайници, щадяща дланите, ходилата и гениталиите (Axelrod FB. и съавт. 1974). Поради тежкото засягане на тънките нервни влакна пациентите могат да получат изгаряния, фрактури при леки травми на ставите, причиняващи стави на Шарко и асептична некроза (Hilz MJ. и съавт. 1999). Чувствителността към висцерална болка е съхранена и може да играе роля във влошаване на дизавтономната криза (Axelrod FB. и съавт. 2007). Сухожилните рефлексии са отслабени до липсващи, засяга се проприоцепцията в напреднали стадии, водеща до прогресираща сетивна атаксия (Macefield VG. и съавт. 2013).

Друга ключова характеристика на НСАН-III е тежката дизавтономия, която се изразява с ортостатична хипотония с липса на компенсаторна тахикардия, хипертония в легнало положение и дизавтономни кризи (Axelrod FB. и съавт. 2007; Axelrod FB. и съавт. 2004).

Основният механизъм на дизавтономната криза вероятно е повишени нива на допамин (Axelrod FB. и съавт. 1974; Norcliffe-Kaufmann L. и съавт. 2012; Norcliffe-Kaufmann L. и съавт. 2013), което води до гадене, повръщане, хипертония, тахикардия, хиперхидроза, петна по кожата и повишена белодробна и стомашно-чревна секреция (Axelrod FB. и съавт. 2002; Axelrod FB. и съавт. 2007; Axelrod FB. и съавт. 2004). Може да възникне ежедневно, по времена хранене, физическо натоварване или емоционален стрес (Axelrod FB. и съавт. 2007; Axelrod FB. и съавт. 2000). Пациентите с НСАН III са предразположени към тревожно депресивни състояния, фобии, обцесивно поведение (Axelrod FB. и съавт. 2004; Clayson D. и съавт. 1980). Те са с интелектуален дефицит и обучителни затруднения (Clayson D. и съавт. 1980).

#### **1.3.8.2.4. НСАН Тип IV**

НСАН Тип IV (Конгентитална липса на болкова чувствителност с анхидроза, фамилна дизавтономия тип II) се унаследява АР или спорадично с начало на клинични симптоми от

раждане или ранна възраст. Характеризира се с понижена болкова чувствителност, интелектуален дефицит и анхидроза (Hilz MJ. и съавт. 1999). Психологически прояви като емоционална лабилност и хиперактивност са често срещани (Indo Y. и съавт. 1996). Протича с рецидивиращи хиперпирексии, които могат да причинят смърт (Hilz MJ. и съавт. 1999). Двигателна сила и сухожилните рефлексии са нормални. Пациентите не показват признаци на стомашно-чревни и белодробни заболявания (Axelrod FB. и съавт. 2007). HSAN-IV се дължи на над 40 мутации със загуба на функция на *NTRK1* гена (Axelrod FB. и съавт. 2007; Indo Y. и съавт. 1996).

#### **1.3.8.2.5. HSAN Тип V**

Това е AP заболяване, което се дължи на мутации в *NGFβ* локализиран върху 1p13.1 хромозома, кодиращ неврален растежен фактор.

Клинично се характеризира с конгенитална липса на чувствителност за болка и температура в 4-те крайници при запазен тактилен и проприоцептивен усет, нормална мускулна сила и сухожилни рефлексии. Налице са леки автономни нарушения, включващи хипохидроза, епизодично покачване на телесната температура, кожни петна (Einarsdottir E. и съавт. 2004; Minde J. и съавт. 2004; Carvalho OP. и съавт. 2011; Minde J и съавт. 2006).

#### **1.3.8.2.6. HSAN тип VI**

Това AP заболяване се дължи на мутации в *DST* гена. Първоначално описан през 2012 г. при бебета от еврейско семейство Ашкенази с прояви на тежка автономна дисфункция, изоставане в психомоторното развитие. Edvardson S. и съавт. (2012) представят HSAN-VI при три бебета с тежка автономна, дистални контрактури и ранна смърт.

#### **1.3.8.2.7. HSAN Тип VII**

HSAN-VII е друга форма на конгенитална липса на болкова чувствителност, която е идентифициран през 2013 г. с автозомно доминантен тип на унаследяване. Дължи на мутации в *SCN11A* гена (Leipold E. и съавт. 2013), кодира волтаж-зависим натриев канал

1.9 (NaV1.9), експресиран в чревния плексус, ноцицептивни и температурни сетивни неврони (Cummins TR и съавт. 1999). Клинично се характеризира със значително намалена болкова и температурна чувствителност, хиперхидроза, сърбеж, трудно заздравяващи рани, артропатия на Шарко, сколиоза, хипотония, нарушено моторно развитие, поради нарушен чревен мотилитет и диария при съранени когнитивни способности, мускулна сила, сухожилни рефлексии и дълбока сетивност (Leipold E. и съавт. 2013; Woods CG. И съавт. 2015; Salvatierra J. и съавт. 2018).

### 1.3.8.2.8. НСАН тип VIII

HSAN-VIII е автозомно рецесивна конгенитална липса на болкова чувствителност с ранно начало от раждане или ранна възраст, която се дължи на мутации в *PRDM12* гена. представящи се при раждане или в ранна детска възраст в асоциация (Chen YC. и съавт. 2015; Zhang S. и съавт. 2016).

Таблица 4. Генотип-фенотип характеристика на НСАН

Тип	Ген locus	Унаследяване	Клинична картина	Начало на оплакванията
НСАН-IA	<i>SPTLC1</i>	АД	загуба на сетивността за болка и температура; стрелкащи болки; перфориращи язви; минимален двигателен дефицит;	предимно юношеството до зряла възраст
НСАН-IB	<i>3p24-p22</i>	АД	хронична кашлица и гастроэзофагеална рефлуксна болест	зряла възраст
НСАН-IC	<i>SPTLC2</i>	АД	загуба на сетивността за болка и температура стрелкащи болки перфориращи язви минимален двигателен дефицит	предимно зряла възраст
НСАН-ID	<i>ATL1</i>	АД	трофични изменения на кожа и нокти перфориращи язви белези на засягане на централния двигателен неврон	зряла възраст
НСАН-IE	<i>DNMT1</i>	АД	загуба на сетивност на всички модалности перфориращи язви тежка сензонеурална глухота ранна деменция	зряла възраст
НСАН-IF	<i>ATL3</i>	АД	дистална загуба на сетивността в долните крайници безболезнени	зряла възраст

			язви на краката липсва автономно участие	
НСАН-IIA	<i>WNK1</i>	AP	загуба на болковата сетивност намалване на усета за допир и температура плантарни язви фрактури на ходилата	детство
НСАН-IIВ	<i>FAM134B</i>	AP	нарушена болкова сетивност костна дисплазия остеомиелит оживени сухожилни рефлекс непрогресивна спастична параплегия	детство
НСАН-IIС	<i>KIF1A</i>	AP	смутен ставно-мускулен и вибрационен усет спастична парапареза	детство до юношество
НСАН-IIД	<i>SCN9A</i>	AP	загуба на усета за болка и температура загуба на слух хипосмия	детство до юношество
НСАН-III	<i>IKBKAP</i>	AP	липса на корнеален рефлекс липса на фунгиформните папили на езика нарушен вкус дефектна или липса на лакримация, хиперхидроза циклично повръщане епизодична хипертония и еритематозни кожни петна тежката дизавтономия	от раждането
НСАН-IV	<i>NTRK1</i>	AP	понижена болкова чувствителност интелектуален дефицит анхидроза рецидивиращи хиперпирексии кожни и роговични лезии ставни деформитети	от раждането
НСАН-V	<i>NGFB</i>	AP	липса на чувствителност за болка и температура запазен тактилен и проприоцептивен усет хипохидроза ставни деформитети	от раждането
НСАН-VI	<i>DST</i>	AP	неонатална хипотония; ставни контрактури; липсващи корнеални рефлекс изоставане в психомоторното развитие	от раждането
НСАН-VII	<i>SCN11A</i>	AD	намалена болкова и температурна чувствителност, хиперхидроза, сърбеж, трудно заздравяващи рани, артропатия на Шарко, сколиоза, хипотония забавено моторно развитие	от раждането
НСАН-VIII	<i>PRDM12</i>	AP	Загуба на усещане за болка/температура; хипохидроза; треска	от раждането до детство

### **1.3.9. НАСЛЕДСТВЕНА ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДОЗА**

#### **1.3.9.1. Въведение**

Амилоидозите са широк спектър от мултисистемни заболявания, дължащи се на промени в белтъчната структура. При тях нормално разтворим тетрамерен белтък след дестабилизация на четвъртичната структура и последващ разпад до свободни мономерни образува неразтворими извънклетъчни фибрилни депозити, което води до органна дисфункция.

Всички видове амилоид съдържат един основен фибрилен протеин и по-малки компоненти. Над 20 различни фибрилерни протеина, асоциирани с амилоидози, са описани при хора, всяка от които има различна клинична картина. Един такъв белтък, който формира човешки амилоидни фибрили, е транстиретинът (Ando Y. и съавт. 2005). ТТР действа като транспортен белтък за тироксин в плазмата. ТТР също транспортира ретинол (витамин А) чрез свързването му с ретинол-свързващия протеин. Той циркулира като тетрамер от четири идентични субединици. ТТР може да бъде открит в плазмата и ликвора. Синтезира се главно в черния дроб и хориоидния плексус на мозъка и в по-малка степен - в ретината. Генът *TTR* е локализиран върху дългото рамо на хромозома 18 и съдържа 4 екзона и 3 интрона. Системните амилоидози се означават с главна буква А (за амилоид), следвана от съкращението за химическата същност на фибрилерния протеин. Така например, *TTR* амилоидоза се съкращава АТТР, а амилоидоза при отлагане на леките вериги на имуноглобулините – АL (Saraiva M. и съавт. 1984; Connors L. и съавт. 2003; Ando Y. и съавт. 2005). Класифицирането на откритите генетични варианти е от изключително значение за молекулярно-генетичните тестове и тяхната интерпретация. Оценката на патогенността на даден генетичен вариант трябва да се извършва на базата на научни доказателства и според унифицирана номенклатура и правила. Във връзка с това широко използваните до момента термини мутация и полиморфизъм са заменени с класификация на генетичните варианти, според която се обособяват 5 категории: патогенен, вероятно патогенен, вариант с неясно клинично значение, вероятно непатогенен и непатогенен (Richter T. и съавт. 2015).

#### **1.3.9.2. Патогенеза**



Както TTR с нормална последователност (див тип; wild type), така и патологични генетични варианти в TTR, предизвикват амилоидоза. TTR ген с нормална секвенция предизвиква сърдечна амилоидоза при по-възрастните хора, наречена сенилна или див тип сърдечна амилоидоза (ССА). Когато се установи, че ССА се придружава от микроскопични депозити в много други органи, се предложи алтернативното наименование сенилна системна амилоидоза. Понастоящем се използват и двата термина. Патологичните генетични варианти в TTR гена ускоряват процеса на образуване на TTR амилоид и са най-важният рисков фактор за развитие на клинично значима АТТР. Повече от 130 амилоидогенни TTR варианти предизвикват системна херeditарна амилоидоза (Hou X. и съавт. 2007; Benson MD, Kincaid JC, 2007). Прието е TTR вариантите да се изписват съгласно последната версия на международната номенклатура <http://www.HGVS.org/varnomen>. Повечето варианти, които причиняват херeditарната ТТРА, са редки, но някои са често срещани при определени групи от населението.

Херeditарната ТТРА традиционно се приема за моногенно автосомно-доминантно заболявания, но вече е известно, че болестта е далеч по-сложна. Най-многобройни данни в световен мащаб са налични за варианта p.Val30Met, но вече са налични и по-задълбочени изследвания и за други варианти като например p.Glu89Gln, наречена вече „Българска мутация“. Наблюдавани са следните особености:

- Вариации във възрастта на поява на първите симптоми: обичайната възраст на начало на заболяването сред носителите на p.Val30Met в Португалия, Бразилия и Япония е в третото до четвъртото десетилетие от живота. Има случаи с късно начало (като например в Швеция), при които началото на заболяването е в петата до шестата декада от живота. В България носителите на този патологичен вариант се характеризират с късно начало.
- Различна пенетрантност на заболяването: в Португалия и Япония повече от 90% от носителите на p.Val30Met развиват симптоми до средна възраст. Въпреки това, в Швеция пенетрантността на заболяването е само 2%, а някои p.Val30Met хомозиготни индивиди остават асимптомни.
- Някои атипични португалски и японски родственици следват шведския модел на късно начало с ниска пенетрантност.

- Някои пациенти без фамилна анамнеза за амилоидоза имат асимптомни роднини носители на p.Val30Met варианта.

- Началото на заболяването е по-рано при мъжете, отколкото при жените. За „българската“ мутация p.Glu89Gln разликата във възрастта на начало при двата пола е около 4,5 години, като по-ранно начало се установява отново при мъжки пол (Сарафов. С 2019; Шамова Т. и съавт. 2022; *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н. София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019).*

- В някои случаи възрастта на поява на първите симптоми е по-ранна в следващите поколения. Тази особеност се нарича антиципация. Причината за наблюдаваната антиципация е неясна, възможно е освен генетични да се намесват и епигенетични фактори.

Антиципацията, непълната пенетрантност и спорадичните случаи при родственици с незасегнати носители на патологичен алел са описани и при други патогенни варианти в TTR гена.

### **1.3.9.3. Епидемиология**

Херeditарната транстиретинова амилоидоза е описана за първи път в Северна Португалия в областта Róvoa de Varzim от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade през 1952 г. (Andrade С. 1952), но след това е установена и в много други страни (Planté-Bordeneuve V. и съавт. 2007). Днес е открита в 36 държави. До секвенирането на гена през 1983 г. (Dwulet F., Benson M., 1983; Sasaki H. и съавт. 1985) е била известна като португалска болест. По-късно се установява и генетичната мутация, причиняваща заболяването – Val30Met (Saraiva, M. и съавт. 1984). През 60-те и 70-те години на миналия век са открити два други големи ендемични района в Япония (1968) и Швеция (1976) със

същата мутация (Ikeda, S. и съавт. 2002; Saraiva M. и съавт. 1984). Транстиретиновата амилоидна полиневропатия е рядко заболяване с глобално разпространение 1/10186.

Най-висока честота има в Португалия (Sousa A. и съавт. 1995), следвана от Швеция (Holmgren G. и съавт. 2004) и Япония (Kato-Motozaki Y. и съавт. 2008). Разпространението в ендемичните за заболяването области в Португалия е 1/1108 (Sousa A. и съавт. 1995). Разпространението в САЩ (Benson M. и съавт. 2000) е 1/100000, но само за бялата раса. В САЩ се наблюдава разнообразие от мутации поради мултиетническия произход на популацията. Открити са общо 34 различни мутации според ТНАОС (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) регистъра, като най-чести са Val122Ile (45,3%), Thr60Ala (20,4%), Val30Met (6,0%), наблюдава се и мутацията Ser77Tyr (Maurer M. и съавт. 2016). Средната възраст на заболяването е около 63 г. Смята се, че Val122Ile, характерна за чернокожите и водеща до фамилна амилоидна кардиомиопатия, произхожда от Западна Африка (Pinto M. и съавт. 2017). Разпространението в Япония (Kato-Motozaki Y. и съавт. 2008) е 0,87-1,1/ 1000000 жители. Най-високо разпространение има в Nagano – 12/1000000, следвана от Kumamoto 10,2/1000000 и след това Ishikawa – 3,8/1000000. Val30Met е разпространена и на Балеарските острови (в град Майорка има Център за транстиретинова амилоидоза), териториално принадлежащи към Испания. Разпространението е 5/100000 в Майорка и 1/100000 в Минорка, друг от Балеарските острови. За Кипър разпространението на заболяването е 43,34/1000000, честотата- 0,69/100000. Във френската популация болни също се установява (Adams D. и съавт. 2012) голяма генетична хетерогенност. Открити са 29 различни мутации, като най-честа е Val30Met (62%), следва Ser77Tyr (11,8%) и Phe77 (6,2%). В Италия са намерени разнообразни мутации (Rapezzi C. и сътр., 2006). Интерес представлява мутацията Glu89Gln, открита в Сицилия, която е най-честата мутация у нас (Mazzeo A. и съавт. 2015). В Турция са намерени седем мутации: Val30Met, Glu89Gln, Gly47Glu, Gly53Glu, Glu54Gly, Thr49Ser и Glu54Lys. Първите три се срещат и при наши болни (Bekircan Kurt C.E. и съавт. 2015; Durmuş-Текче Н. и съавт. 2016). В Израел са установени пет различни мутации: Ser77Tyr, Phe33Leu, Gly6Ser, Val32Ala, Val30Met и Ser77Tyr,Val30Met. В Словения са открити мутациите Val122Ala, Val30Ala, Ile107Phe, Asp38Asn. В Румъния - Glu54Gln. През декември, 2007 г. е основан международния ТНАОС регистър. Към 1.7.2018 в него са включени малко над 4000 болни с ТТРА от цял свят от 18

центъра (<https://www.ttr-fapconnection.com/treatment-center-finder>), включително и от България. Според регистъра чести мутации са Val30Met (73,3%), Val122Ile (4,4%), Glu89Gln (2,1%), Leu111Met (1,9%), Thr60Ala (1,7%), Ser77Tyr (1,6%), Phe64Leu (1,5%). Повечето болни (82,6%) принадлежат към бялата раса (Coelho T., 2013).

#### **1.3.9.4. Клинична картина**

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

- **Периферна невропатия**

Периферната полиневропатията при Херeditарната транстиретинова амилоидоза обикновено започва със сетивни нарушения в пръстите на краката, с бърза прогресия към по-проксималните части на долните крайници, като постепенно се обхващат и горните крайници. Нарушава се усетът за болка и температура, докато усетът за допир и проприорецепцията са относително запазени (Kim, D и съавт. 2009). В този ранен стадий електроневрографията и клиничният преглед, включително сухожилните рефлексии и усетът за вибрации могат да бъдат нормални или слабо засегнати. В ранните стадии на

заболяването могат да бъдат наблюдавани и нарушения от страна на автономната нервна система като запек, редуващ се с диария, подуване на корема след нахранване, ортостатична хипотония, потене, микционни смущения. Ранен белег при мъжете е еректилната дисфункция. Постепенно се засягат по-големите сетивни и моторни нерви, което води до прогресираща слабост и атрофия. Моторният дефицит също прогресира, водещ до затруднения в ходенето. Прогресията на моторния дефицит е бърза, в рамките на няколко години пациентите се нуждаят от помощно средство при ходене или инвалидна количка. В късните стадии те страдат от кахексия и са приковани към леглото. Много от пациентите с ФАП имат карпал-тунел синдром, който може да бъде първата проява при някои мутации и да предшества разгръщането на пълната клинична картина с около десет години (Carpellari, M. и съавт. 2011; Kana T. и съавт. 2010). В напредналите предтерминални стадии болните обикновено са приковани на легло (Kim D. и съавт. 2009) (Сарафов С.2019).

- **Сърдечно засягане**

Характеризира се с развитието на инфилтративна (рестриктивна) кардиомиопатия, като най-честите клинични изяви са сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения (Господинова М и авт., 2014). Симптоми, които насочват към сърдечно засягане, са прекордиална тежест, палпитации, умора, задух при усилие, периферни отоци, усещане за аритмия. Често пациенти с предшестваща артериална хипертония или нормотония се оплакват от ниско артериално налягане, като причините са комплексни – автономна дисфункция, намален сърдечен дебит, хиповолемиа във връзка с хронична диария. При някои от пациентите сърдечното увреждане е интерпретирано като хипертонично сърце, понякога при липса на анамнестични данни за артериална хипертония, а при пациенти с по-изразена левокамерна (ЛК) хипертрофия е поставена диагнозата хипертрофична кардиомиопатия. Проявите на сърдечна недостатъчност се предшества от различно дълъг безсимптомен период, през който настъпва прогресиращо инфилтриране на миокарда с амилоид и последващо нарушаване на сърдечната функция. Натрупването на амилоид се наблюдава във всички структури на сърцето: септум, двете камери и предсърдия, сърдечните клапи периваскуларно в малките съдове, засегната е и проводната система. Проявите на сърдечна недостатъчност могат да бъдат маскирани от намалената двигателна активност във връзка с периферната полиневропатия. Често

срещани са ритъмно-проводни нарушения – предсърдно мъждене, атриовентрикуларен блок. В някои случаи се налага имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор поради сигнификанти проводни нарушения. Предсърдното мъждене повишава риска от емболичен мозъчен инсулт и е показание за лечение с перорален антикоагулант. Като израз на кардиопулмонален синдром се отбелязват също диспнеята и сърцебиенето, понякога предшестващи с месеци появата на по-явна клинична симптоматика (Koike H. и съавт. 2011). По-често засягане се описва при болни с непортугалски фенотип на Val30Met, независимо от мутацията: проводни нарушения, показани за поставяне на водач на сърдечния ритъм, зърнист миокард, ехокардиографски повишена ехогенност при 83-92%, задебеляване на стените при 83 до 91%, рестриктивна кардиомиопатия при 88 до 100%, установена ангиографски и сърдечна денервация в 83 до 100% (Mariani Louise-Laure et al., 2015).

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

Възможно е началните и водещи прояви да са от страна на сърцето, изразяващи се в кардиомиопатия или проводни нарушения (Rapezzi C и съавт. 2010). Дори при Val30Met кардиомиопатията може да бъде начален и/или главен симптом (Morgan S, Orrell R, 2016) (Gospodinova M. и съавт. 2020).

#### Кардиомиопатия

Сърцето е един от основните таргетни органи при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Натрупването на амилоид води до развитие на инфилтративна кардиомиопатия (КМП) с прояви на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения.

Честотата и тежестта на сърдечното засягане са различни при различните мутации. Отлагането на амилоид в сърцето типично води до рестриктивна кардиомиопатия с водеща диастолна дисфункция (Falk, R 2005; Rapezzi C и съавт. 2009; Taslima, B. И съавт. 2011). Могат да се наблюдават ритъмно-проводни нарушения или симптоми на сърдечна недостатъчност – задух при усилие или в покой, периферни отоци, синкопи, или обща слабост. Ехокардиографските промени включват значително задебелени камерни стени

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

Амилоидната инфилтрация води до слаба диастолна релаксация (лошо пълнене, нисък краен диастолен обем), левокамерни диастолни абнормности в пълненето. Амилоидна кардиомиопатия трябва да се подозира при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и дясна сърдечна недостатъчност, включваща оток по долни крайници, асцит, хепатомегалия и увеличено югуларно налягане, както и при задебеляване на сърдечните стени без анамнеза за артериална хипертония. Ехокардиографията разкрива лявопредсърдна дисфункция, която, когато е тежка, може да предразполага към тромбоза. Наличието на сърдечна амилоидоза е още по-подозрително при съчетаване на сърдечната патология с карпал-тунел синдром, ортостатична хипотония със синкопи, нарушения в изпотяването, уринарна инконтиненция, еректилна дисфункция, алтернираща диария и обстипация. (Gertz M. и съавт. 2015). За кардиологичните нарушения се ползва симптоматично лечение, насочено към проявите на сърдечната недостатъчност, но предпазливо поради проявите на тежка хипотония в резултат на ниския сърдечен дебит, в комбинация с автономната дисфункция и хиповолемия. Целта е поддържането на оптимален воден баланс. В съображение влизат диуретици, АСЕ инхибитори и АРБ, по правило трудно поносими от болните. Бета-блокери могат да се използват при тахикардия и склонност към аритмии, но също внимателно. При ритъмни нарушения могат да се ползват и антиаритмични средства. Калциевите антагонисти нямат място при лечението на тези пациенти (Gertz M. и съавт. 1985), а дигоксинът се смята за противопоказан поради свързването си с амилоидните фибрили и повишено натрупване с интоксикация (Rubinow A. 1981). При показания се ползват и антикоагуланти.

Имплантирането на електрокардиостимулатор и ICD не предотвратява внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация (Kristen A. и съавт. 2008; Lin, G. и съавт. 2010). Специфични мутации, протичащи с кардиомиопатия освен Val122Ile в афроамериканското и френскоамериканското население, са още мутациите Ser50Ile, Ser70Ile, Thr60Ala, Thr80Ala, Ile68Leu, Ile88Leu, Leu111Met, Leu131Met (Sekijima Y. и съавт. 1993). (Gospodanova M. и съавт. 2020).

- **Автономна дисфункция**

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

- **Засягане на стомашно-чревния тракт**

Засягането на тази система е често при болните с наследствена транстиретинова амилодоза. По-рядко е първи симптом, но такива случаи многократно са описвани, независимо от мутацията и расовата принадлежност (Naderi A. и съавт. 2007; Xu J и съавт. 2017). Стомашно-чревната увреда понякога може да бъде съчетана с бъбречна недостатъчност. Отлагане на амилоид хистопатологично може да се наблюдава в различни отдели: (Tsuchiya-Suzuki A. и съавт. 2013). При този случай, както и при засягането на гастроинтестиналния тракт съвместно с други органи, състоянието трябва да се интерпретира като израз на системния характер на заболяването (Tantau A. и съавт. 2015). Главните симптоми са загуба на тегло, диария, анорексия, гадене, повръщане. Гадене и повръщане се споменават и от Ikeda S. и съавт. (2002). Тези симптоми, освен при наследствената транстиретинова амилодоза, могат да се наблюдават и при първична амилодоза, AL с наличие на леки вериги в серум и урина (Ebert E. и съавт. 2008), а хистопатологично амилоид може да се установи в стомаха, тънките черва, колона и



ректума (Lim A. и съавт. 2015), включително и в „домино“ реципиенти на черен дроб от болни (Takei Y. съавт. 2007). Наблюдава се и нарушен стомашно-чревен мотилитет – намален за стомаха (Suhr O. И съавт. 2003). Ендоскопски изследвания се извършват сравнително рядко (Asakura K. и съавт. 2016). Стомашно-чревно засягане се наблюдава и при вторична амилоидоза (АА) (Ebert E. и съавт. 2008). Гастроинтестиналните нарушения се развиват при над 50% от болните с Val30Met и с не-Val30Met мутациите след средно пет години от началото. Няма напълно изяснен генезис, но с най-голяма вероятност се приема, че те са израз на автономна невропатия поради засягането на клетките на Сајал, наричани още чревния „расемакер“. Нарушенията в мотилитета засягат както горния, така и долния храносмилателен тракт. Освен класическите – ранно насищане, гадене, повръщане, констипация, диария, алтернираща констипация/диария, се описват и трудности в преглъщането поради засягане на вагусовата инервация на хранопровода. Установяват се още птоза на стомаха с намалено изпразване, бактериален свръхрастеж в тънките черва и малабсорбция на мастните и жлъчните киселини. За оценка на прогресията на заболяването се използват определянето на индекс телесна маса (ВМІ) и модифицирания индекс телесна маса (mВМІ). Установяваната при болните анемия не се смята свързана с дефицит на желязо и витамин В12, по-скоро с дефицит на еритропоетин дори при болни без бъбречни симптоми. Затова се препоръчва и заместваща терапия с еритропоетин. При транстиретиновата амилоидоза поради засягане на надбъбречните жлези се развиват симптоми, подобни при болестта на Адисон. Това се проследява лесно с изследване на серумния кортизол и адренотропния хормон (АКТХ) (Wixner J. и съавт. 2017). Лечението на гастроинтестиналните нарушения е два типа: на тези от горния и на тези от долния тракт. Успешното им повлияване съществено подобрява качеството на живот на болните.

- **Невроофтальмологични нарушения**

Смятат се за сравнително честа находка, но не при всички мутации. Не се наблюдават при всички мутации като сигурна и/или постоянна находка. Приема се, че локалният синтез на мутантен транстиретин от ретината и плексус хороидеус водят до очна и лептоменингеална форма на заболяването. Най-чести са очните промени при мутацията Val30Met. При нея витреалните опацитати могат да бъдат и единствена проява на

заболяването, рутинно се отстраняват с vitrectomy, но често рецидивират (Beirao N. и съавт. et al., 2011). Други автори също съобщават за витреална амилоидоза при Arf83, като единствен симптом без системни прояви (Seca M. и съавт. 2014; Chen L.-Y. и съавт. 2011). Предимно витреална амилоидоза е описана и при мутацията Tyr114Cys (Zhang Y. и съавт. 2011). По правило очните увреди при транстиретиновата амилоидоза могат да бъдат проявени със засягане на различни структури на окото. Като по-чести се описват опакитати в corpus vitreum и по предната повърхност на лещата, зенични абнормности и опакитати и други абнормности на ретината, вторична glaucoma, накъсани зенични полета (Scalloped pupillary margins). Описват се още синдром на Argyll-Robertson и scalloped pupillary поради директно увреждане на цилиарните нерви от локални амилоидни отлагания (Plante-Bordeneuve V. Said G. 2011). Ретинните и хороидните абнормности са по-редки. (Rousseau A и съавт. 2013). Интраоперативно витреалното тяло двустранно се описва като подобно на восъчната хартия с твърди адхезиални сраствания по хода на ретиналните съдове (Venkatesh P. и съавт. 2017). Разнообразието на офталмологичните нарушения при португалските болни, вкл. след чернодробна трансплантация и носители с Val30Met е силно изразено: абнормно TBUT (tear break-up time), абнормен Schirmer test, DAI (amyloid deposition on the iris), DAL (amyloid deposition on the anterior capsule of the lens), scalloped при глаукома, vitreous amyloidosis, ACV (abnormal conjunctiva vessels) и amyloidotic retinal angiopathy. (Beirao J. и съавт. 2015). Болните с абнормен Schirmer test, scalloped ирис и витреална амилоидоза са били сигнификантно по-възрастни от останалите. При някои болни са наблюдавани повече от една от описаните находки. При шведски и японски болни с Val30Met вероятността за развитие на vitreous opacities и полиневропатия е по-висока при по-висока средна начална възраст на заболяването, каквато имат шведските болни (Kawaji T. и съавт. 2010). Това е интересен феномен, доколкото като зависимост се очертава и при някои наши болни, макар и с не-Val30Met мутации. Обструкцията на трабекулите от амилоидните отлагания причинява хронична глаукома с отворен ъгъл (Kimura A. и съавт. 2003). Други прояви са абнормни конюктивни съдове и keratconjunctivitis sicca, който може да предизвика корнеални язви (Ando E. и съавт. 1997). Рядко очните промени могат да предшестват другите прояви на транстиретиновата амилоидоза (Ando E. и съавт. 1997). В някои случаи увреждането на посочените очни структури се развива 6-8 години след началото на заболяването, докато след чернодробна

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

Други мутации с ранно засягане на очите са Ala36Pro (Zou X. и съавт. 2013), Gly83Arg (Liu и съавт. 2014) в китайска популация болни. При последните са отбелязани и xerophthalmia, dyscoria и разреждане на ретиналните артерии, съчетани с полиневропатия и кардиомиопатия. Също в китайски болни с мутацията Ile107Met са установени vitreous амилоидни депозити (Lv W. и съавт. 2014), Phe33Ile в индийски пациенти (Venkatesh P. и съавт. 2017) с витреални опацитати. Други мутации с офталмологично засягане са Glu89Lys, Gly47Arg и хомозигот по Gly6Ser, при които са наблюдавани: vitreous amyloid, neurotrophic keratitis, глаукома и изкривени, нагънати (tortuous) ретинални съдове. Глаукомата е била класифицирана като такава с отворен ъгъл, exfoliative и neovascular following оклузия на ретиналната вена в резултат на амилоидозата (Reynolds M. и съавт. 2017). От друга страна, хетерозигот по Gly6Ser се намира в 10% от кавказката раса и тази мутация се приема за полиморфизъм – непатогенна. При определени мутации се

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

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

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

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

При мутацията Tyr114Cys, при която има амилоидни отлагания по лептоменингите (Ikeda S. и съавт. 2002), са наблюдавани преходни исхемични атаки, загуба на съзнание (Shukuro A. и съавт. 2010). При Tyr69His са наблюдавани тежка мигрена, хемипареза,

епилептични пристъпи, халюцинации, деменция (Suhr O. и съавт. 2003). (Сарафов С. 2019).

- **Ставни промени**

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

- **По-нетипични прояви на заболяването**

Такива могат да бъдат дрезгав или пресипнал глас, студенина, намалена кожна температура, дискория (dyscogia), дизестезия, едем, усет за изгаряне, дисоциирана анестезия, неясна загуба на тегло (Ando Y. и съавт. 2013).

### **1.3.10.5. Патогенетично лечение**

- **Ортотопична чернодробна трансплантация (ОЧТ)**

Най-ефективна е при пациентите с мутацията Val30Met, с ранно начало на полиневропатията и без сърдечно засягане. ОЧТ има ограничено приложение поради недостатъчна органна наличност и рискове, свързани с тромбоза на чернодробната артерия, медикаментозна токсичност и малигнени заболявания, свързани с продължителната имunosупресия.

*Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

- **Tafamidis (Vyndaqel) - стабилизатор на ТТР тетрамер**

Първият лекарствен продукт, предназначен за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане. Лекарството се приема перорално, веднъж дневно. Лечението с tafamidis (Vyndaqel) поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус. Терапията е с добър профил на безопасност. Дългосрочното приложение на

tafamidis (Vyndaqel) над 6 години се понася добре (BarrosoF., 2017). При лечението с продукта не са наблюдавани животозастрашаващи нежелани лекарствени реакции или смърт. По-устойчив ефект на лечението с tafamidis (Vyndaqel) се установява при пациентите с мутацията Val30Met, докато при пациентите с Glu89Gln, независимо от забавяне прогресиращия ход на заболяването, се установява по-често прогресия, налагаща спиране на лечението. Най-слаб е ефектът на лечение и най-бърза е прогресията при мутацията Glu47Gln. *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

- **Patisiran**

Patisiran е малка интерферираща РНК, която свързва кодиращи зони на ТТР матричната РНК, като специфично супресира чернодробната синтеза на транстиретин. Лечението с patisiran е одобрено от ЕМА и FDA през август, 2018 г. и е показано за лечение на първи и втори стадий на периферната невропатия. Patisiran значително подобрява сензомоторните и автономните признаци на полиневропатията при пациенти с херeditарна транстиретинова амилоидоза. Допълнително, лечението с patisiran значително подобрява качеството на живот, ходенето, хранителния статус и ежедневните дейности. Най-честите странични реакции са периферни отоци, диария, гадене и свързани с инфузиите. *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

- **Inotersen**

Inotersen е антисенс нуклеотидна терапия, която супресира експресията на дивия тип транстиретин и мутантните форми на транстиретин. Лечението е одобрено от Европейската медицинска агенция и FDA за лечение на първи и втори стадий на полиневропатията. Пациентите, лекувани с inotersen показват значително подобрене в

сравнение с пациентите, които са били на плацебо, оценено чрез mNIS+7 и Norfolk QoL-DN. Не е наблюдавано подобрене по отношение на сърдечните параметри в субпопулацията от пациенти със сърдечно засягане. По отношение на безопасността, ipotersen е асоцииран с повишен риск от тромбоцитопения и гломерулонефрити, изискващ повишено мониториране за ранно установяване на тези странични ефекти (Kristen A. и сътр., 2019).

- **Diflunizal**

Diflunizal (Dolobid) е генерично, нестероидно, антивъзпалително средство, което се използва като тетрамерен стабилизатор. Въпреки че не е одобрено за приложение при херeditарната ТТРА, се използва в някои страни. Като странични ефекти са описани случаи на нарушена бъбречна функция, тромбоцитопения. Лечението е противопоказано при сърдечна и бъбречна недостатъчност. И тъй като сърдечното засягане е често при херeditарната ТТРА, приложението на diflunizal е ограничено (Kristen A. и съавт. 2019).

### **1.3.10.6. Скрининг**

По време на скрининговата програма се осигурява генетично консултиране на членовете на фамилията, както и подробна информация за заболяването на всички членове на фамилията, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога се предприема лечение. Всички изследвани се консултират лично, резултатите им са съобщавани устно и писмено и подробно им се разяснява значението на тези резултати, като се спазва стриктно принципа за конфиденциалността на получените резултати. *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н. София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

### **1.3.10.7. Проследяване на безсимтомните носители**

Тестовите и изследванията, които се използват за проследяване на носителите на ТТР мутации, трябва да се определят в зависимост от очакваните фенотипни прояви при

специфичната мутация. Различните мутации имат различни клинични манифестации, така че е важно да се използват най-подходящите изследвания за носителите. Проследяването следва да започне 10 години преди прогнозираната възраст за начало на заболяването. Честотата на проследяването трябва да бъде по-голяма при тези мутации, които са асоциирани с бърз прогресиращ ход. Носителите трябва да се образуват да познават ранните клинични признаци, асоциирани със специфичните мутации. Проследяването на асимптомните носители се осъществява от мултидисциплинарен екип (невролог, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог) в Експертен център за заболяването. Клиничното проследяване включва неврологично изследване, вкл. и скалата Neuropathy Impairment Score (NIS), електроневрография, симпатиков кожен отговор и количествено сензорно тестване. Тестовите за оценка на автономните функции включват постурално мониториране на кръвното налягане, судомоторен тест и вариабилност на сърдечната честота. Релевантните сърдечни изследвания включват електрокардиография, ехокардиография, биомаркери за сърдечната функция, магнитнорезонансна томография на сърце и костна сцинтиграфия. Идентифицирането на амилоидни отлагания в биопсии също спомага за диагнозата симптоматична ТТРА. Тъканна биопсия може да се получи от слюнчени жлези, абдоминална мастна тъкан или клинично засегнати органи *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

#### **1.3.10.8. Минимални критерии за установяване на начало на заболяването**

Диагнозата симптомна херeditарна ТТРА трябва да се приеме при наличието на поне един обективен симптом или признак, дефинитивно свързан с началото на симптомната ТТРА или поне на един вероятно свързан симптом плюс един абнормен резултат от потвърждаващи изследвания, или два абнормни резултати от потвърждаващи изследвания в отсъствие на клинични симптоми (Conseicao I. и сътр., 2019). Минималните критерии за установяване на симптомно заболяване могат да се използват при проследяване на носители от известни засегнати фамилии и осигуряват възможно най-ранна диагностика и ранно започване на лечение. Веднъж след като мутацията, отговорна за заболяването, се



идентифицира чрез генетично изследване, може да се прогнозира и възрастта на началото на заболяването, като се вземе предвид типа на мутацията, типичната възраст на началото на клиничния фенотип и възрастта на началото при засегнатите членове на фамилията (Conceicao I. и сътр., 2019) Проследяването на болните и асимптомните носители е осигурено в Експертния център за диагностика, лечение, рехабилитация и профилактика на херeditарна ТТРА в УМБАЛ „Александровска“ *Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н София, 2019 г. Том 20 допълнение 8 юни, 2019.*

**Поне един  
обективен  
симптом  
или  
признак,  
дефинити  
вно  
свързан с  
началото  
на  
симптомн  
ата ТТРА**

- Сензомотор на полиневропатия
- Автономна полиневропатия
- Сърдечно засягане
- Очно засягане
- Бъбречно засягане

**Един  
вероятно  
свързан  
симптом +  
Един  
абнормен  
резултат  
от  
потвърждаващи  
изследван  
ия**

**Липса на  
симптоми  
+  
Два  
абнормни  
резултати  
от  
потвърждаващи  
изследван  
ия**

ИЛИ

ИЛИ

**Фигура 4. Минимални критерии за диагностициране на начало на заболяването при пациенти с херeditарна ТТРА.**

### **1.3.10. БОЛЕСТ НА ФАБРИ**

#### **1.3.10.1. Въведение**

Болестта на Фабри (БФ) е мултисистемно, X-свързано, рецесивно заболяване, което се отнася към групата на т.нар. "болести на лизозомните натрупвания". То е свързано с намалена ензимна активност на алфа-галактозидаза А, което води до натрупване на гликофинголипиди (основно глоботриаозилцерамид – Gb-3), предимно в лизозомите на различни типове клетки.

#### **1.3.10.2. Епидемиология**

Болестта на Фабри (БФ) е рядка болест и се среща във всички народности, което дава основание да се предполага, че тя е съпровождала човечеството от много дълбока древност. Болестността варира в широки граници – от 1:17 000 до 1:117 000 при мъже от бялата раса и малко по-рядко при жените от същата раса.

Класическата форма има приблизителна честота от 1:22 000 до 1:40 000 при мъжете. Предполага се, че заболяването е по-често, тъй като се презентира с неспецифични симптоми и остава недиагностицирано. Бъбречната недостатъчност е една от най-честите изяви на заболяването, като се смята, че честотата сред пациентите на хемодиализно лечение е далеч по-висока (Linthorst GE. и съавт. 2003; Bekri S. и съавт. 2005). Прогресивната лява вентрикуларна хипертрофия е често срещана сърдечно-съдова изява и сърцето може да бъде единственият засегнат орган при т.нар. "сърдечен вариант" на заболяването. Установено е, че 3% от мъжете с лява вентрикуларна хипертрофия и 6% от мъжете с късно начало на хипертрофична кардиомиопатия са с БФ (Nakao S. и съавт 1995; Linhart A. и съавт. 2007). Над 12% от жените с късно проявила се хипертрофична кардиомиопатия би могло да имат БФ (Shah JS. и съавт. 2005. Sims K. и съавт. (2009) изследват 721 пациенти с остър миокарден инфаркт и установяват мутации при 4.9% от мъжете и 2.4% от жените. Данните за България са 58 пациенти с БФ при население 6.9 млн (Паскалев Е. и съавт. 2015; Паскалев Е. и съавт. 2019).

### **1.3.10.3. Унаследяване**

Болестта на Фабри се дължи на унаследен генетичен дефект в GLA ген, локализиран в дългото рамо на X-хромозомата на позиция Xq22.1. Мутацията води до дефицит на лизозомния ензим алфа-галактозидаза А (Schiffmann R. и съавт. 2017). Резултатът е натрупване на междинни метаболити (предимно глоботриаозилцерамид: GL-3, Gb3 и глоботриаозилсфингозин: Lyso-GL-3, lyso-Gb3) в лизозомите на клетките на много тъкани, но най-много в ендотелните съдови клетки, миокарда, нервните клетки, бъбречните епителни клетки и гломерулните ендотелни клетки. С болестта на Фабри са свързани повече от 1300 мутации в GLA гена, като не всички имат патогенетично значение. Болестта на Фабри се унаследява чрез X-хромозомата по рецесивен механизъм. Засегнатите мъже предават заболяването на всички свои дъщери, но не и на синовете си. Жените с едно копие на мутацията могат да развият симптомите на болестта, тъй като двете X-хромозоми не са активни във всяка клетка. Чрез процес на X-инактивация клетките инактивират една от X-хромозомите в различни клетки на тялото. Ако X-хромозомата, която е заглушавана в повечето клетки, съдържа мутацията, жената може да има леки клинични прояви на болестта. Когато здравата X-хромозома не заглушава тази с мутирания ген в повечето клетки, жената ще развие симптоми на болестта.

### **1.3.10.4. Клинична картина**

Едни от ранните прояви на болестта са от на периферната нервна система. Болката в крайниците, предимно долни, е един от първите симптоми и се среща в 60-80% от засегнатите момчета и момичета, но е по-характерна за момчетата (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients Alberto Ortiza Molecular Genetics and Metabolism Volume 123, 2018). Най-често болката е епизодична и често е под формата на т.н. „кризи на Фабри“. Тя е хронична и се извява като различни видове акропарестезии – изтръпване, мравучкане, парене на крайниците, неспокойни крайници (Beck. In: Mehta и съавт. 2004). Нерядко има ранно засягане на гастроинтестиналния тракт – болка в корема особено след нахранване, диария, гадене и повръщане, което може да доведе до отслабване (Hoffmann B. и съавт. 2007). Анхидрозата (липса на изпотяване) или хипохидроза (намалено потене) са проблем при болните с болестта и са свързани с

непоносимост към високи и ниски температури и водят до понижена издръжливост при физически натоварвания. Много интересен и важен симптом на болестта са ангиокератомите – червено виолетови до черни съдови лезии, най-често по кожата в слабинната област, бедрата, зоната около пъпа и глутеалнта област, в редки случаи могат да бъдат открити и по други зони (Mohrenschlager M. и съавт. 2003). В детска и в по-късна възраст се установяват характерни промени в роговицата “cornea verticillata”( Orssaud C. и съавт. 2003). Дължи се на отлагане на неразграден междинен метаболит в кръвоносни съдове на ретината с центробежно разположение, което лесно се установява при офталмологичен преглед. За БФ е характерен шума в ушите (тинитус), както и намаление на слуха, но по-рядко. Засягането на бъбречната функция с признаци на албуминурия и протеинурия може да се наблюдава още през второто десетилетие от живота (Паскалев Е. и съавт. 2015; Паскалев Е. и съавт. 2019, Terryn W и съавт. 2013.). При класическия вариант се наблюдава отлагане на Gb3 в ендотелни клетки на артериоли, мезангиум, интерстициум и подоцитите с изглаждане на подоцитните крачета. Бъбречното засягане се изяснява най-често с нискостепенна албуминурия и протеинурия през 2-3-то десетилетие. С напредване на възрастта протеинурията се увеличава. Настъпват структурни и функционални промени в клетките, последвани от фиброза, склероза и тубулна атрофия, водещи до бъбречна недостатъчност. При 40-60% от пациентите се наблюдава засягане на сърцето – левокамерна хипертрофия (ЛКХ), ритъмно-проводни нарушения, стенокардия и диспнея (Sims K. и съавт. 2009; Wilcox WR. и съавт. 2008). Кардиомиопатията включва диастолна дисфункция и концентрична левокамерна хипертрофия, която е типично необструктивна и засяга по-често мъже отколкото жени. С възрастта се развива миокардна фиброза, която е прогресивна и влошава сърдечната функция до степен на застойна сърдечна недостатъчност в крайните стадии на болестта (Sims K. и съавт. 2009). Най-инвалидизиращите изяви на болестта са свързани с церебро-васкуларните увреждания с мултифокално засягане на малките кръвоносни съдове (Linhart A. и съавт. 2007). Те могат да се проявят с разнообразни симптоми, вариращи от леки до много тежки – главоболие, замайване, транзиторни исхемични атаки, исхемични мозъчни инсулти, съдова деменция (Terryn W. и съавт. 2013). Средната възраст на исхемичен мозъчен инсулт е съответно 39 год. сред мъжката и 46 год. сред женската популация и може да бъде първа проява на болестта (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult

patients Alberto Ortiza Molecular Genetics and Metabolism Volume 2018). Сензорните нарушения са чести при БФ и включват широк диапазон – загуба на слуха, тинитус, вертиго. Наблюдава се висока честота на прогресивна загуба на слуха или на внезапно оглушаване сред мъжете с класическия вариант на БФ (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients Alberto Ortiza Molecular Genetics and Metabolism Volume 2018). Често срещани при БФ са още (Beck. In: Mehta и съавт. 2006): анемичен синдром, ремоделиране на съдовете с интимално задебеляване, азооспермия, лицев дизморфизъм, хипотиреоидизъм, лимфедем, парапелвикални ренални кисти, приапизъм. Клиничната картина при жени с БФ варира широко, свързано с характеристиката на Х-инактивация в клетките. Наблюдава се широк спектър на клинични прояви – от привидно асимтоматични случаи до класически разгърнат вариант на БФ, характерен за мъже, вкл. множество междинни варианти. Значителен процент от засегнатите жени развиват заболяване на жизненоважен орган – сърце, ЦНС, по-рядко бъбреци, десетилетие по-късно от мъжете (Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients Alberto Ortiza Molecular Genetics and Metabolism Volume 2018).

#### **1.3.10.5. Атипични варианти на болестта**

При атипичните варианти на БФ се наблюдава засягане основно на един орган. Описани са т.нар. „кардиален“ и „ ренален“ субварианти (Паскалев Е. и съавт. 2015; Паскалев Е. и съавт. 2019). При сърдечния вариант проявите са основно от страна на сърцето, като настъпват клинично изяви през шестата декада от живота. При навременна диагноза и лечение има сравнително добро развитие – нормална преживяемост и качество на живот. При бъбречната форма заболяването се манифестира най-често през четвърта декада – внезапна проява на бъбречна недостатъчност и хипертония, като бързо преминават на заместваща бъбречна терапия – най-често диализно лечение (Паскалев Е. и съавт. 2015; Паскалев Е. и съавт. 2019).

#### **1.3.10.6. Скрининг**

На скрининг подлежат високорискови пациенти по един от следните критерии: пациенти на диализно лечение с неустановено основно заболяване, пациенти с

левокамерна хипертрофия (ЛХ), пациенти с прекаран инфаркт на миокарда (ИМ) на възраст под 40-45 год. за мъже и под 50 год. за жени, ранен инсулт – мъже под 40-45 год. и жени под 50 год., рано появила се артериална хипертония – под 40 год. Заболяването е суспектно при мъже с ХБЗ с неизяснена етиология на възраст под 50 год. и при жени с ХБЗ с неизвестна етиология (Паскалев Е. и съавт. 2015; Паскалев Е. и съавт. 2019). Определянето на ензимна активност на алфа галактозидаза А при мъже се препоръчва като първа стъпка за скрининг. В случаите на потвърдена понижена ензимна активност се провежда генетичен тест за идентифициране на мутацията. При жени, суспектни за БФ, скринингът се основава на изследване на Lyso-GB 3 и последващ генетичен тест. Голяма значимост има фамилният скрининг. Той включва анализ на родословието на пациенти с потвърдена БФ. Установяването на засегнати членове от семейството на пробанда в началото на тяхното заболяване позволява те да бъдат наблюдавани и да се започне навременно лечение.

#### **1.3.10.7. Лечение**

Контролът на симптомите и предотвратяването на усложненията е основната цел на лечението. Към момента са налични три възможности за лечение (Syed Rizwan A. и съавт. 2020; Branton МН, и съавт. 2002; Schiffmann R. 2019). Ензим-заместителната терапия (ЕЗТ) при пациенти с БФ е основното лечение, като коригира ензимния дефицит и може да забави прогресирането на заболяването. Показана е за дългосрочно лечение. Одобрени за лечение са два медикамента агалсидаза алфа и агалсидаза бета. В последен етап на клинични проучвания е и пегунигалзидаза алфа (PRX-102). Нов вариант като перорално лекарство е мигаластат. Представява терапия на принципа на технологията Chaperone (ССТ). Постига стабилизиране на ензимите и подобряване на ефикасността им. Води до подобряване на болестните прояви. Не е одобрено за лечение при всички мутации за БФ.

### **1.4. Методи на диагностика на невропатия на тънките влакна.**

Автономната нервна система има многокомпонентна структура, включваща части на периферната, и на централната нервна система. Поради обширната инервация на повечето

органи, съществуват редица различни техники за изучаване на вегетативната нервна система. Тестовите за оценка на автономните функции, обикновено включват три основни области:

- измерване на парасимпатиковата холинергична кардиовагална функция,
- измерване на симпатиковата адренергична вазомоторна функция и
- измерване на симпатиковата холинергична судомоторна функция.

Тези тестове помагат да се локализира лезията в рамките на автономната нервната система и по този начин помагат в диференциалната диагноза. Изследването на автономните функции е препоръчителна част от скрининга на полиневропатии при индивиди със симптоми на автономна дисфункция. Комбинация от различни тестове за автономна функция осигурява по-висока чувствителност и специфичност. Въпреки че методите за количествено определяне на плътността на автономните влакна в кожните биопсии все още са в процес на развитие, е постигнат значителен напредък в разбирането на структурните и функционалните корелати при заболяванията с автономна дисфункция.

#### **1.4.1. Неврофизиологични автономни тестове**

- **Electrical Stimuli-Evoked**

Електрически стимули активират А $\delta$ - и/или С-влакна и предизвикват потенциал, причинен от болка, като се използва ток, приложен периферно при дефиниран минимум с постепенно увеличаване до възприемане на електрически стимул и след това до болка от субекта (Crucci G. и съавт. 2008).

- **Laser-Evoked Potentials**

Кратки (милисекунди) лазерни стимули активират А $\delta$ - и С-ноцицептори в кожата и предизвикват лазерно предизвикани мозъчни потенциали (LEP) . Установена е корелация между промените на латентност и амплитуда със загубата на тънко миелинизирани нервни влакна при биопсия на сурален нерв и степента на хипоалгезия (Kakigi R и съавт. 1991). В ранните стадии на диабетна невропатия, промените в LEP са с по-висока диагностична



чувствителност в сравнение с клиничния преглед при откриване на дисфункция на тънките влакна.

- **Количествена оценка на сетивността (QST)**

Метод за откриване на функционалните увреди на А $\delta$ - и С-влакна. QST е утвърден метод за определяне на фините сензорни отклонения. Чрез него се определят праговете за топло и студено, за болка, предизвикана от топлина и студ. Като психофизичен тест, QST изисква активно участие на пациента и може да има грешки поради липса на внимание. Диапазонът на нормалните стойности е широк, така че може да се получат и фалшиво отрицателни резултати. Като се имат предвид тези фактори, QST е използван като умерено чувствителен инструмент за откриване на дисфункция на тънките влакна, както при невропатия с тънки влакна, така и в други състояния, свързани с увреждане на тънките влакна. По-специално, този неинвазивен метод може да се използва за оценка на прогресията на различни заболявания и ефекта от приложените терапии (Bacakonja MM. и съавт. 2009; Rolke R. и съавт. 2006).

- **Симпатиков кожен отговор (СКО)**

През 1984 г. Shahani, В.Т. и съавт. въвеждат СКО, като метод за изследване на функцията на тънките немиелинизирани нервни.

Симпатиковият кожен отговор е метод, който се използва за диагностика на различни заболявания на ПНС и ЦНС (Петрова Ю. 1994). СКО е полисинаптичен рефлекс, който се активира от различни аферентни пътища. Крайният еферентен път включва пре- и постганглионарни симпатикови влакна и ефекторен орган - потни жлези. Рефлексът се регулира в задния хипоталамус, ретикуларната формация и гръбначния мозък. Морфологията на СКО е променлива и потенциалите могат да бъдат моно-, би- или трифазни. Симпатиковият кожен отговор отразява абнормната функция на тънките немиелинизирани влакна при предимно аксонни невропатии. СКО се генерира в дълбоки слоеве на кожата от рефлекторно активиране на потните жлези чрез холинергични судомоторни симпатикови еферентни влакна. СКО се записва лесно на повечето

стандартни ЕМГ апарати. Активните електроди се поставят в дланта или ходилото, след почистване на кожните повърхности и използване на електролитни гелове. Също може да бъде записано от челото (Veilleux M. и съавт. 1990), аксилите (Baba M. и съавт. 1988) или гениталиите (Ertekin C. и съавт. 1987). Температурата на тиха, слабо осветена, стая обикновено се поддържа между 22–24 °С или по-висока (Lader МН. и съавт. 1962), като субектът е легнал и отпуснат. Най-често използваният тип стимул е електрическият на периферен нерв (n.medianus и n. tibialis). Прилаганият електрически стимул обикновено е единичен импулс с продължителност 0,1–0,2 ms, и минимален интервал между стимулите > 30 s. Интензитетът на стимула обикновено варира между 10 и 30 mA. Основни параметри на симпатиковия кожен отговор са латентност, амплитуда и продължителност. Те се повлияват от фактори на заобикалящата среда, телесната температура, позиция на тялото, психическо или емоционално състояние, физическата активност, различните стимулации и циркадните ритми. Амплитудата на СКО зависи от възрастта. При измерване от пик до пик амплитудата варира 0,5 до около 3 mV. Латентното време е около 3 сек. в ръцете и около 6 сек. при отвеждане от стъпалото при контралатерална електростимулация. (Миланов И. и съавт. 2003). СКО присъства при субекти на възраст под 60 г., при субекти над 60 години се открива само в 50% от краката и в 73% от ръцете (Drogy VE. И съавт. 1993).

СКО има много ограничения в клиничната практика поради между- и интра-индивидуална вариабилност на латентността и амплитудата на единични реакции и на феномена на привикване, който прави трудни за изчисляване на нормативните стойности на параметрите на СКО. Следователно, в общата клинична практика, СКО се смята за нарушен със сигурност само ако липсва. (Vetrugno и съавт. 2003; Chroni и съавт. 2006). Липса на СКО след стимулация може да възникне поради привикване. За интерпретацията на СКО трябва да се извършва заедно с други тестове за судомоторна функция (Drogy VE. И съавт. 1993). Заболявания, при които е установен абнормен СКО са представени на таблица 5.

**Таблица 5. Абнормен СКО при болести на периферната и централната нервна система**

<b>Периферни невропатии</b>	Диабетна полиневропатия Транстиретинова фамилна амилоидоза Болестта на Фабри НСАН НСМН Склеродермия Алкохолна полиневропатия Болест на Sjogren Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Болести на централната нервна система</b>	Болестта на Паркинсон Мултисистемна атрофия Множествена склероза Гръбначномозъчни увреди Амиотрофична латерална склероза Ишемичен мозъчен инсулт

- **Sudoscан**

Судосканът е тест, който дава точна оценка на функцията на тънките нервни влакна, които инервират потните жлези. Осигурява ранна диагностика, бърз и неинвазивен анализ на судомоторната функция. Определя се способността на потните жлези да освобождават хлорни йони в отговор на електрически стимул по дланите на ръцете и ходилата на краката, области с най-висока плътност на потните жлези. Изследването изисква 2 минути, през които се прилагат 4 комбинации от 15 различни ниски постоянни напрежения. Не се изисква предварителна подготовка за изпълнението. Субектът поставя дланите и стъпалата си върху електродите. Машината измерва ЕхП, което е съотношението на тока, върху приложена постоянна мощност, измерена в микросименс ( $\mu S$ ) за ръцете и краката. Резултатите от тестовете могат да се използват като индикатори за пациенти с риск от автономна дисфункция чрез измерване на електрохимичната проводимост на кожата. За нормална ЕхП на ходилата се приемат резултати над 67  $\mu S$ . При ЕхП на кожата на ходилата под 66  $\mu S$  чувствителността на този метод за потвърждаване на смутената автономна регулация е 76%, а специфичността е 85% (Castro J. и сътр., 2016). Използваните референтни стойности в нашата практика са:

- ❖  $>66 \mu\text{S}$ - норма;
- ❖  $60\text{--}40 \mu\text{S}$  = умерена дисфункция;
- ❖  $<40 \mu\text{S}$  = тежка дисфункция (Hubert D. и съав. 2011)



Фиг. 5 Общо представяне на SUDOSCAN (електроди за ръце, крака и главен модул).

- **Терморегулаторният тест за потоодеяне (TST)**

Измерва целостта на терморегулаторната система от хипоталамуса към потните жлези. Пациентът е поставен в "подобна на сауна" среда за повишаване на основната телесна температура. Когато телесната температура се увеличава с 1 градус, до хипоталамуса достига информация за промяна на температурата и възниквава значително изпотяване, което може да се измери с актуален индикатор. TST интерпретира процента на телесна повърхностна анхидроза (TST%), което корелира с пръви на автономна невропатия (Fealey RD. и съавт. 1989).

#### 1.4.2. Сърдечно-съдови автономни рефлексни тестове

- **Тест с дълбоко дишане**

Респираторно медираната ВСЧ е най-широко използваният индекс на сърдечната парасимпатикова функция. Тестът е обективен, лесен за изпълнение, и изисква сравнително малко съдействие от изследвания. Основава се на варирането на СЧ по време на дълбоко дишане, с ускоряване на СЧ при вдишване и забавянето ѝ при издишване. (Георгиева-Христова Д. 2017)

- **Тест на Валсалва**

Оценява се едновременно симпатиковата адренергична и парасимпатикова функция. При този тест вследствие на форсирано издишване срещу съпротивление и поддържане на експираторно налягане от 40 mmHg в продължение на 15 секунди, настъпва ускоряване на СЧ, последвано от забавянето ѝ при прекратяване на налягането (Kotter P. и съавт. 1976) Едновременно с промените в сърдечночестотната реактивност настъпва и реакция на АН, което се понижава при форсирано издишване и се повишава след прекратяване на експириума. Фази:

- **1 фаза** – по време на началното рязко поемане на въздуха се наблюдава силно увеличение на налягането в гръдния кош, настъпва констрикция на съдовете, намиращи се там, включително и на сърдечните кухини. Всичко това води до увеличаване на артериалното налягане. Барорецепторите, намиращи се в стената на съдовете регистрират повишеното налягане там, изпращайки сигнал до продълговатия мозък. В отговор на това се включва парасимпатиковата нервна система, водеща до намаляване на сърдечната честота.
- **2 фаза** – намалението на сърдечната честота е доста краткотрайно. Вследствие увеличеното налягане в гръдния кош, се потиска връщането на венозната кръв към сърцето и се намалява по този начин сърдечния дебит. Артериалното налягане се понижава, което води до рефлекторно увеличаване на сърдечната честота.
- **3 фаза** – след 10 сек., когато пациентът започне да диша правилно се отчита намаляване на налягането в гръдния кош. Налягането в аортата в този момент спада, на фона на краткотрайно засилване на сърдечната честота.

- **4 фаза** – след като сърцето започне да се пълни отново с кръв, сърдечният дебит също се увеличава. Наблюдава се увеличение на артериалното налягане и повишение на периферното съдово съпротивление (Георгиева-Христова Д. 2017)

- **Отговор на сърдечната честота при промяна на положението на тялото**

Хемодинамичният отговор при изправяне представлява физиологична основа за измерване на автономната функция. Включват се редица неврогенни, хемодинамични и хуморални компенсаторни механизми. За изясняване на патогенетичните механизми на възникване на ортостатична дезавторегулация се извършват тестове, включващи активни и пасивни ортостатични промени. Промените в сърдечно-съдовата функция са различни при активно и пасивно ортостатично натоварване. Най-общо настъпва участване на сърдечния ритъм с 20-40%, повишаване на периферното съдово съпротивление с 30-40%, снижаване на систолния ударен обем с 20-40% и на циркулиращия ефективен кръвен обем с 15-20%. За да се направи оценка на сърдечните отговори към активно изправяне, D. Ewing (1978) въвежда съотношението „30/15”, което представлява параметър на кардиовагаланата функция и е мярка за съхраненост на вагусовата инхибиция. Това е съотношението между най-късия RR-интервал около 15-ия сърдечен удар (приблизително 15 секунди след изправяне) и най-дългия RR-интервал около 30-ия сърдечен удар (приблизително 30 секунди след изправяне) (Георгиева-Христова Д. 2017)

- **Тестове на симпатикова адренергична функция**

Отговор на артериалното налягане към активно изправяне и пасивно накланяне на тялото. Най-често извършващият се сърдечно-съдов тест за оценка на функцията на симпатиковата нервна система е отговорът на АН към постурални промени. Пасивното накланяне е по-чувствителен тест в сравнение с активното изправяне поради минимизиране на компенсаторната реакция, дължаща се на активна мускулна контракция, която теоретично може да засили този отговор. Ортостатичните промени в системното артериално налягане показват големи индивидуални вариации, но имат относително определени граници. Приема се, че промяната на систолното артериално налягане (САН) е с  $\pm 10$  mm Hg преди 60-годишна възраст и с  $\pm 20$  mmHg след 60-годишна възраст.

Диастолното артериално налягане (ДАН) и средното артериално налягане (СрАН) се променят с 10-20 mmHg (18). Спадането на САН с повече от 30 mmHg и на ДАН с повече от 15 mmHg или на СрАН с повече от 20 mmHg е абнормно. Увеличаването на възрастта, както и наличието на артериална хипертония снижават реактивността на барорецепторите. (Георгиева-Христова Д. 2017)

- **Изометрична волева контракция**

Определянето на промяната на АН и СЧ, наблюдавани при продължителна изометрична контракция, се използва като клиничен тест на симпатикова функция. При здрави хора тестът предизвиква рефлекторно повишаване на СЧ и на системното АН най-значително през първата и втората минута след контракцията. Промяната в ДАН се определя като разлика между максималното ДАН преди освобождаване на напрежението и средното ДАН на 20-ия удар непосредствено преди усилието. Отсъствието на повишаване на ДАН се смята за индикатор на симпатикова увреда. Нормално в края на усилието ДАН се повишава най-малко с 16 mmHg, сравнено с това преди теста. В допълнение, Phase-rectified signal averaging е новоразработена техника за изследване на сърдечната автономна функция, която може да определи количествено функцията на вагусовите и симпатикови нерви чрез изчисляване капацитета на забавяне и съответно капацитета на ускорение на сърдечния ритъм. Този метод обаче все още не е използван за изследване на автономната дисфункция след инсулт (Георгиева-Христова Д. 2017).

#### **1.4.3. Кожна биопсия. Анализирание на плътността на нервните влакна.**

Намалената инервация на кожата е отличителен белег за невропатия с тънки влакна (НТВ). През последните години методите са усъвършенствани, публикувани са нормативни кохорти, а техниките намират широко клинично приложение. Имунохистохимията с антитела срещу пан-невронния убиквитин хидролазен протеинов ген продукт 9.5 (PGP 9.5) е стандартна техника. Обикновено се оценява броят на епидермалните нервни влакна на епидермиса, т.е. интраепидермалната плътност на нервните влакна (IENFD). Някои лаборатории предлагат допълнителни анализи от кожните биопсии, например, амилоидни петна, имунохистохимия на възпалителни клетки

или анализ на субепидермални нервни влакна (Lauria G. и съавт. 2010; Nolano M. и съавт. 2015).

### **1.5. Изводи от литературния обзор:**

Наследствените периферни невропатии са голяма група неврологични заболявания с хетерогенни клинични прояви и генетичен спектър. При част от тях, освен прояви от страна на ангажиране на дебеломиелинизирани нервни влакна, се наблюдава ранно засягане на тънките нервни влакна.

Предвид разширяване на терапевтичните възможности за част от НПН, ранната диагноза, проследяването на безсимтомните носители и своевременното започване на етиопатогенетична терапия е от съществено значение.

В България не е провеждано системно проучване на засягането на тънките нервни влакна при различни форми на НПН. Не са проследявани диагностицираните безсимтомни носители и болни с хТТРА във времето.

## **2. Цел**

- 2.1. Да се проучат генотип-фенотипните корелации при различни форми на наследствени периферни полиневропатии.
- 2.2. Да се оцени засягането на тънките нервни влакна при диагностицираните в България форми на наследствени периферни полиневропатии.

## **3. Задачи**

За постигането на гореописаните цели са поставени следните задачи:

1. Събиране на кохорта от пациенти с наследствени сетивни и моторни невропатии, херeditарна транстиретинова амилоидоза и болестта на Фабри.



2. Детайлно фенотипизиране на различни форми на наследствени периферни полиневропатии с използването на клинични и неврофизиологични методи.
3. Генеалогично проучване на засегнатите фамилии с оглед изясняване типа на унаследяване
4. Проследяването на безсимтомните носители на хТТРА с използването на електроневрографски методи през период от 6 месеца до 2 години.
5. Сравняване на периода на ангажиране на тънките нервни влакна при безсимтомните носители на различни мутации на хТТРА.
6. Изработване на корелации между тежестта на протичане на хТТРА и степента на засягане на тънките нервни влакна при различните мутации през период от 6 месеца до 2 години.
7. Сравняване на степента на засягане на сърдечно-съдовата и периферно-нервната система при болни с различни мутации на хТТРА с използването на клинични показатели и методи.
8. Сравняване на степента на ангажиране на тънките нервни влакна при пациенти с различни ШМТ форми.
9. Сравняване на степента на ангажиране на тънките нервни влакна при пациенти от мъжки и женски пол с болестта на Фабри.
10. Събиране на кръвни проби и генетично верифициране на всички пациенти.

## 4. Клиничен контингент на изследване

Изследвани са общо **233** индивиди, като всички те са генетично верифицирани. Те се класифицират по следния начин:

- **58** с наследствени моторни и сетивни полиневропатии с мутации в следните гени:
  - *HINT1*- 9
  - *CTDP1*- 3
  - *Cx32*- 4
  - *PMP22*- 21

- *NDRG1*- 10
  - *SORD*- 3
  - *MPZ*- 4
  - *HK1*- 2
  - *SH3TC2*- 1
  - *GDAP*- 1
- **24** с болестта на Фабри.
- 10 мъже
  - 14 жени
- **151** с Наследствена транстиретинова амилоидоза със следните мутации в транстиретиновия ген: Glu89Gln; Ser77Phe; Val30Met; Gly47Glu; Glu54Leu.

## 5. Методи

Методите на изследване включват:

**1/ Анамнеза включително фамилна с провеждане на генеалогичен анализ.**

**2/ Неврологичен статус вкл.**

- При болните с хТТРА са отчетени клинични параметри: пол, възраст, тип мутация, neuropathy impairment score (NIS)- комбинирана клинична точкова система, която оценява мускулна слабост, рефлекс и сетивност по скала от 0-244 (Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, et al. 1991; Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, et al. 2005), (приложение 1), индекс на телесна маса (ИТН)- кг/м<sup>2</sup>, оценката на стадия на хТТРА (Coutinho P. и сътр., 1980) (приложение 2).

**3/ Неврофизиологични изследвания:**

- Електроневрография и електромиография
- Симпатиков кожен отговор (СКО)

- Sudoscan

Използвани са данните от ЕхоКГ и кардиологичната оценка, проведени от доц. Господинова в Експертния център по сърдечна амилоидоза, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, аудиометрия, изследвания на мозъчно-стволови слухови евокирани потенциали (м.с.СЕР), МРТ на главен мозък, невроофтальмологични изследвания, индиректна ларингоскопия, проведени в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ “Александровска”.

#### 4/ Генетични изследвания

Молекулярно-генетичният анализ е проведен в Лабораторията по молекулярна патология, СБАЛАГ “Майчин дом”; Генетична и медико-диагностична лаборатория “Геника”; Лабораторията по неврогенетика, Университет - Антверпен, Белгия. При всички изследвани индивиди е получено информирано съгласие за молекулярно-генетично изследване.

- Методологията за генетично тестване на хТТРА

Амилоидогенните патологични варианти в *TTR* гена най-често са единични нуклеотидни замени в белтък-кодиращата последователност, които водят до промяна на кодираната аминокиселина (*missense* варианти) (Mutations in Hereditary Amyloidosis. Accessed February 12, 2022. <http://amyloidosismutations.com/>). Тъй като *TTR* генът се състои само от 4 екзона, изследването на такива генетични дефекти изключително успешно се провежда чрез директно секвениране по метода на *Sanger* (Sanger F. и съавт. 1977).

Процедурата включва следните стъпки:

- Изолиране на високомолекуларна ДНК от периферна кръв по солеви метод. Материалът за изследване може и да варира (букална лигавица и др.)
- Намножаване чрез полимеразна верижна реакция (*polymerase chain reaction, PCR*) на целевия ДНК фрагмент. Всеки от *TTR* екзоните се размножава и секвенира по отделно чрез използване на специфични олигонуклеотидни праймери.
- Ензимно пречистване на размножения продукт с реактива ЕхоZAP

- Провеждане на секвенционна реакция чрез реактив за секвениране BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit. Методът се основава на използването на флуоресцентно белязани дидезоксинуклеотидтрифосфати (ddNTP).
  - Пречистване с леден етанол / EDTA на секвенираните фрагменти
  - Електрофоретично разделяне на секвенираните фрагменти с автоматичен секвенатор тип капилярна електрофореза ABI 3130.
  - Визуализация и анализ на резултатите с програмата Sequencing Analysis v.5.1.1
- Методологията за генетично тестване на ШМТ

За провеждане на генетичните анализи беше използвана високомолекулна ДНК, изолирана от ядрени кръвни клетки. Венозна кръв беше взимана в пластмасови епруветки (3-10 ml), съдържащи антикоагулант - K<sub>3</sub>EDTA (етилен диамин тетраацетат), от 30 минути до 1 час след хранене. Кръвната проба беше съхранявана за максимум 48 часа при +4°C. При невъзможност за обработка в този интервал от време, тя беше замразявана при -70 °C.

Преданалитична обработка на биологичния материал

- Изолиране на ДНК от венозна кръв

Високомолекулна ДНК беше изолирана от венозна кръв чрез полуавтоматизирана система Chemagic Magnetic Separation Module I (Chemagen) спазвайки протоколите препоръчани от производителя ([www.chemagen.com](http://www.chemagen.com)). Принципът на изолирането на ДНК с помощта на тази система се състои във високо-специфичното свързване на ДНК към магнитни частици и пречистването ѝ с помощта на последователност от различни буфери с патентован състав (Chemagic DNA Blood кит).

- Оценка на качеството и концентрацията на изолираната ДНК

Аналитична обработка

- Полимеразна верижна реакция (Polymerase Chain Reaction – PCR)

Полимеразната верижна реакция (PCR) е основен метод, използван в молекулярната биология и молекулярната диагностика. Състои се в *in vitro* ензимно

намножаване (амплификация) на избрани нуклеотидни последователности, ограничени от известни секвенции.

Използвана апаратура: Апарат за PCR-амплификация Veriti 96-well (ABI) или Bioer Gene Pro (Harlow scientific)

- Качествен и количествен контрол на полимеразната верижна реакция
- Изследване на микросателитни варианти чрез фрагментен анализ
- Директно секвениране (Секвениране по Sanger)
- Екзомно секвениране за откриване на болестотворни мутации.

## **5/ Статистически методи**

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
3. Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton exact test и тест  $\chi^2$  - за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.
4. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
5. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на повече от две независими извадки.
6. Post Hoc множествено сравнение – коефициенти на Бонферони.
7. Т-критерий на Стюдънт – за сравняване средните аритметични на две независими извадки.
8. Непараметричен тест на Крускал-Уолис - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на повече от две независими извадки.

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

10. Repeated measures ANOVA – дисперсионен анализ за сравняване секретните аритметични при множествени сравнения.

11. Тест на Маучли – за проверка разпределението на мултиномалност.

12. Т-критерий на Стюдънт - за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две зависими извадки.

13. Непараметричен тест на Фридман – за проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки.

14. Непараметричен тест на Wilcoxon - за проверка на хипотези за различие между две зависими извадки.

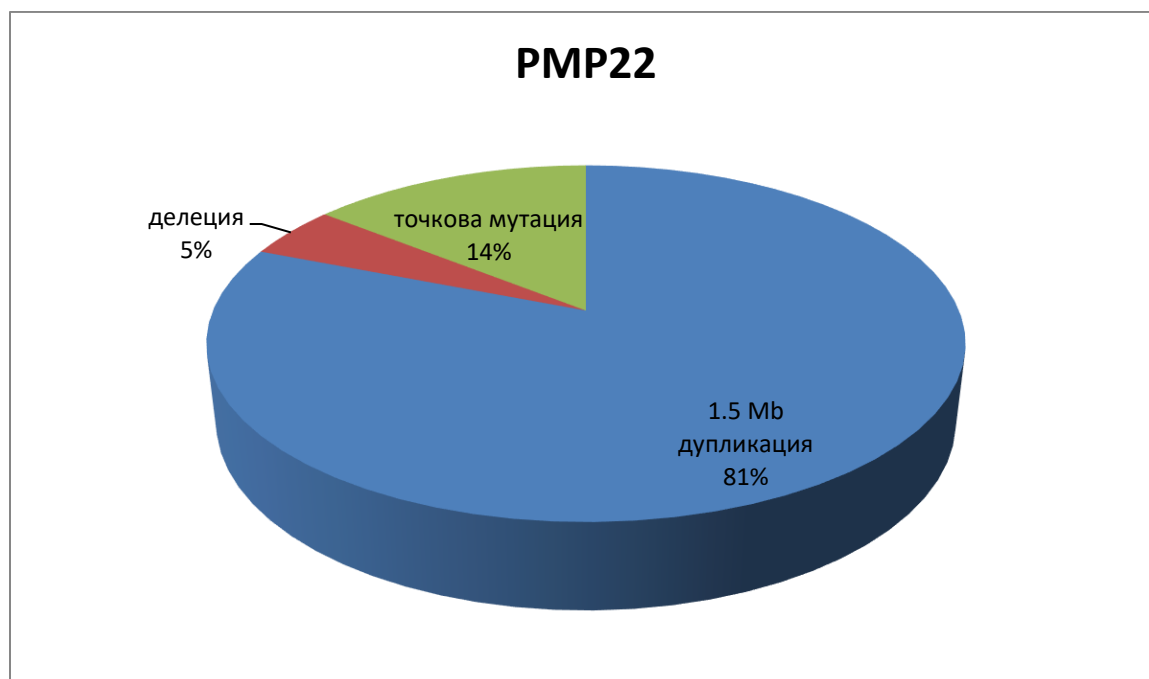
15. Корелационен анализ - за оценка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.

## 6. Резултати и обсъждане

### I. Наследствени моторни и сетивни полиневропатии.

#### 1. Пациенти с мутации в *PMP 22* гена: 1.5 Mb дупликация, делеция, точкова мутация на *PMP 22* гена.

Представяме клиничните, неврофизиологични данни (ЕНГ, СКО) и резултати от Судоскан при 21 пациенти от които 17 с 1.5 Mb дупликация, 1 с делеция и 3 с точкова мутация- Cys42Tyr на *PMP 22* гена. Средната възраст на изследване на пациентите (13 жени и 9 мъже) е 44,9 (SD 15.49) г.



Фиг.6 Разпределение на изследваните пациенти ШМТ тип IA.

#### 1.1. 1.5 Mb дупликация на *PMP 22* гена

Началните оплаквания при пациентите се състоят в нарушение в походката, слабост на дисталните мускули на долни крайници и деформитети на стъпалата (*pes cavus* и *pes equinovarus*). Средната възраст на началото на оплакванията е 15,8 г с вариация между 2 и 60 г. Осем от пациентите се оплакват от изтръпвания, мравучкания и болки в дистални отдели на горни и долни крайниците. Ходът на заболяването се отчита като бавно прогресиращ, няма пациент със загубена самостоятелна походка.

При мъж на 28 г. се установяват скелетни деформации по типа *pes cavus* и *pes equinovarus*, останалият му неврологичен статус е нормален. От неврологичния статус при всички останали пациенти се установява дистална мускулна слабост в долните крайници, засягаща най-вече дорзална флексия на пръстите и стъпалата (16/17), тибиялна пареза (8/17), лицева мускулна слабост (1/17). Ахиловите рефлексии са липсващи при 14/17 пациенти, коленните рефлексии 13/17 са липсващи, стилорадиалните – при 7/17 пациенти, при останалите е налице хипорефлексия. Дистална хипестезия поне за една модалност в долни и горни крайници се установява при 15/17 пациенти. Дистални мускулни хипотрофии в долни и горни крайници се установява при 13/17 пациенти. При 13 пациенти е налице *pes cavus*, а при 4 и *pes equinovarus*. При 6 пациенти е налице и сензорна атаксия. При жена на възраст 49 г. се установява хипакузис, а при жена на 37 г. хипакузис, лезия на н.абдуценс вляво и двустранен положителен патологичен рефлекс на Бабински.

## 1.2. Делеция на *PMP 22* гена

Представяваме един пациент с АД делеция на *PMP22* гена с ННПП фенотип. Възрастта на изследване е 71 г. Началото на оплакванията от 16 г. с периодична мускулна слабост на различни крайници след физическо натоварване с частично възстановяване. Постепенно във времето са забелязани хипотрофии на мускули на дистални отдели на горни крайници, тремор в 4-те крайника. От 50 год. възраст с прогресиращо намаляване на слуха. От неврологичния статус се установява анакузис вляво и хипакузис дясно, арефлексия в горни крайници и хипорефлексия в долни крайници, асиметрична мускулна слабост в дистални мускули на горни крайници Л>Д, хипотрофии на мм.тенар, интереси



дорзалис I. Проведени евокирани потенциали показват двустранно нарушена зрителна аферентация повече при монокуларна стимулация и нарушена слухова аферентация на ниско стволново ниво повече при лява монаурална стимулация.

### **1.3. Точкова мутация в *PMP 22* гена**

Представяме фамилия с СМТ 1А фенотип вследствие хетерозиготна мутация в *PMP22* гена - Cys42Tyr. Нуклеотид 124 в екзон 3 от кДНК на *PMP22* гена показва G-към-A хетерозиготна мутация, която се смята, че причинява замяна на цистеин с тирозин в кодон 42 на първи екстрацелуларен домен на *PMP22* протеина (Гергелчева В. Дисертационен труд- Фенотипни характеристики и генотип и фенотип корелации при седем форми на болестта на Шарко-Мари-Тут 2005г.)

Изследвани са 3 пациенти от фамилия с АД унаследяване на ШМТ. Средна възраст на изследване на пациентите (2 жени и 1 мъж) е 52,3 (SD 11.71) г. Началните оплаквания при болните от женски пол варира между 3-30 г и се изразяват в нарушения на походката и чести падания поради слабост и деформации на стъпалата. При двете пациентки от неврологичния статус се установява перонеална и тиббиална парези, коленна, Ахилова арефлексия и хипорефлексия в горни крайници, анестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, смутен двумерно-пространствен, ставно-мускулен усет и сензорна атаксия. Горни крайници се засягат след 50 год. възраст със слабост, хипотрофии и изтръпване по дистален тип. Началните оплаквания при мъж на 40 г са от 29 год. възраст, които се изразяват със затруднение в стъпването на пети и схващания на мускулите на подбедриците след физическо натоварване. От неврологичния статус се установява перонеална пареза, Ахилова арефлексия и асиметрична скелетна деформация на стъпалата пес кавус, по-изразена вдясно. Липсват оплаквания от страна на горните крайници.

**Таблица 6. Клинични данни при пациентите с мутации в *PMP22* гена**



Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване/г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлексии (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии	други
№1/м	дубликация	9	34	Перонеална пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова и стилорадиална арефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на долни крайници	-
№2/м	дубликация	7	51	Перонеална и тибиялна пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова и коленна арефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на долни крайници	-
№3/м	дубликация	15	54	Перонеална и тибиялна пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в горни и долни крайници; смутени дълбока сетивност, двумерно-пространствен, ставномускулен и вибрационен усет, положителен Ромберг	Ахилова, коленна арефлексия и стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус, пръст „чукче”	Дистални мускули на долни и горни крайници	-
№4/м		20	22	Перонеална пареза	Парестезии по дистален тип в горни и долни крайници	Ахилова хипорефлексия	-	-	-
№5/ж	дубликация	10	49	Перонеална пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в горни и долни крайници; смутен вибрационен	Ахилова, коленна арефлексия и стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на долни и горни крайници	Двустранен хипакузис

					усет положителен Ромберг				
№6/ж	дубликация	12	43	Перонеална и тибиялна пареза; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хипестезия за повърхостна сетивност в горни и долни крайници; смутен вибрационен усет положителен Ромберг	Ахилова, коленна и стилорадиална арефлекси	Пес кавус	Дистални мускули на долни и горни крайници	-
№7/ж	дубликация	60	68	Перонеална и тибиялна пареза	Дистална хипестезия за повърхостна сетивност в долни крайници; смутен вибрационен усет положителен Ромберг	Ахилова, коленна и стилорадиална арефлекси	Пес кавус Пес еквиноварус, пръст "чукче" в долни крайници	Дистални мускули на долни крайници	
№8/м	дубликация	17	36	Перонеална пареза	Дистална хипестезия до анестезия за повърхостна сетивност в долни крайници, смутена дълбока сетивност, двумерно- пространствен, ставномускулен и вибрационен усет	Ахилова, коленна и стилорадиална арефлекси	-	Дистални мускули на долни и горни крайници.	-
№9/ж	дубликация	10	27	Перонелна пареза	съхранена	Коленна ахилова арефлексия	-	-	-
№10/ж	дубликация	5	51	Перонелна пареза	съхранена	Коленна ахилова арефлексия, стилорадиална	Пес кавус	Дистални мускули на долни крайници.	-

						хипорефлексия			
№11/ж	дубликация	2	37	Перонеална и тибиална парези; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Коленна и ахилова арефлексия, стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус Пес еквиноварус	Дистални мускули на долни и горни крайници.	Хипакузис, лезия на п.abducens вляво, двустранен Бабински+
№12/ж	дубликация	12	53	Перонеална и тибиална парези, слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хипестезия до анестезия за повърхностна сетивност в долни и горни крайници, смутена дълбока сетивност, двумерно-пространствен, ставномускулен и вибрационен усет в долни крайници	Генерализирана арефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на долни и горни крайници	
№13/ж	дубликация	15	59	Перонеална и тибиална пареза.	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, Смутена дълбока сетивност, вибрационен усет положителен Ромберг	Коленна, ахилова и стилорадиална арефлексия	-	Дистални мускули на долни и горни крайници.	-
№14/ж	дубликация	7	44	Перонеална и тибиална пареза, проксимална мускулна	Смутена дълбока сетивност, вибрационен усет положителен Ромберг	Арефлексия в долни крайници хипорефлексия в горни крайници	Пес кавус	Дистални мускули на долни и горни крайници.	Криловидни лопатки, лицева мускул

				слабост в долни крайници; слабост на дистални мускули на горни крайници					на слабост
№15/ж	дубликация	50	50	Перонеална пареза	Парестезии по дистален тип в горни крайници	Генерализирана арефлексия	Пес кавус, пръсти тип „чукче” в долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници.	
№16/ж	дубликация	4	9	Перонеална пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Коленна и Ахилова хипорефлексия	Пес кавус Пес еквиноварус	-	-
№17/м	дубликация	14	28	Съхранена	съхранена	нормални	Пес кавус Пес еквиноварус	-	-
№18/ж	р.Сус42Тур	3	57	Перонеална и тибиялна пареза; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална анестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, смутен ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет в долни крайници, положителен Ромберг	Коленна и Ахилова арефлексия	Пес кавус Пес еквиноварус Пръст „чукче” в долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници.	
№19/м	р.Сус42Тур	29	39	Перонеална пареза	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова арефлексия, стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус Д>Л	Дистални мускули на долни крайници	
№20/м	делация	16	71	Дистална мускулна слабост в горни крайници	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни и горни	Арефлексия в горни крайници, хипорефлексия в долни крайници	-	Дистални мускули на долни и горни крайници	Анакуз ис вляво, хипакуз ис

				Л>Д	крайници Л>Д				вдясно
№21/ж	р.Сус42Тур	30	61	Перонеална и тибиялна пареза; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална анестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, смутен ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет в долни крайници, положителен Ромберг	Коленна и Ахилова арефлексия	Пес кавус Пес еквиповарус Пръст „чукче“ в долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници.	-

ЕНГ е проведена при всички пациенти с мутации в *PMP22* гена. При всички пациенти с дупликация в *PMP22* гена е налице сетивно-моторна демиелинизираща периферностволова увреда – снижени СП в демиелинизиращия диапазон и удължени ДЛВ (табл.7) с вторична аксонна дегенерация при повечето изследвани нерви. Скоростите на провеждане са в диапазона 13.9-37.4 m/s по n.medianus. При 4 пациенти на възраст между 36-49 г. липсва провеждане от долни крайници. При мъж на 28 год. възраст сетивните влакна на горни и долни крайници са съхранени (CV/Lat/Amp n.medianus- 46.7/5.10/23.2; n.suralis-51.0/3.93/16.2; n.ulnaris-48.2/4.65/21.5).

При пациенти с точкова мутация Cys42Tyr са налице данни за сензомоторна демиелинизираща периферностволова увреда с вторична аксонна дегенерация със скорости на провеждане по н.медианус в диапазона 29.7- 33.2 м/с. Дистални латенции на СМАП са удължени, амплитудите на СМАП и СНАП са снижени до липсващи в горни крайници. При пациент с ННПП фенотип от електоневрографското изследване е налице демиелинизираща полиневропатия с вторична аксонна дегенерация със скорост на провеждане по n.medianus 20.1 m/s. Установява се блок в провеждането по н.перонеус на ниво фибула и н. тибialis на ниво задноколянна ямка. Спадане на А на дисталния спрямо проксималния СМАП с -13%

Судоскан и симпатиков кожен отговор са проведени при всички пациенти, като при нито един от тях няма клинични данни за автономна дисфункция. При 6 пациенти (4 жени/2 мъже) се установява умерена редуция на ЕхП със средна стойност за ходила/ длани- 59.5  $\mu$ S/ 62  $\mu$ S. При жена на 57 г и мъж на 31 г. се установява тежка редуция на ЕхП със средна стойност за ходила/длани- 43.5  $\mu$ S /38.25  $\mu$ S. При 13/21 пациенти е налице нормална ЕхП. Симпатиков кожен отговор е абнормен при 13/21 изследвани пациенти на възраст ср. 56,66 г. При 6 пациенти (5 жени/1 мъж) се установяват намалени амплитуди (А) в долни крайници (ср. стойност за А- 0,254 mV) при нормални А в горни крайници. 2 мъже на 39 г и 51 г. са с данни за намалени А в 4-те крайника (ср. стойност на А в ръцете 0,265 mV и ср. стойност на А в краката- 0,127 mV). При 5 пациенти (4 жени/1 мъж) се установяват по-ниски от нормата амплитуди в горни крайници (ср. стойност на А 0,243 mV) и липсващи отговори в долни крайници. 7/21 пациенти показват нормални резултати при провеждането на двата метода (4 мъже/3 жени).



**Таблица 7. Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО) и резултати от судоскан при пациентите с дупликация, делеция и точкова мутация (Cys42Tyr) на PMP22 гена**

пациент/пол	моторен н.медианус-СП/ДЛВ/А	сетивен н.медианус-СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu$ S	ЕхП длани $\mu$ S	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№1/м	17.8/12.8/0.54	НП	72-70	84-79	0.92-1.04	0.75-0.69
№18/ж	33.2/8.72/2.8	20.6/10.6/4.9	84-78	86-85	0.75-0.75	0.14-.012
№2/м	20.9/17.5/0.44	НП	59-62	77-80	0.25-0.33	0.11-0.15
№3/м	24.2/8.95/10.1	НП	63-49	71-73	0.55-0.58	0.32-0.29
№4/м	29.9/8.00/4.3	НП	93-94	90-89	1.25-1.29	0.73-0.73
№5/ж	25.4/9.82/1.85	22.1/9.12/4.0	59-59	83-81	0.55-0.51	0.32-0.28
№16/ж	15.9/7.36/1.27	20.3/8.20/3.8	88-76	75-73	0.89-0.88	0.65-0.72
№20/м	20.1/8.0/2.1	НП	90-91	84-82	0.77-0.75	0.68-0.71
№6/ж	30.9/11.7/8.6	НП	44-52	81-66	0.10-0.13	НП
№7/ж	28.9/9.48/4.1	24.0/8.52/4.1	59-55	69-65	0.55-0.52	0.20-0.17
№8/м	16.3/11.2/1.8	НП	43-38	63-46	0.15-0.12	НП
№9/ж	29.9/6.60/10.8	21.1/10.4/1.17	86-82	80-78	1.02-0.99	0.85-0.82
№21/ж	37.4/6.31/3.4	29.8/6.06/5.3	72-79	76-75	0.15-0.08	НП
№19/м	29.7/8.44/2.5	НП	82-80	89-88	0.23-0.25	0.14-0.11
№10/ж	19.0/9.17/1.81	НП	42-51	23-21	0.77-0.72	0.56-0.53
№11/ж	25.9/9.46/2.1	НП	82-79	85-85	0.63-0.59	0.55-0.51
№12/ж	20.9/10.5/1.1	НП	55-61	71-69	0.55-0.59	0.23-0.15
№13/ж	26.9/7.73/2.1	НП	71-69	88-82	0.62-0.55	0.44-0.39
№15/ж	13.9/8.77/0.73	НП	82-83	75-74	0.53-0.36	НП
№14/ж	21.8/9.35/3.4	НП	78-73	61-55	0.43-0.38	НП
№17/м	32.1/3.96/8.7	46.7/5.10/23.2	87-86	81-82	0.91-0.89	0.77-0.82

## 2. Пациенти с мутация Asp35Tyr в MPZ гена.

Представяме ключичните, електроневрографските данни (ЕНГ, СКО) и резултатите от судоскан при 4 пациента.

Средната възраст на начало на оплакванията е 52.5 (SD-14.7) г. Първоначалните оплаквания се състоят в изтръпвания на ходилата и нарушения в походката. Сухожилните рефлексии са липсващи в долни крайници (ахилови и коленни) при всички, а в горни крайници – стилорадална хипорефлексия при мъж на 81 г. Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници се установява при 3 пациента, в горни крайници при 1 пациент, при които се установява и смутен ставно-мускулен, двумерно-пространствен и вибрационен усет. При мъж на 48 г се установява единствено смутен

вибрационен усет в долни крайници. Скелетни деформации по типа *pes cavus* се установява при двама пациента. Мускулни хипотрофии на дистални мускулни групи на долни крайници се наблюдават при един пациент. При един пациент се установява постурален тремор в горни крайници. Невроофтالمологичното изследване при 2 пациента не показва зенични нарушения.

**Таблица 8. Клинични данни при пациентите с Asp35Tyr в MPZ гена**

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлекс (СР) гк/дж	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии
№1/ж	Asp35Tyr	38	44	Перонеална и тибиална парези	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова и коленна арефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на долни крайници
№2/ж	Asp35Tyr	62	73	Перонеална и тибиална парези	Дистална хипестезия и дизестезии в долни и горни крайници, смутен ставно-мускулен, двумерно-пространствен и вибрационен усет, положителен Ромберг	Ахилова и коленна арефлексия	-	
№3/м	Asp35Tyr	68	81	Перонеална и поизразена тибиална парези	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова, коленна и стилорадиална хипорефлексия	-	-
№4/м	Asp35Tyr	42	48	Перонеална и тибиална парези	Смутен вибрационен усет в долни крайници	Ахилова и коленна арефлексия	Пес кавус	-

Електрофизиологичните данни (табл.9) показват липса на провеждане от долни крайници при всички пациенти. СП са в рамките на 39.9 – 57.2 m/s за n.medianus. Леко удължено ДЛВ се наблюдава при един пациент. Амплитудите на СМАП са снижени при 2/3 от пациентите. СНАП не се получава при един пациент.

Судоскан и симпатиков кожен отговор са проведени при всички пациенти. При 3 пациента се установява тежка редуция на ЕхП със средна стойност за ходила/ длани- 36,8  $\mu$ S/ 54,16  $\mu$ S. При мъж на 48 г. се регистрира нормална ЕхП. Симпатиковият кожен отговор е абнормен при всички изследвани пациенти. При 2 пациенти (жени) се установяват намалени амплитуди (А) в горни крайници (ср. стойност за А- 0,16 mV) при липсващи А в долни крайници. При мъж на 81 г. не се получават А в 4-те крайнища. При един пациент се установяват нормални А в горни крайници (ср. 0,71 mV) и ниски А в долни крайници (ср. 0,3 mV).

Таблица 9. Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО) и резултати от судоскан при пациентите с Asp35Tyr в MPZ гена

пациент/пол	моторен н.медианус СП/ДЛВ/А	сетивен н.медианус СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu$ S	ЕхП длани $\mu$ S	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№1/ж	57.2/3.15/2.12	43.2/5.90/5.2	45-39	55-61	0.23-0.12	НП
№2/ж	51.3/3.48/1.88	40.7/5.21/4.3	35-36	51-43	0.11-0.09	НП
№3/м	45.3/3.79/5.1	37.8/6.02/6.0	40-26	59-56	НП	НП
№4/м	39.9/5.38/1.41	НП	87-88	88-85	0.78-0.65	0.32-0.28

### 3. Пациенти с мутации в *HINT1* гена

В проучването са включени 9 пациента. Възрастта на изследване на пациентите (8 жени и 1 мъж) варира между 12- и 67 г. Средна възраст на начало на оплакванията е 7.33 (SD 2.59) г. При всички пациенти началните оплаквания се изразяват в промяна на походката поради тежки деформации и дистална мускулна слабост. Пес кавус и пес еквиноварусна деформация на стъпалата се установява при 5 пациента. При момиче на 12 г се установява пес планус и дясноконвексна S-образна сколиоза в торакалния сегмент.

Флексионни контрактури на интерфалангеални стави на пръстите на горни и долни крайници се установява при 6 пациента. От неврологичния статус при всички се установява дистална мускулна слабост в долни крайници- перонеална пареза до плегия 9/9, тибиялна пареза до плегия (8/9). Мускулна слабост на дистални мускули на горни крайници се установява при 5/9 пациента. Сухожилните рефлекс в горни и долни крайници липсват при 3 пациента, стилорадиална хипорефлексия при 4, Ахилова хипорефлексия при 1. При 4/9 се установява дистална хиперпатия за повърхностна сетивност в долни крайници. При 5 пациенти е налице и сензорна атаксия. Дистална мускулна хипотрофия в долни и горни крайници се установява при всички пациенти. Акционен невромиотоничен феномен се позитивира при 9/9.

**Таблица 10. Клинична характеристика на пациентите с невромиотония при *HINT1* мутации**

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлекс и (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии	Миотонични феномени
№1/ж	Arg37Pro	7	67	Перонеална и тибиялна плегия, слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Генерализирана арефлексия	Пес еквинарус; флексионни контрактури на интерфалангеални стави и Ахилесови сухожилия	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници
№2/ж	Arg37Pro	7	12	Перонеална и тибиялна парези	Дистална хиперпатия за повърхностна сетивност в долни крайници	Арефлексия в долни крайници, стилорадиална хипорефлексия.	Пес планус Сколиоза	Дистални мускули на долни крайници	Акционна миотония в горни крайници
№3/ж	Arg37Pro	3	43	Перонеална и тибиялна плегия	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност	Ахилова арефлексия, коленна и стилорадиална	Пес кавус; Пес еквинарус	Дистални мускули на горни и долни крайници	Акционна миотония в горни крайници

					ост в 4-те крайника, смутен ставно - мускулен, двумерно-пространствен и вибрационен усет в долни крайници, положителен Ромберг	хипорефлексия			
№4/ж	Arg37Pro	5	46	Перонеална и тибиална парези	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова и коленна арефлексия, стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус; флексии контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници
№5/м	Arg37Pro	7	32	Перонеална и тибиална парези; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хипестезия и хиперпатия за повърхностна сетивност в долни крайници; смутен ставно - мускулен и двумерно-пространствен усет в долни крайници	Коленна и Ахилова арефлексия, стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус; Пес еквиноварус; флексии контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници

					ци; полож ителен Ромбе рг				
№6/ж	His112 Asn	10	50	Перонеал на и тибиална легия; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистал ни парест езии в долни крайни ци; смутен ставно - мускул ен ,двуме рно- простр анстве н и вибрац ионен усет в долни крайни ци, полож ителен Ромбе рг	Генерали зирана арефлекс ия	Флексионн и контрактур и на интерфалан г-еални стави на горни и долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници
№7/ж	Arg37Pr o	6	48	Перонеал на и тибиална плегия; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистал на хипест езия за повърх ността сетивн ост в долни крайни ци; смутен ставно - мускул ен и двумер но- простр анстве н усет в долни крайни ци; полож ителен Ромбе рг	Генерали зирана арефлекс ия	Пес кавус; Пес еквиновару с; Флексионн и контрактур и на интерфалан г-еални стави на горни и долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници

					рг				
№8/ж	Arg37Pro	11	35	Перонеална и тибиална парези; слабост на дистални мускули на горни крайници	Дистална хиперпатия в долни и горни крайници, смутен двумерно-пространствен, ставно-мускулен усет, положителен Ромберг	Арефлексия в долни крайници	Пес кавус; Пес еквиноварус; флексионни контрактури на интерфаланг-еални стави на горни и долни крайници	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници
№9/ж	His112Asn	10	15	Перонелна пареза	Дистална хиперпатия в долни крайници	Ахилова хипорефлексия	-	Дистални мускули на долни и горни крайници	Акционна миотония в горни крайници

Молекулярно-генетичното изследване доказва хомозиготна мутация Arg37Pro при 7/9 и хомозиготна мутация His112Asn при 2/9 болни.

Електроневрографското изследване на периферните нерви при 6 пациенти установява аксонна предимно моторна полиневропатия (амплитуда в диапазона между 0.39-11.5 на p.medianus). При 3 пациенти скоростите на провеждане по двигателни и сетивни влакна са намалени (37.8m/s 39.8m/s) и удължени дистални латентни времена (7.80ms-8.67ms), налице е и данни за вторична аксонна дегенерация. Невромиотонични разряди при иглена ЕМГ на проксимални и дистални мускули се отвеждат при всички пациенти.

Судоскан е абнормен при 7/9 пациенти. При 3 пациента (жени) се установява тежка редукция на ExII със средна стойност за ходила/ длани- 32,16  $\mu$ S/ 41,5  $\mu$ S. Умерена редукция на електрохимичната проводимост е налице при 4 със средна стойност за ходила/ длани- 70  $\mu$ S/ 60,5  $\mu$ S. Данни от симпатиковия кожен отговор показват намалени А в горни крайници (0,314 mV), както и ниски или липсващи А в долни крайници при 5/9.

При 2 пациенти на средна възраст 57,5 г. не се отвеждат отговори от 4-те крайника. При 2 пациентки на средна възраст 13,5 г. се регистрира нормална ЕхП и нормален СКО.

Таблица 11. Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО) и резултати от судоскан при пациентите с невромиотония

пациент/пол	моторен н.медианус СП/ДЛВ/А	сетивен н.медианус СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu\text{S}$	ЕхП длани $\mu\text{S}$	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№9/ж	55.2/3.52/3.6	62.2/3.15/68.1	82-71	87-89	0.83-0.92	0.69-0.71
№8/ж	37.8/8.67/1.26	46.7/4.13/31.5	56-51	57-43	0.35-0.22	НП
№7/ж	39.8/7.80/0.39	60.8/4.08/41.3	38-40	52-45	НП	НП
№6/ж	46.4/4.17/1.53	63.5/3.23/20.1	39-46	24-25	0.14-0.16	НП
№1/ж	44.8/5.73/3.4	43.1/4.35/9.4	14-16	58-45	НП	НП
№5/м	43.9/4.69/8.1	50.9/4.42/4.42	89-93	49-48	0.18-0.22	НП
№4/ж	50.7/4.79/5.9	67.3/3.40/35.2	74-76	69-66	0.49-0.55	0.12-0.18
№3/ж	50.8/4.79/3.0	48.3/4.02/27.5	60-61	78-74	0.45-0.38	НП
№2/ж	57.9/3.43/11.5	45.2/3.13/58.2	85-82	82-85	0.91-0.95	0.65-0.63

#### 4. Пациенти с мутации в Сх32 гена (Конексинопатия)

Средната възраст на изследване на пациентите (2 жени и 2 мъже) е 31 (SD 13.68) г. Средната възраст на начало на оплакванията е 20 г. за всички пациенти; при жените – 31.5 г., а при мъжете – 8,5 г.

При всички пациенти с изключение на №4/ж началните оплаквания се изразяват в промяна на походката поради дистална мускулна слабост. Перонеална и тибиална парези са налице при пациенти от мъжки пол, както и деформации- pes cavus, pes equinovarus и сколиоза. Ахилова арефлексия се наблюдава при 3 пациента, като при мъжете е налице и хипо/арефлексия и в горни крайници. Сензорна атаксия се описва при №1/м и №3/ж., дискретна хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници при №4. Мускулни хипотрофии в долни и горни крайници се установява само при №1.

Таблица 12. Клинична характеристика на пациенти с Конексинопатия.

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускул на сила	Сетивност	Сухожилни рефлекс (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии



№1/ м	Arg75 Gln	8	30	Перонална и тибиална пареза	Дистална хиперпатия в долни крайници, смутена дълбока сетивност, ставно-мускулен, двумерно-пространствен и вибрационен усет, положителен Ромберг	Арефлексия в долни и горни крайници	Пес кавус Пес еквинова рус	Дистални мускули на горни и долни крайници
№2/ м	Arg75 Gln	9	12	Перонелална и тибиална пареза	Съхранена	Арефлексия в долни крайници, хипорефлексия в горни крайници	Пес кавус Сколиоза	-
№3/ ж	I101M fsX19 WT	25	41	Перонеална пареза	Смутен вибрационен, ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет в долни крайници, положителен Ромберг	Арефлексия в долни крайници	-	-
№4/ ж	Arg75 Gln	38	41	съхранена	Дискретна хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Арефлексия в долни крайници	-	-

Електроневрографията при всички изследвани пациенти демонстрира смесена демиелинизационно-аксонна периферностволова увреда със средна скорост на провеждане по n.medianus 36,7 m/s и Amp 3,91 mV. Нормална ЕхП се установява при всички пациенти, докато симпатиковият кожен отговор е абнормен при 3/4- ниски А в горни крайници и ниски или липсващи А в долни крайници (ср. А в горни крайници 0,11 mV). При пациент на 12 г. СКО е с нормални амплитуди в горни и долни крайници.

Таблица 13. Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО) и резултати от судоскан при пациентите с Конексинопатия.

пациент/пол	моторен н.медианус СП/ДЛВ/А	сетивен н.медианус СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu$ S	ЕхП длани $\mu$ S	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№1/м	27.1/7.42/1.96	НП	69-69	77-77	0.10-0,06	НП

№2/м	38.3/4.46/7.1	44.4/4.19/18.3	78-72	86-86	1.05-1.12	0.82-0.75
№3/ж	39.5/3.32/2.9	42.3/4.43/1.2	67-69	72-85	0.15-0.13	НП
№4/ж	41.9/3.84/3.7	49.7/4.00/5.1	79-82	83-80	0.12-0.14	0.10-0.38

## 5. Пациенти с хомозиготна мутация в *SORD 1* гена.

В изследването са включени 3 болни от мъжки пол. Средната възраст на начало при нашите болни е 12 (SD 3.46) г. Възрастта на изследване варира между диапазона 27-34 г. Основните клинични прояви включват дистална мускулна слабост в долни крайници, скелетни деформитети на стъпалата по типа *pes cavus*.

### Мъж на 34 г

Роден от нормално протекла бременост и раждане на термин, с нормално психомоторно развитие. Първите прояви на заболяването се забелязват от 8 год. възраст, поради затруднения в часовете по физическо възпитание и спорт. На 15 г. след фрактура на дясна глезенна става по повод падане, установени изразени хипотрофии на предна и задна група мускули на подбедриците и мускули на стъпалата. Впоследствие аналогични прояви се появили в ляв крак. От 30 г. се затруднили фините движения на ръцете поради мускулна слабост.

От неврологичния статус по време на изследването е налице:

- ❖ Полиневропатен сензомоторен синдром
  - Двустранна перонеална плегия и тибиялна парези
  - Арефлексия в долни крайници и стилорадиална хипорефлексия
  - Смутена дълбока сетивност, двумерно-пространствен и ставно-мускулен и вибрационен усет (латерални малеоли 4/8)
  - Висок свод на ходилата и асиметрични мускулни хипотрофии в дистални мускули на долни крайници Л>Д, асиметрични дистални мускулни хипотрофии на горни крайници Д>Л.

### Мъж на 28 г.

Роден от нормално протекла бременост и раждане на термин, нормално психомоторно развитие. Първите прояви са забелязани на 14 г. възраст, когато се появила слабост в дистални мускули на долни крайници и тремор в горни крайници, особено след физическо

натоварване. Впоследствие са установени скелетни деформации на стъпалата по типа *pes cavus* и мускулни хипотрофии на дистални мускулни групи на долни крайници.

От неврологичния статус по време на изследването са налице:

- ❖ Полиневропатен предимно моторен синдром
  - Перонеална и тибиялна парези
  - Дискретна хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници
  - Ахилова арефлексия
  - Пес кавус и асимтрични мускулни хипотрофии на дистални мускулни групи на долни крайници Л>Д
- ❖ Пирамиден синдром
  - Болестни оживени СР в горни крайници и коленни рефлекси двустранно без анизорефлексия, положителни патологични рефлекси на Бабински, Хофман и Трьомнер двустранно.
- ❖ Дискоординационен синдром
  - Двустранен интенционен тремор при НПП
- ❖ Постурален тремор в горни крайници.

### **Мъж на 33 г.**

Роден от нормално протекла бременост и раждане на термин, с нормално психомоторно развитие. Началните оплаквания датират от 14 г., когато установил затруднения в бягането и висок свод на стъпалата. Впоследствие походката се променила поради дистална мускулна слабост, изтънели дисталните мускули на долни крайници. Горните крайници се засягат от 20 г. с лека слабост на дистални мускулни групи.

Неврологичният статус по време на изследването демонстрира:

- ❖ Полиневропатен моторен синдром
  - Двустранна перонеална и тибиялна парези
  - Ахилова хипорефлексия
  - Деформации на стъпалата по типа *pes cavus* и *pes equinovarus*
  - Мускулни хипотрофии на дистални мускулни групи на долни и горни крайници.

Таблица 14. Клинична характеристика на болни с мутация в *SORD1* гена.

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлексии (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии	Други
№1/м	Nz p.AlaGln fsTer27	8	34	Перонеална и тибялна пареза.	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници; смутен ставно-мускулен и двумерно-пространствен и вибрационен усет в долни крайници; положителен Ромберг	Арефлексия в долни крайници, стилорадиална хипорефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на горни и долни крайници	-
№2/м	Nz p.AlaGln fsTer27	14	27	Перонеална и тибялна парези	Дискретна хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Ахилова арефлексия	Пес кавус	Дистални мускули на горни и долни крайници	Болестно оживени СР в горни крайници и колени рефлексии без анизорефлексии

									ксия , пол ожи телн и пато логи чни реф лекс и на Хоф ман и Трь омн ер, Баб инс ки двус тран но. Дис коо рди нац ион ен син дро м с инт енц ион ен тре мор при НП П. Пос тура лен тре мор в горн и кра йни ци.
№3/ м	Hz p.AlaGl n fsTer27	14	33	Перонеална и тибиална парези	съхранен а	Ахилова хипорефл ексия	Пес кавус Пес еквиновару с	Дистални мускули на горни и долни крайници	-



**Фигура 7.** Пациент №1 с асиметрични мускулни хипотрофии на дистални мускулни на подбедриците и стъпалата.

Молекулярно-генетичното изследването при всички пациенти доказва хомозиготна мутация с.757delG/ p.Ala253GlnfsTer27 в *SORD* гена.

Проведените неврофталмологично изследване, евокирани потенциали и аудиометрия са без отклонения при 3/3.

Проведената МРТ на главен мозък при пациент №2 е нормален.

Електроневрографията при 2 болни показва смесен тип периферностволова увреда, по-изразена за двигателните влакна на долни крайници. При мъж на 34 г. ЕНГ е с данни за аксонна периферностволова увреда на изследваните нерви на горни крайници (снизени А на СМАП и СНАП от n.medianus) и липса на провеждане от долни крайници.

От проведения судоскан е налице умерена редукция на ЕхП при 1/3. Установени са намалени А в горни крайници (средна стойност на А 0,29 mV) и липса на отговори от долни крайници при 3/3 от СКО.

**Таблица 15.** Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО и судоскан) при пациенти с мутация в *SORD* гена.

пациент/пол	моторен	сетивен	ЕхП ходила	ЕхП длани	СКО	СКО
-------------	---------	---------	------------	-----------	-----	-----

	н.медианус СП/ДЛВ/А	н.медианус СП/ДЛВ/А	μS	μS	Амплитуда ръце mV	Амплитуда крака mV
№1/м	44.0/4.17/1.38	69.2/2.6/7.2	62-60	82-80	0.12-0.15	НП
№2/м	47.3/3.96/7.5	48.6/4.38/25.4	71-74	83-80	0.39-0.40	НП
№3/м	32.3/5.67/0.27	42.6/4.00/5.4	75-76	87-86	0.35-0.38	НП

## 6. Пациенти с НСМН тип Лом (ШМТ 4D), дължаща се на различни мутации в *NDRG1* гена

Представяме клиничните и електрофизиологичните данни при 10 (4 от мъжки пол/ 6 от женски пол) болни с НМСН тип Лом.

Молекулярно-генетичният анализ показва наличието в хомозиготно състояние на мутацията Arg148stop в *NDRG1* гена при 3/10, и хомозиготна мутация в 3'-мястото на снаждане, причиняваща вътрерамкова делеция (IVS8-1 G>A) в *NDRG1* гена при 7/10.

### Болни с мутация Arg148stop

Възрастта на изследване варира между 10-12 години. При 1/3 бремеността е патологична (хиперемезис), 1/3 е с патологично рждане (асфиксия) 1/3 е с нормална бременост и раждане. Средната възраст на начало е 3.5 г. с прояви на чести падания и спъвания поради дистална мускулна слабост и деформитети на стъпалата. Постепенно са установени изтъняване на мускулите на дистални отдели на горни и долни крайници. Горните крайници се засягат между 7-10 год. възраст.

Неврологичният статус при изследването показва тежка перонеална и тибална пареза при 2/3, перонеална и тибална плегия при 1/3, дистална мускулна слабост в горни крайници се установяват при тримата. Генерализирана арефлексия, дистална хипестезия за повърхностна сетивност, двустранни pes cavus, pes equinovarus на стъпалата, флексионни контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници и дистални мускулни хипотрофии на горни и долни крайници се установяват при всички болни. Тримата болни отричат оплаквания от нарушения на слуха.

## **Болни с мутации с.538-1 G>A и с.327-2 A> G в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние.**

Проучването включва 7 пациенти (3 мъже и 4 жени) от четири несвързани родословия, принадлежащи към религиозно малцинство българи мюсюлмани. Бременността и раждането са нормални, както и нормално психомоторно развитие. Прохождането варира между 1г- 1г.3м. Средната възраст на началото е  $8,0 \pm 3,42$  години, варираща между 7 и 12 г. Първоначалните прояви при всички пациенти включват дистална мускулна слабост в долните крайници с нарушена, степенна походка и чести падания. Слабостта в ръцете се развива между 10-17 години. При 5/7 засегнати има оплаквания от намаление на слуха. Неврологичният преглед разкрива тежка дистална мускулна слабост в долните крайници при всички пациенти с перонална и тиббиална пареза до плегия и дистална мускулна пареза до плегия в горните крайници, като при мъж на 44 г. е налице и проксимална слабост в долни крайници. Сухожилните рефлексии липсват в долните крайници при всички пациенти и отслабени в горните при 5/7 с изключение на мъж на 44 с генерализирана арефлексия в горни и долни крайници. Всички пациенти са с нестабилна походка с изключение на мъж на 44 г, който е с невъзможна самостоятелна походка от 23-годишна възраст. Дистална хипестезия до анестезия се установява при всички засегнати, дистална хиперпатия в горни и долни крайници се установява при мъж на 44 г. При всички пациенти са налице двустранни *pes cavus*, *pes equinovagus* на стъпалата и флексиионни контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници. Дистални мускулни хипотрофии на горни и долни крайници се установяват при всички. При мъж на 44 г. са налице анакузис, дисфагия, дисфония, положителни рефлексии на орален автоматизъм. Интенционен и постурален тремор в горни крайници се описва при жена на 35 г.

### **Резултати от неврофизиологичните изследвания при болните с ШМТ4D**

ЕП с нарушена слухова аферентация на високо стволково ниво е налице при 8/10. Аудиометрията показва нормален слух при 5/10.

Електроневрографията установява дифузна демиелинизираща полиневропатия в горни и долни крайници с вторична аксонна дегенерация при всички пациенти (средна СП от *n.medianus* 19 m/s). Липса на проводимост от сетивни и двигателни влакна на 4-те



крайника, ниски А и силно удължени латенции при стимулация на n.facialis се описва при мъж на 44 г.

Судоскан и СКО са проведени при 5/10 болни с нормална ЕхП (ср. Ходила- 81,16  $\mu$ S ; длани-77,16  $\mu$ S) при пациентите под 18 год. Възраст. Данни за тежка редуция на ЕхП при мъж на 44 г, и умерена редуция при жена на 35 г. Намалени или липсващи А в горни крайници (ср. А- 0,10 mV) и липса на А в долни крайници се установяват при всички пациенти от проведения СКО.

Сравнителният анализ на клиничната картина на НМСН тип Лом при ромите, дължаща се на Arg148stop с този при българските мюсюлмани, дължаща се на мутациите с.538-1 G>A и с.327-2 A> G в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние показва, че средната възраст на началото при ромите е по-рано (3.5 г.) в сравнение с българските мюсюлмани (8 г.) и че клиничният фенотип е по-бенигнено протичащ в сравнение с ромите.

## **7. Пациенти НМСН тип Русе (ШМТ 4G), дължащи се на мутация в *HK1* гена.**

В нашето проучване са включени 2 болни.

### **Пациент №1**

Първият пациент е момиче на 9 г. по време на изследването. Родена от инбредно семейство (родители втори братовчеди), от първа нормално протекла бременост и раждане. Забавено ранно моторно развитие. Започнала да пълзи и да се изправя на 1 г., проходила на 2 г. От 3 г. са установени промяна в походката, чести падания и спъвания, поради дистална мускулна слабост и деформитети на стъпалата Горни крайници се засягат на 7 г. със слабост дистални мускули. От неврологичния статус е налице полиневропатен сензомоторен синдром с двустранни перонални парези, Ахилова арефлексия и коленна хипорефлексия, дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, парестезии по дистален тип в 4-те крайника, установена е и сензорна атаксия. Налице са хипотрофии на дистални мускули на долни крайници и *pes planus*.

### **Пациент №2**

Вторият пациент е мъж на 33 г. по време на изследването. Роден от инбредно семейство (родители трети братовчеди), от първа нормално протекла бременост и раждане. Първите прояви на заболяването са от 3 год. Възраст, когато родителите са забелязали, че ходи на пръсти и трудно кляка. От 12 год. Възраст походката се нарушила, станала степажна. По същото време са установени деформитети на ходилата и изгъняване на мускулите на дистални отдели на долни крайници. Горните крайници се засягат от 25 год. Възраст с дистална мускулна слабост, хипотрофии и изкривяване на пръстите. От неврологичния статус по време на изследването е налице полиневропатен сензомоторен синдром с двустранна перонална плегия и тибялна пареза, дистална мускулна слабост в горни крайници, Ахилова, коленна и стилорадиална арефлексия, бицепсова и трицепсова хипорефлексия, дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, смутен ставно-мускулен, двумерно-пространствен и вибрационен усет (латерални малеоли 4/8) в долни крайници, установена и сензорна атаксия. Налице са дистални мускулни хипотрофии на долни и горни крайници, двустранен pes cavus, флекссионни контрактури на интерфалангеалните стави на долни и горни крайници и контрактури на Ахилесовите сухожилия.

**Таблица 16. Клинична характеристика на пациенти с ШМТ4G**

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлексии (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии
№1/ж	hmz G>C в екзон Alt2; G>A в интрон Alt2	3	9	Перонеални парези	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници; Парестезии по дистален тип в горни и долни крайници	Ахилова арефлексия, коленна хипорефлексия	Пес планус	Дистални мускули на долни крайници
№2/м	hmz G>C в екзон Alt2; G>A в интрон Alt2	3	33	Перонелана плеия, тибялна парези, дистална мускулна слабост в горни крайници	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност смутен ставно-мускулен и двумерно-пространствен и вибрационен усет в долни крайници;	Ахилова, коленна и стилорадиална арефлексия, бицепсова и трицепсова хипорефлексия	Пес кавус; Флекссионни контрактури на интерфалангеалните стави на долни и горни крайници;	Дистални мускули на долни и горни крайници

					положителен Ромберг		Контрактури на Ахилесовите сухожилия	
--	--	--	--	--	---------------------	--	--------------------------------------	--

Молекулярно-генетичното изследване доказва хомозиготна мутация *hmz G>C* в екзон Alt2; *G>A* в интрон Alt2 в *HK1* ген при двамата пациенти.

От аудиометрията при пациент №2 е налице данни за двустранно невросензорно намаление на слуха.

ЕП при пациент №1 са в норма.

Електроневрографското изследване е проведено при двамата и е с данни за тежка демиелинизираща сензомоторна полиневропатия с вторична аксонна дегенерация.

Судоскан и СКО при пациент №1 са в норма. При №2 се установява умерена редуция на ЕхП в ходила и длани от проведения судоскан и намалени А в горни крайници и липса на А в долни крайници от проведения СКО.

**Таблица 17. Електрофизиологични (ЕНГ, СКО и судоскан) данни при пациенти с ШМТ4G**

пациент/пол	моторен н.медианус СП/ДЛВ/А	сетивен н.медианус СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu S$	ЕхП длани $\mu S$	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№1/ж	30.6/4.09/3.4	32.7/6.03/5.8	73-76	85-87	1.43-1.24	0.75-0.82
№2/м	НП	НП	53-62	67-72	0.35-0.28	НП

## 8. Пациент с ШМТ4С, дължаща се на мутации в *SH3TC2* гена.

Представяме болен от мъжки пол с автозомно-рецесивна наследствена сетивна и моторна невропатия, причинена от мутацията *p.Arg954Ter/p.Phe491Leu* в *SH3TC2* гена. Неговите клинични особености са представени на таблица 18.

**Пациент на 6 г.**

Роден чрез секцио caesarea 5 дни след термин по медицински индикации ( изтъняване на плацентата при липсва на родова дейност) с тегло 3400 г, дължина 50 см, обиколка на главата 35 см. С добра кардиопулмонална адаптация и усложнен неонатален период-патологичен иктер, наложил двукратно приложение на фототерапия. С изоставане в моторното развитие, седи на 7.5 месечна възраст, проходил на 1 г 6 м, фразеологична реч от 2 годишна възраст. Още от кърмачески период майката го описва като по „тронав и мек“. С проходаването започна да стъпва на вътрешния ръб на двете ходила с леко залитане. На 4 годишна възраст започнал да ходи предимно на пръсти и леко приведен напред. Консултиран от ортопед с мнение за скъсени Ахилесови сухожилия. От 5 год. възраст се наблюдава треперене на ръцете.

### **Неврологичния статус по време на изследването установява:**

- Полиневропатен сетивно моторен синдром с двустранна перонеална парези, генерализирана арефлексия в горни и долни крайници, дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници, контрактури на Ахилесовите сухожилия, pes cavus.
- Дискоординационен синдром с локомоторна и статична атаксия, двустранен дисметрия и интенционен тремор при НПП и КСП, пробата на Ромберг-отрицателен.
- Дисфония
- Постурален тремор в горни крайници.

Молекулярно-генетичното изследване установява две хетерозиготни мутации в екзон 11 на ген *SH3TC2*. Мутацията c.2860C>T/p.Arg954Ter е класифицирана като патогенна/вероятно патогенна (ClinVar#2482), което води до въвеждане на ранен стоп кодон в белтъчната секвенция. Всички шест предиктивни програми я определят като нарушаваща структурата и функцията на протеина и патогенна. Мутацията c.1470\_1473delCTTC/p.Phe491Leufs\*32 представлява делеция на 4 нуклеотида, която води до изместване в рамките на четене и до създаване на ранен стоп кодон след 32 нуклеотида.

Евокираните потенциали са с данни за леко нарушена зрителна аферентация на стволото ниво, по-изразено вдясно при дясна монокуларна стимулация и нарушена слухова аферентация на стволото ниво вдясно при дясна моноаурална стимулация.

Аудиометрията установява двустранно нормален слух.

При индиректната ларингоскопия не се визуализират гласни връзки.

Невроофтальмологичното изследване е в норма.

**Таблица 18. Клинична характеристика на пациент с ШМТ4С**

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлекс и (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии	други
№1/м	p.Arg954Ter/ p.Phe491Leu	От раждането	6	Перонеална парези	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в горни и долни крайници	Генерализирана арефлексия	Пес кавус Контрактури на Ахилесовите сухожилия	Дистални мускули на долни крайници	Постурален тремор с горни крайници; Дискоординиран синдром със статична и локомоторна атаксия, дисметрия и интегиционен тремор при НШ и КСП, дисфония.

От проведените електрофизиологични изследвания (таблица19) ЕНГ е с данни за периферностолова увреда на моторни и сетивни влакна на долни крайници от демиелинизиращ тип с вторична аксонна дегенерация. Судосканът показва умерена редукция на ЕхП в ходила и длани, а при СКО не се отвеждат А от горни и долни крайници

**Таблица 19. Електрофизиологични данни (ЕНГ, СКО, судоскан) при пациент с ШМТ4С**

пациент/пол	моторен n. peroneus СП/ДЛВ/А	моторен n. tibialis СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила $\mu S$	ЕхП длани $\mu S$	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV

№1/м	15.9/12.7/0.50	15.3/11.4/0.47	80-71	58-66	НП	НП
------	----------------	----------------	-------	-------	----	----

## 9. Пациентка с мутация в *GDAP1* гена. (ШМТ4А)

Представяме пациентка на 37 годишна възраст, диагностицирана с автозомно-рецесивна наследствена сетивна и моторна невропатия всл. Мутация Asn227Asp/Leu239Phe в *GDAP1* гена. Родена от нормално протекла бременост и раждане, имала нормално психомоторно развитие, проходила на 1 г и 2 м. Първите прояви датират от 4 годишна възраст, когато родителите забелязали изкривяване на ходилата, промяна на походката и лесна уморяемост. От 10 годишна възраст усеща краката си по-студени. От 24 годишна възраст се появили изтръпвания в областите на подбедриците и дистални отдели на горни крайници, като от същото време изпитва трудности при извършването на фини движения с ръцете.

### **Неврологичният статус по време на изследването установява:**

Полиневропатен сетивно-моторен синдром, по-изразен в долни крайници с двустранна перонеална плегия и тибиаална пареза, дистална мускулна слабост в горни крайници, сухожилна арефлексия в долни крайници и стилорадиална хипорефлексия, дистална хипестезия за повърхностна сетивност, смутен ставно-мускулен, двумерно-просранствен и вибрационен (метатарзофалангеална става на палеца 4/8) усет в долни крайници. Мускулни хипотрофии на дистални мускули на горни крайници (*m.inerosseus dorsalis I, tenar, hipotenar*), и двустранен *pes cavus*.

### **От проведените електрофизиологичните изследвания**

ЕНГ с данни за периферностволова увреда на моторни и сетивни влакна на долни и горни крайници от демиелинизиращ тип с вторична аксонна дегенерация. Судосканът показва умерена редукция на ЕхП (ходила 49-55  $\mu$ S/длани 62-66  $\mu$ S), а при СКО не се отвеждат амлитуди от четирите крайника.

## 10. Пациенти с мутации в *CTDP1* гена (Синдром на ККЛДН).

В нашето проучване са включени 3 болни със Синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм и невропатия. Клиничната характеристика на пациентите е представена на таблица 20.

Средната възраст на изследваните пациенти е 9,33 (SD 5.68) г. Началните прояви на заболяването датират от раждането при 3/3. Поставянето на диагнозата вродени катаракти варира от раждането до 7- месечна възраст. Бремеността и раждането са нормални при 3/3. Забавено ранно психомоторно развитие с прохождение самостоятелно в диапазона 3-5 год. Възраст с установени тежки деформитети на краката и изговаряне на единични изречения между 2-3 год. Възраст.

Операции по повод катарактите са проведени при всички засегнати. Тендоелонгации на Ахилесовите сухожилия при 2/3. Неврологичният статус при всеки един от пациентите по време на изследването установява:

#### **Пациент №1 (момиче на 14 г.)**

- Двустранна амблиопия
- Полиневропатен сетивно-моторен синдром с двустранна перонеална и тиббиална парези, дистална мускулна слабост в горни крайници, мускулна хипотония в дистални отдели на горни и долни крайници, генерализирана хипорефлексия по-изразена в долни крайници, атактично-паретична походка, дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници. Мускулни хипотрофии на дистални мускули на горни и долни крайници, флекссионни контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници, двустранен *pes equinovarus*.
- Дискоординационен синдром с локомоторна и статична атаксия, лека дисметрия при НПП, плаващи движения на очните ябълки.
- Екстрапирамиден синдром с хореични и дистонни хиперкинези в лицето и крайниците.
- Лицев дисморфизъм с микрокорнея, конвергиращ страбизъм, микрогнатия, високо небце.
- Интелектуален дефицит в рамките на лека умствена изостаналост.

#### **Пациент №2 (момче на 3 г.)**

- Полиневропатен моторен синдром с двустранна перонеална и тибиялна парези, мускулна хипотония в дистални отдели на 4-те крайника, генерализирана арефлексия, походка атактично-паретична, сетивност – не може да се изследва. Хипотрофии на подбедрената мускулатура, двустранен *pes planus*.
- Дискоординационен синдром със статична и локомоторна атаксия
- Пирамидни белези с двустранно положителни патологични рефлексии на Бабински.
- Екстрапирамиден синдром с хореични хиперкинези на аксиална мускулатура, горни крайници и лицева мускулатура.
- Лицев дисморфизъм с микрокорнея, миктогнатия, конвергиращ страбизъм

### Пациент №3 (момиче на 11г.)

- Полиневропатен сетивно-моторен синдром с двустранна перонеална и тибиялна парези и проксимална мускулна слабост в долни крайници, дистална и проксимална мускулна слабост в горни крайници, аксиална мускулна слабост с невъзможно изправяне от клекнало положение и затруднено такова от легнало, мускулна хипотония в дистални отдели на горни и долни крайници, генерализирана арефлексия в 4-те крайника, дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници. Мускулни хипотрофии на дистални мускули на горни и долни крайници, флексионни контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници, двустранен *pes cavus* и *pes equinovarus*.
- Пирамидни белези с положителен двустранен патологичен рефлекс на Бабински
- Лицев дисморфизъм с микрокорнея, конвергиращ страбизъм, миктогнатия, високо небце.
- Интелектуален дефицит в рамките на лека към умерена умствена изостаналост.

Молекулярно-генетичното изследване показва една и съща мутация при всички пациенти- хомозигот по IVS 8-389 C-T в *CTDPI* гена.

МРТ е проведен при пациент №3 с данни за леко разширени субарахноидни пространства, супратенториално вляво перивентрикуларно, ангажиращо бяло мозъчно вещество наличие на зона с патологично променен интензитет при T2 и FLAIR, без перифокален едем- образ който може да се свърже с малация.

Аудометрията е нормална при всички изследвани.





**Фигура 8. Мускулни хипотрофии в дисталните части на крайници с двустранен pes cavus и equinovarus и флексионни контрактури на интерфалангеалните стави на краката при пациент №1.**

**Таблица 20. Клинична характеристика на пациенти с ККЛДН**

Пациент/пол	Мутация	Възраст на начало /г	Възраст на изследване /г	Мускулна сила	Сетивност	Сухожилни рефлексии (СР) гк/дк	Скелетни деформации	Мускулни хипотрофии	Други
№1/ж	hms ivs8-389 C-T	От раждането	14	Перонеална и тибялна парези, дистална мускулна слабост в горни крайници	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Хипорефлексия по-изразена в долни крайници	Пес кавус Пес еквиноварус	Дистални мускули на горни и долни крайници Флексинни контрактури на интерфалангеални стави на долни крайници	Лицев дисморфизъм-микрофтальмия, микрогнатия, високо небе; Двустранна амблиопия-микрокорнея; Конвергиращ страбизъм; Панцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия, лека дисметрия при НПП; Екстрапирамиден синдром с хореични и дистонни хиперкинези в лицето и крайниците; Когнитивен дефицит; Лека умствена изостаналост
№2/м	hms ivs8-389 C-T	От раждането	3	Перонеална и тибялна парези,	-	Генерализирана арефлексия	Пес планус	Дистални мускули на долни крайници	Лицев дисморфизъм-микрофтальмия, микрогнатия, високо небе; Конвергиращ страбизъм Панцеребеларен синдром със статична и локомоторна атаксия Екстрапирамиден синдром с хореични и дистонни хиперкинези на

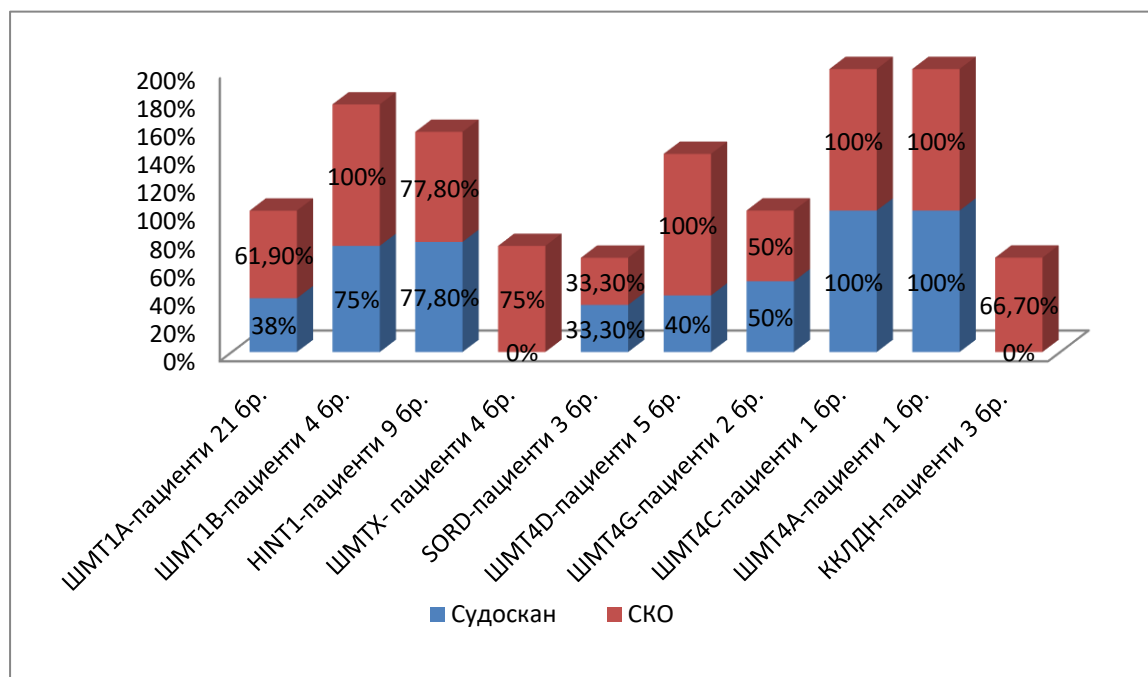
									аксиална мускулатура, горни крайници и лицева мускулатура Двустранен патологичен рефлекс на Бабински
№3/ж	hмz ivs8-389 C-T	От раждането	11	Перонеална и тибилна парези, дистална мускулна слабост в горни крайници, проксимална и аксиална мускулна слабост	Дистална хипестезия за повърхностна сетивност в долни крайници	Генерализирана арефлексия	Пес кавус Пес еквиноварус	Дистални мускули на долни крайници Флексинни контрактури на интерфалангеални стави на горни и долни крайници	Лицев дисморфизъм-микроцефалия, микрофтальмия, микрогнатия Конвергиращ страбизъм Двустранен патологичен рефлекс на Бабински Когнитивен дефицит Лека към умерена умствена изостаналост

От проведените електрофизиологични изследвания, представени на (таблица 21) са налице:

- ЕНГ данни за периферностолова увреда на сетивни и двигателни влакна на горни и долни крайници и долни крайници при пациент №2 (невъзможно изследване на горни крайници поради липса на съдействие) от демиелинизиращ тип с вторична аксонна дегенерация.
- Нормална ЕхП при тримата пациенти от проведения Судоскан.
- Симпатиков кожен отговор, проведен при 2/3, е с данни за леко намалени А в долни крайници и нормални амплитуди в горни крайници.

**Таблица 21. Електрофизиологични (ЕНГ, Судоскан, СКО) данни при пациенти с ККЛДН.**

Пациент/пол	моторен n. medianus СП/ДЛВ/А	сетивен n. medianus СП/ДЛВ/А	ЕхП ходила μS	ЕхП длани μS	СКО Амплитуда ръце mV	СКО Амплитуда крака mV
№1/ж	25.4/6.25/1.38	НП	89-91	82-83	0.75-0.69	0,49-0,42
№3/ж	24.9/5.28/1.81	НП	78-85	89-88	0.66-0.59	0,51-0,39
	моторен n. peroneus СП/ДЛВ/А	моторен n. tibialis СП/ДЛВ/А				
№2/м	28.8/4.46/1.18	24.3/13.2/1.82	75-79	87-86	-	-



**Фигура 9. Процентно разпределение между абнормните резултати от Судоскан и СКО при описаните пациенти с различни типове ШМТ.**

## Обсъждане

Представените 21 пациенти с дупликация, делеция и точкова мутация в *PMP 22* гена демонстрират типичен ШМТ1 фенотип, както е описан от Thomas и сътр. (1997), Viouk и сътр. (1997), Гергелчева В. (2005). Налице са дистална слабост, по-изразена в долни крайници, сухожилна хипо- и арефлексия, деформитети на стъпалата и леки сетивни нарушения, засягащи всички модалности. В трите предшестващи проучвания възрастта на начало е най-често в 1-во и 2-ро десетилетие (70-85%), в нашето проучване тя също е до 20-та година при 76,2% от случаите. Точковата мутация Cys42Tyr в *PMP 22* гена за първи път е описана от Гергелчева В. (2005), като нашите болни са родственици с описаната от нея кохорта. За разлика от пациентите с *PMP22* дупликация възрастта на начало е по-късна – най-често в 3-то десетилетие, но с умерено тежка клинична картина след 40-годишна възраст. Скоростите на провеждане по *p.medianus* в нашето проучване варира в диапазона от 13.9 до 37.4 m/s, което е в съответствие с цитираните проучвания.

Пациентите с мутация Asp35Tyr в *MPZ* гена от нашето проучване са с късно начало на оплакванията над 38 год. Възраст с междинни/нормални скорости на провеждане по *p.medianus* в диапазона 39.9 – 57.2 m/s и снижени или липсващи амплитуди на СМАП. Тези резултати съответстват на проучването, вкл. 11 болни на Гергелчева В (2005). В нашата група, за разлика от кохортата на Гергелчева В. (2005), не се установяват зенични нарушения.

До този момент са описани 128 пациенти (108 семейства) с АР наследствена аксонна невропатия с невромиотония, обусловена от мутации в *HINT 1* гена (Amor-Barris S. И съавт. 2021; De Aguiar Coelho Silva Madeiro B. И съавт. 2021; Fang J. И съавт. 2022; Meng L. И съавт. 2018; Shchagina OA. И съавт. 2020). Описанието на нашите 9 пациенти е в съответствие с данните до момента. Представените 7/9 пациенти от нашата кохорта са с доказан хомозиготен вариант с.110G>C p.Arg37Pro, който е най-често срещаният с изключение на китайската и белгийската кохорти (De Aguiar Coelho Silva Madeiro B. И съавт. 2021; Lin S. И съавт. 2020). Ромската мутация His112Asn се среща при 2/9 от нашите болни. Средната възраст на началото на заболяването в нашата кохорта

е 7.33 години, по-ранна в сравнение с цитираните проучвания, където е 9,8 години. Фенотипът, включващ ЕНГ данни за аксонна, предимно моторна полиневропатия, дистална мускулна слабост в долни и горни крайници и тежки скелетни деформитети по ходилата съвпада с фенотипа, описан от други автори (Zimon M. и съавт. 2012; Caetano JS. И съавт. 2014; Lassuthova P. и съавт. 2015; Rauchenzauner M. и съавт. 2016). Невромиотонията, потвърдена с електромиография, се наблюдава при 75% (63/84) от пациентите, публикувани в литературата (Zimon M. и съавт. 2012; Meng L. И съавт. 2018; Wang Z. И съавт. 2019; Kontogeorgiou Z и съавт. 2021; Rauchenzauner M. и съавт. 2016) и при всички наши пациенти.

Обобщените клинични и електроневрографски данни при изследваните 4 пациенти с ШМТ X показват по-ранна възраст на начало на оплакванията, по-изразени промени в неврологичния статус и по-ниски СП при изследваните мъже. Скоростите на провеждане от n.medianus в диапазона между 27.1-41.9 m/s са в съответствие с данните на Гергелчева В. (2005) и Lewis RA. И Shy ME. (1999).

По данни на Cortese A и съавт. (2020 г.) може да се предположи, че преобладаващият патогенен вариант с.757delG p.Ala253GlnfsTer27 в *SORD1* гена с честота от ~3 на 1000 индивида, е най-честата причина за рецесивна наследствена сетивно-моторна невропатия.

Настоящото проучване е първото в България, при което описваме трима пациенти от мъжки пол с доказана хомозиготна мутация (p. Ala253GlnfsTer27) в *SORD1* гена. Клиничните и неврографските характеристики при нашите болни са сравнени с кохорта от 45 доказани болни от 38 несвързани семейства с биалелни мутации в *SORD1* гена докладвани от Cortese A и съавт. (2020). При нашите болни периода на закъсняването на генетичната диагноза варира от 5-10 години, като първоначално поставените диагнози са ШМТ тип 2. Начало на заболяването през първото десетилетие с дистална мускулна слабост в долни крайници и деформитети по стъпалата се установява при тримата. Засягането на горните крайници наблюдавано при 2/3 е през втората декада. Cortese A и съавт. (2020) докладват за седем пациенти с тремор в горни крайници. От нашата група болни тремор се установява само при мъж на 28 години. Четирима болни в изследването на Cortese A и съавт. (2020) са имали лека сколиоза и двама - лека загуба на слуха, но при нашите болни такива не се наблюдават.

Прояви на централно нервно засягане от неврологичния статус с нормален образ от МРТ на главен мозък са открити за първи път при нашия болен на 28 г. ЕНГ данни са за смесена (при 2/3) и аксонна (при 1/3) периферностволова увреда предимно на двигателни влакна на долните крайници и средна скорост на провеждане от *n.medianus* 41,2 m/s. Тези резултати съответстват на данните ( $39 \pm 3$  m/s при 26% от изследваните), докладвани от Cortese A и съавт. (2020).

Представените от нас 12 пациенти с АР демиелинизиращи наследствени сетивни и моторни полиневропатии (2 НСМН тип Русе/10 НСМН тип Лом) 6 от които с нова идентифицирана мутация с ефект на родоначалника с.327-2A>G в *NDRG1* гена за първи път и мъж на 44 г с мутация с.538-1G>A в *NDRG1* (Hunter M. И съавт. 2003) показват аналогична клинична и електрофизиологична характеристика на ранно начало, тежки скелетни дерфомации, бърза прогресия, абнормни СЕП (8/10 с НСМН тип Лом) и ранни снижени СП (средна СП от *n.medianus* 15,2 m/s при болните с НСМН тип Лом и тип Русе) с докладваните болни от Гергелчева В. (2005). Мъжът на 44 годишна възраст с мутация с.538-1G>A е описан в предишни доклади (Гергелчева В. 2005; Hunter M et al 2003). В нашето проучване установяваме освен вяла квадриплегия, глухота, тежки скелетни деформации на долни и горни крайници се установява и дисфагия (Chen и съавт. 2018- хомозиготна мутация в *NDRG1* на нуклеотидна позиция 675 (с.675C > T) в екзон 9 на *NDRG1* гена), дисфония (Piscosquito G. И съавт. 2017- хомозиготна мутация 739delC; p.His247ThrfsTer74 в *NDRG1* гена), положителни рефлексни на орален автоматизъм и дистална хиперпатия в четирите крайника.

Въпреки че глухотата е често срещана характеристика на пациентите със ШМТ4D, наблюдавана през второто или третото десетилетие, не всички пациенти с ШМТ4D показват загуба на слуха (Echaniz-Laguna A. и съвт. 2007; Ricard E. и съавт. 2013; Li LX. И съавт. 2017). При двама от засегнатите български мюсюлмани няма слухови оплаквания и нормални аудиограми в четвъртото десетилетие. Клиничният фенотип на НСМН тип Лом при българските мюсюлмани се характеризира с по-късна средна възраст на начало ( $8,0 \pm 3,42$ ) сравнение с ромите (3,5 г).

Докладваният случай на пациент от нашата кохорта със ШМТ4С, при които се доказва двоен хетерозиготен вариант p.Arg954Ter и p.Phe491Leu в *SH3TC2* гена, е първия в България. В световен мащаб възрастта на начало на варира от

ранна детска възраст до 12 години (Yger M. и съавт. 2012), при нашият болен е от кърмаческия период. Клинично, освен тежка дистална слабост в четирите крайника, деформации на ходилата установяваме и церебеларна симптоматика, дисфония, постурален тремор в горни крайници и отклонения в СЕП и ЗЕП, подобно на пациент с мутация p.A639Pfs\*6 описан от Zimon M. и съавт. (2015). Въпреки че сколиозата се смята за честа проява (80 % от докладваните случаи) при тази форма (Azzedine H. и съавт. 2006; Yger M. и съавт. 2012) такава не се наблюдава при нашия болен. Скоростите на провеждане при описаните до сега мутации в *SH3TC2* гена обикновено варират в диапазона 4–42 m/s (<http://neuromuscular.Wustl.edu/time/hmsn.html>; Baets J. И съавт. 2011 ), което се установява и при нашия болен (СП n.peroneus 15,9 m/s).

ШМТ4А е описан за първи път при инбредни тунизийски семейства от Ben Othmane K. и съавт. (1998). Дистална мускулна слабост в долните крайници обикновено се установява още от ранна детска възраст, а засягането на проксималните мускули на долни крайници и дистални мускули на горни крайници се наблюдава до края на първото десетилетие. Обичайно е засегнатите лица да загубят самостоятелна походка до 30-годишна възраст (Claramunt R. и съавт. 2005). СП варират от силно намалени до нормални (от 18 до >50 m/s) (Ammar N. И съавт. 2003, Senderek J. и съавт. 2003). Пациентката, при която е доказана мутация Asn227Asp/ Leu239Phe в *GDAP1* гена от нашата кохорта, показва по-лек фенотип в сравнение с описаните до момента случаи (Ammar N. И съавт. 2003, Senderek J. и съавт. 2003). Началото на оплакванията е от 4 годишна възраст, засягане единствено на дистални мускули на горни и долни крайници, съхранена самостоятелна походка на 37 годишна възраст. Парализата на гласните връзки и на диафрагмата, които се описват като чести симптоми (Tazir M и съавт. 2013), не са налице при нашата болна. СП от n.medianus 33.8 m/s, съответства на установения до момента демиелинизиращ тип засягане (Ammar N. И съавт. 2003, Senderek J. и съавт. 2003).

До този момент импват систематилни данни от литературата относно използването на Судоскан като метод на изследване при пациенти със ШМТ.

Судосканът е абнормен при 45,3 % от нашите болни, докато клинични прояви на засягане на тънките влакна с дистална хиперпатия и смутен температурен усет са установени само при 7/55. Най-висок е процентът сред пациентите с AP аксонна невропатия с невромиотония (77,8 %) последван от



диагностицираните с мутация в *MPZ* гена (75 %). При 12 болни със средна възраст на изследване 10,25 г. се установява нормална ЕхП с изключение на момче с ШМТ4С.

В нашето проучване симпатиковият кожен отговор е абнормен с установени ниски амплитуди или липсващи при 76,9 % от изследваните пациенти (с изключение на момче на 3 г. с ККЛДН, който не е изследван) подобно на докладваните от Zambelis ТН. (2009) болни (17 ШМТ1А, 10 Сх32) с абнормен СКО съответно 24% и 10%.

Судоскан и СКО са абнормни в различна степен при болни с аксонна дегенерация на периферните нерви (Миланов И. и съавт. 2003; Миланов И. и съавт. 2019). Това се подвърждава и от нашите резултати.

## **II. Болест на Фабри.**

### **1. Клинична характеристика на пациенти с болестта на Фабри**

В настоящето проучване са включени 24 пациенти (10 мъже/14 жени) на възраст между 21 г. и 68 г. Средна възраст на изследване е 50,6 г. (SD 14.23). Четирима от тях (2 мъже и 2 жена) са били хоспитализирани в „УМБАЛ Александровска“ Клиника по нервни болести, при останалите са проведени неврологичен преглед, судоскан и СКО.

Средната възраст на начало на оплакванията е 22,4 г. (SD 20.56) при мъжете, 47,5 г. (SD 8.28)- при жените. При една пациентка на 21 год. Възраст липсват субективни неврологични оплаквания и неврологичният ѝ статус е нормален. Честотното разпределение на клиничните прояви на засягане на ЦНС и ПНС, към момента на изследването е представено на фигура 10.

От неврологичния статус при пациентите са налице

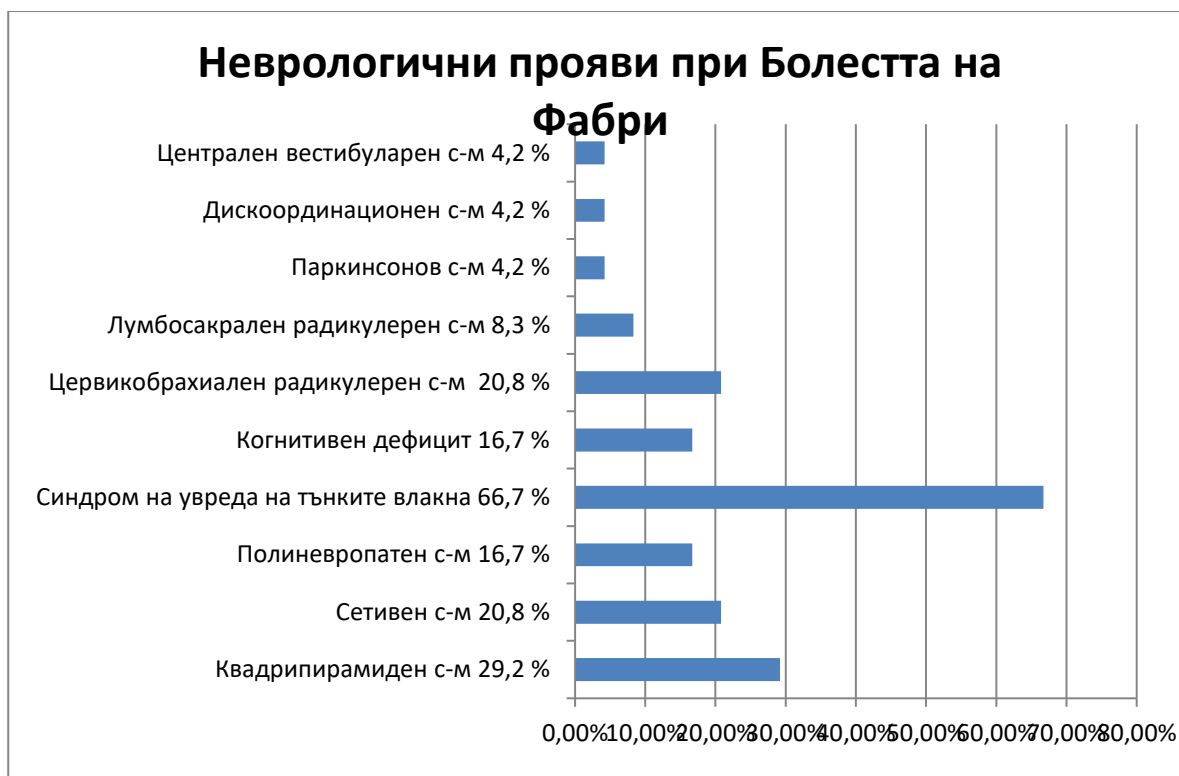
#### **❖ Централнонервно засягане:**

- Квадрипирамиден синдром с или без латентни парези, болестно оживени сухожилни рефлексии, раширени рефлексогенни зони, клонуси на стъпалата, патологични рефлексии в горни и долни крайници при 7/24 (4 мъже/3 жени) 29,20%.

- Сетивен синдром с телесна и/или лицева хемихипестезия за повърхностна сетивност се установява при 5/24 (2 мъже/ 3 жени) 20,80%
- Когнитивен дефицит с MMSE в диапазона между 14 и 28 се оценява при 4/24 (3 мъже/1 жена) (16,7 %).
- Паркинсонов синдром с ригидно повишен тонус и постурален тремор в горни крайници Д>Л при 1/24 (мъж) (4,2 %).
- Дискоординационен синдром със статична, локомоторна и динамична атаксия се наблюдава при 1/24 (мъж) (4,2 %).
- Централен вестибуларен синдром със системно замайване и нестабилна походка при 1/24 (жена) (4,2 %).

#### ❖ Перифернонервно засягане:

- Полиневропатен сензомоторен синдром с отслабени или липсващи сухожилни рефлексии в долни крайници, с или без дистална хипестезия се описва при 4/24 (2 жени/2 мъже) 16,70%.
- Синдром на увреда на тънките нервни влакна с анамнестични данни за пареща болка и променен температурен усет в дистални отдели на долни и/или горни крайници се установява при 9/10 мъже и 7/14 жени (66,70%).
- Цервикобрахиален радикуларен синдром с възбудна (болка) с или без отпадна (хипестезия) сетивна симптоматика по дерматомен тип се установява при 5/24 (1/мъж 4/жени) (20,8 %).
- Лумбосакрален радикуларен синдром с възбудна (болка) с или без отпадна (хипестезия) сетивна симптоматика по дерматомен тип се установява при 2/24 (жени) (8,3 %).



**Фигура 10.** Честотно разпределение на неврологичните прояви при пациентите с болестта на Фабри

### 1.1. Пациенти, хоспитализирани в Клиниката по нервни болести

#### Мъж на 33 г.

Начало на оплакванията от 8 год. Възраст с прояви на парене и болка в дистални отдели на горни и долни крайници. На 14 годишна възраст по повод на главоболие, двойно виждане, залитане и повъщане е проведен МРТ на главен мозък с данни моноventрикуларна хидроцефалия. Извършена невроендоскопска фенестрация на септум пелуцидум посредством балон катетър с добро повлияване. Двадесет дни по-късно с проява на остра слабост на леви крайници и нестабилна походка. От 29 годишна възраст със затруднена самостоятелна походка, паметови нарушения и пристъпи на втрещване (неконтактен, изпускане по малка и голяма нужда).

МРТ на главен мозък (14.01.2016) демонстрира данни за глиозни промени в дясна половина на понса, понесена хеморагия в задното краче на дясна вътрешна капсула.

ДСГ (12.03.2019) е с данни за запазени размери на инсонирани съдове, съхранени скоростни и спектрални характеристики на кръвотока.

ЕЕГ (12.03.2019) е от алфа тип, леко дифузни неспецифични промени с фронтален максимум. Билатерална синхронизация на единични остри вълни при ХВ.

Невропсихологично изследване показва функциониране в диапазона на умерен дементен синдром. MMSE = 14.

### **Мъж на 60 г.**

Началните оплаквания се изразяват в парене и болка в дистални отдели на долни крайници от 7 год. Възраст. През 07.2016 е хоспитализиран в Клиниката по повод остра слабост в десни крайници с диагноза Ишемичен мозъчен инсулт в БЛСМА. От 59 годишна възраст е с паметови нарушения за близки и минали събития. При пациента са проведени следните изследвания:

МРТ на главен мозък (18.06.2016) Данни за множество дребни исхемични и енцефаломалатични фокуси двустранно в бялото мозъчно вещество перивентрикулярно, повече вляво, както и в левите базални ядра, както и в дясно малкомоъчно краче.

ЕМГ е с данни за периферностволова увреда от аксонен тип на сетивни и двигателни влакна на долни крайници.

Невропсихологичната оценка е в рамките на леко когнитивно нарушение към лек дементен синдром. MMSE=24.

### **Жена на 51 г.**

Начални оплаквания от 42 годишна възраст, които се изразяват в остра слабост в десни крайници, последвани от четири остри епизоди на замайване и нестабилна походка през периода 2011-2017 г, интерпретирани като ИМИ във ВБС. От 45 годишна възраст с изтръпвания на дистални отдели на горни и долни крайници. В последните месеци се появили паметови нарушения за близки събития.

МРТ на главен мозък (2017 г.) е с данни за дълбоки лакунарни инфаркти в развитие в областта на двата таламуса и в левите nucleus caudatus и лентикларното ядро, суспектна малкомоъчна атрофия.

ДСГ (05.11.2020) установява запазени размери на инсонирани съдове, съхранени скоростни и спектрални характеристики на кръвотока.

Невропсихологичното изследване показва данни за леко когнитивно нарушение, дизекзекутивен тип. MMSE=28.

### Жена на 61 г.

Началото на неврологичните прояви е с давност от 40 годишна възраст, когато се появила постоянна болка кръста с ирадиация по задностранчните повърхности на двете бедра. Впоследствие се появила болка в шийна област с ирадиация по двете рамене. От 2015 година с пареща болка в дистални отдели на долни и горни крайници. От 59 год. Възраст съобщава за паметови нарушения за близки и минали събития, също така за чести зрителни и слухови халюцинации.

КТ на главен мозък е с данни за корова атрофия .

ЕМГ е с данни за преднокоренчва увреда на L5 S1 коренчета двустранно.

ДСГ установява гранична ИМТ 0.7-0.8мм, асиметрия в размера на вертебралните артерии. ЦКДС е със съхранена хемодинамика.

Невропсихологичното изследване показва функциониране в диапазона на леко когнитивно нарушение. MMSE=23.

**Таблица 22. Клинични данни на пациенти от мъжки пол с болестта на Фабри**

Пациент.№/мъже	Възраст на изследване	Възраст на начало на оплакванията	Неврологичен статус
№1	60	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден</li> <li>➤ Полиневропатен синдром;</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна;</li> <li>➤ Когнитивен дефицит</li> </ul>
№2	48	46	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№3	33	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№4	58	54	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Полиневропатен синдром</li> <li>➤ Паркинсонов синдром</li> <li>➤ Цервикобрахиален радикулерен синдром</li> </ul>

№5	36	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром</li> <li>➤ Сетивен синдром</li> <li>➤ Дискоординационен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> <li>➤ Когнитивен дефицит</li> </ul>
№6	25	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром</li> <li>➤ Сетивен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> <li>➤ Когнитивен дефицит</li> </ul>
№7	63	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№8	46	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№9	27	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№10	42	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром;</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>

**Таблица 23. Клинични данни на пациенти от женски пол с болестта на Фабри**

Пациент/жени	Възраст на изследване /год.	Възраст на начало на оплакванията /год.	Неврологичен статус
№11	68	60	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Лумбосакрален радикулерен синдром</li> </ul>
№12	54	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Централен вестибуларен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№13	67	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Цервикобрахиален радикулерен синдром</li> </ul>
№14	63	50	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№15	60	55	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Цервикобрахиален радикулерен синдром</li> </ul>
№16	67	38	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром</li> <li>➤ Сетивен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№17	21	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Нормален</li> </ul>
№18	43	39	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром</li> <li>➤ Сетивен синдром</li> </ul>

№19	51	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Квадрипирамиден синдром</li> <li>➤ Сетивен синдром</li> <li>➤ Полиневропатен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> <li>➤ Когнитивен дефицит</li> </ul>
№20	66	65	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Цервикобрахиален радикулерен синдром</li> </ul>
№21	61	40	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Полиневропатен синдром</li> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> <li>➤ Лумбосакрален радикулерен синдром</li> </ul>
№22	57	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№23	57	40	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Синдром на увреда на тънки нервни влакна</li> </ul>
№24	42	42	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Цервикобрахиален радикулерен синдром</li> </ul>

## 2. Резултати от проведени Судоскан и СКО.

### 2.1 Мъже

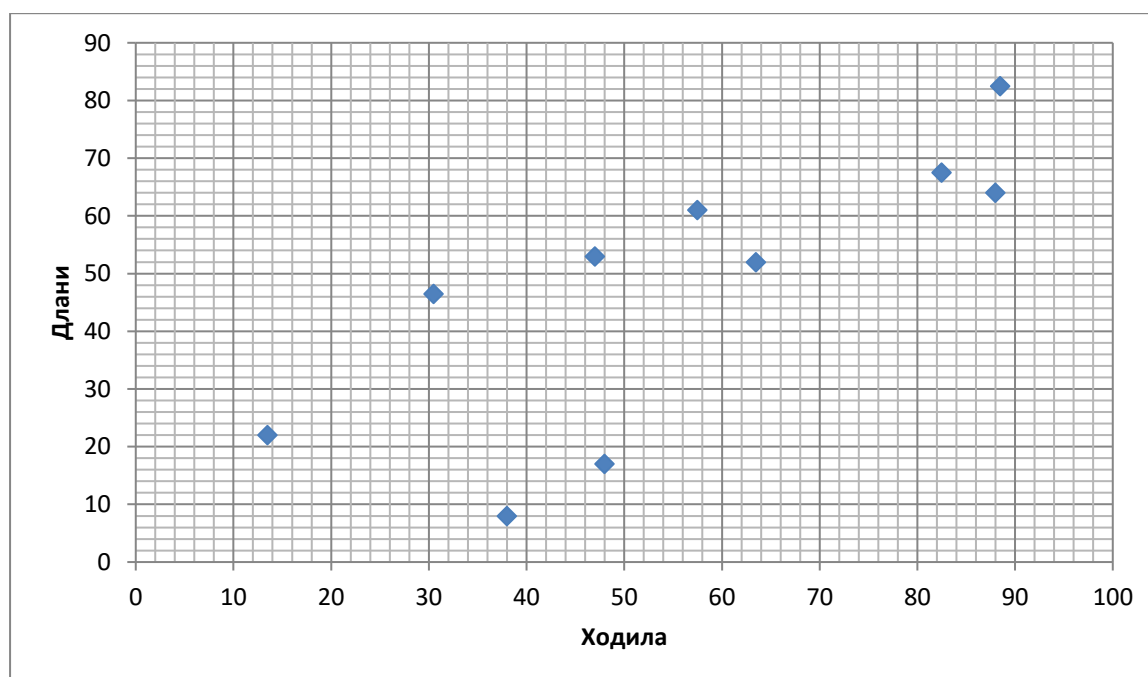
От проведения судоскан при 4 мъже със средна възраст на изследване 44,75 г. и средна възраст на начало на оплакванията 30 г. се установява умерена редукция на ЕхП (ср. стойност ходила- 64  $\mu$ S; длани- 57,5  $\mu$ S) при прояви на синдром на увреда на тънки влакна (3/4), цервикобрахиален радикулерен синдром (1/4). При 4 мъже със средна възраст на изследване 42,75 г. и средна възраст на начало на оплакванията 8 г. се установява тежка редукция на ЕхП (ср.стойност ходила- 32,5  $\mu$ S; длани- 23,3  $\mu$ S) при прояви на синдром на увреда на тънките влакна (4/4), квадрипирамиден синдром (3/4), полиневропатен синдром (1/4), сетивен синдром (1/4), дискоординационен синдром (1/4), когнитивен дефицит (2/4). При 2 мъже изследването показва нормална ЕхП от ходила и длани.

От проведения СКО при 3 мъже се отвежда нормални амплитуди в горни крайници (ср.стойност 0,7mV) и ниски амплитуди в долни крайници (ср. Стойност 0,13mV), при 3 се установява ниски А (ср. 0,23mV ) в горни, ниски и

липсващи А (ср. 0,12mV ) в долни крайници. При 1 е налице нормални А в горни крайници и липсващи А в долни крайници. При 3 липсват отговори от долни и горни крайници.

**Таблица 24.** Данни от судоскан и симпатиков кожен отговор при мъже с болестта на Фабри

Пациент/мъже	Судоскан ЕхП ходила (μS)	Судоскан ЕхП длани (μS)	СКО А д/кр. (mV)	СКО А г/кр. (mV)
№1	13-14	28-16	НП	НП
№2	59-56	64-58	0.22-0.12	0.91-1.16
№3	39-37	8-8	НП	0.20-0.13
№4	88-88	70-58	НП	0.24-0.27
№5	44-52	19-15	НП	НП
№6	83-82	69-66	НП	0.57-0.52
№7	89-88	84-81	0.13-0.07	0.59-0.51
№8	47-47	52-54	0.11-0.13	0.25-0.30
№9	64-63	53-51	0.13-0.12	0.54-0.51
№10	28-33	45-48	НП	НП



**Фиг. 11.** Средна стойност на ЕхП от ходила и длани при пациенти от мъжки пол



## 2.2 Жени

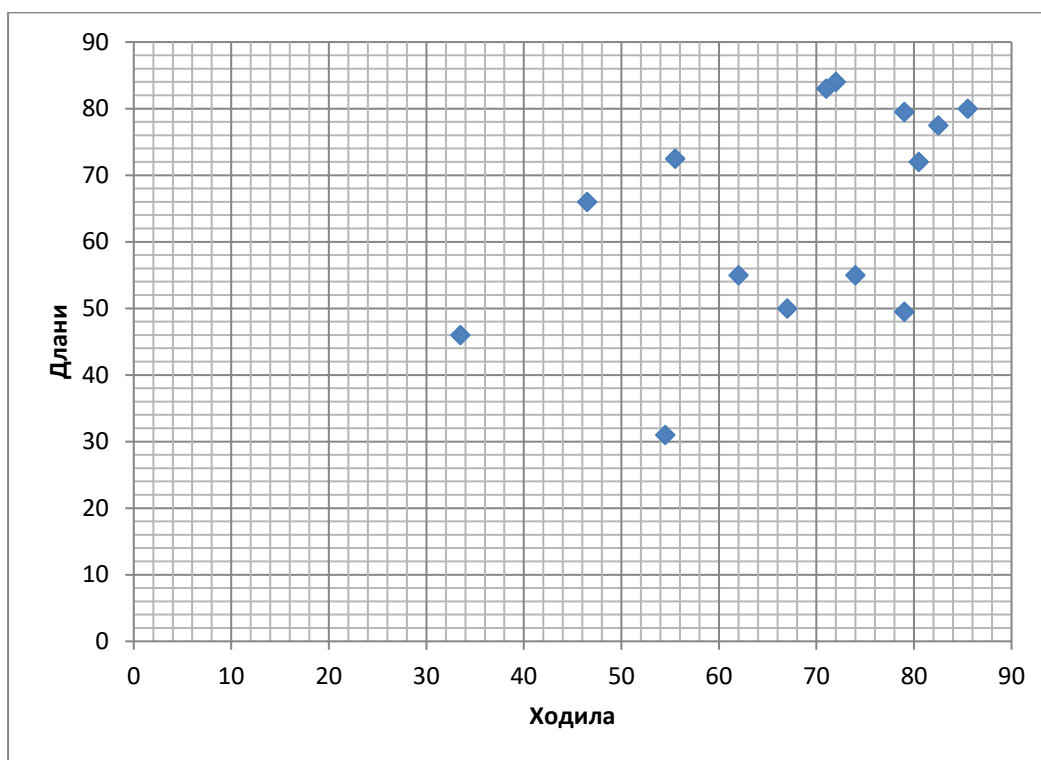
От проведения Судоскан при 5 жени със средна възраст на изследване 54,4 г. и средна възраст на начало на оплакванията 45,6 г. се установява умерена редукция на ЕхП (ср. Стойност ходила- 67,5  $\mu$ S; длани- 56,4  $\mu$ S) при прояви на синдром на увреда на тънки влакна (3/5), квадрипирамиден синдром (2/5), сетивен синдром (2/5), полиневропатен (2/5), цервикобрахиален радикулерен синдром (1/5), лумбосакрален радикулерен синдром (1/5), когнитивен дефицит (1/5). При 3 със средна възраст на изследване 63 г. и средна възраст на начало на оплакванията 49,3 г. се установява тежка редукция на ЕхП (ср.стойност ходила- 44,8  $\mu$ S; длани- 47,6  $\mu$ S) при прояви на синдром на увреда на тънките влакна (2/3), квадрипирамиден синдром (1/3), сетивен синдром (1/3), централен вестибуларен синдром (1/3) и лумбосакрален радикулерен синдром (1/3). При 6 жени изследването показва нормална ЕхП от ходила и длани.

От проведения СКО при 6 жени се установяват нормални А в горни крайници (ср. Стойност 0,72mV) и ниски А в долни крайници (ср. Стойност 0,22mV), при 3 се отвеждат ниски А в горни крайници (ср. 0,35mV), намалени и липсващи А в долни крайници (ср. 0,18mV), при една пациентка не се отвеждат А от 4-те крайника, 4 са с нормален симпатиков кожен отговор.

**Таблица 25. Данни от Судоскан и симпатиков кожен отговор при жени с болестта на Фабри.**

Пациент/жени	Судоскан ЕхП ходила ( $\mu$ S)	Судоскан ЕхП длани ( $\mu$ S)	СКО А д/кр. (mV)	СКО А г/кр. (mV)
№11	39-54	68-64	НП	0.15-0.11
№12	57-52	35-27	0.10-0.22	0.75-0.63
№13	77-81	82-77	0.61-0.60	0.88-0.81
№14	88-83	80-80	0.50-0.50	0.65-0.63
№15	68-56	51-59	0.14-0.10	0.55-0.50

№16	28-39	45-47	НП	НП
№17	68-76	85-83	0.63-0.59	0.95-0.88
№18	65-83	59-51	0.16-0.30	0.76-0.72
№19	66-68	51-49	0.17-0.17	0.86-1.12
№20	75-67	85-81	0.55-0.50	0.73-0.69
№21	77-81	49-50	НП	0.38-0.31
№22	45-66	70-75	0.11-0.15	0.69-0.79
№23	82-83	79-76	0.51-0.45	0.72-0.65
№24	80-81	74-70	0.15-0.21	0.43-0.77



Фиг.12. Средна стойност на ЕхП от ходила и длани при пациенти от женски пол.

### 3. Обсъждане

Болестта на Фабри е X-свързано заболяване, обусловено от мутации в *GLA* гена, водещи до намалена активност на ензима алфа-галактозидаза А, което причинява натрупване на междинен метаболит от обмяната на гликофинголипидите. Неврологични увреждания, като мозъчно съдово засягане и невропатия на тънките влакна са сред първите прояви, които се

срещат в сравнително млада възраст, както при мъже, така и при жени (Møller A. & Jensen T., 2007). В голяма генетично верифицирана кохорта от 366 пациенти с болестта на Фабри Mehta A. и съавт. (2004) описват, въпреки X-свързаното унаследяване, засягане и на жените по отношение на бъбречна, централно- и перифернонервна, сърдечно-съдова, кожна, очна и гастроинтестинална система в хода на заболяването. Средната възраст на поява на исхемичен мозъчен инсулт и ТИА варира между 28.8–34 г при мъже и 40.3–50 г. при жени с честота по-висока при жените (27%), отколкото при мъжете (12%) (Mehta A. И съавт. 2004; Galanos J. И съавт. 2002; MacDermot KD. и съавт. 2001). В нашата кохорта исхемичен мозъчен инсулт се наблюдава при 12,5 % жени и 16,7 % мъже със средна възраст на проява съответно 39,6 г./ 25 г. Водещи са проявите на перифернонервно засягане. Парещата болка е кардинален симптом, който се среща 84-100 % при мъжете, най- често през първото десетилетие и 32-90 % при жените обикновено през второ десетилетие от живота (Hasholt L. и съавт.. 1990; Whybra C. и съавт. 2001; Deegan PB. и съавт. 2006). При нашите болни синдромът на увреда на тънките влакна с пареща болка и променен температурен усет се установява при 90 % от пациенти от мъжки пол и 50 % от пациентите от женски пол със средна възраст на начало, както следва 18,9 г. /48,6 г. Всички пациенти, включени в настоящото проучване, приемат ензим-заместителна терапия.

Изполваният СКО, като метод за оценка на засягане на тънките нервни влакна, е абнормен при 83,3 % от изследваните пациенти с БФ. Аналогични резултати, макар при по-малка кохорта (8 мъже/1жена) са съобщавани от Gomes I. и съавт (2003). При 16,7 % от общия брой изследвани пациенти липсват А в долни и горни крайници, а 58,3 % при които се установяват А в горни и долни крайници са под 0,5 mV.

Проведеният Судоскан показва отклонение от нормата при 66,7 % от нашите болни, което корелира 100% с проявите на синдрома на увреда на тънките влакна от неврологичния статус при двата пола. Нашите резултати съответстват проучването на Sahuc. P и съавт. (2016), при което е установена намалена ЕхП при (8/18) 44,5% от пациентите с БФ, корелираща с хипо- и анхидроза.

### III. Наследствена транстиретинова амилоидоза.

#### 1. Проследяване на безсимптомни носители генетично верифицирани с мутации в *TTR* гена.

##### Клиничен контингент

Представяме общо 56 (30 мъже/26 жени) (таблица 26) генетично верифицирани безсимптомни носители (БН) на следните мутации в *TTR* гена:

- 49 със с.325G>C, р.Glu89Gln
- 4 със с.148G>A, р.Val30Met
- 1 със с.290C>T, р.Ser77Phe
- 2 със с.200G>A; р.Gly47Glu

Всички изследвани лица са преки родственици на болни с хТТРА, установени в рамките на провеждана селективна генетична скринингова програма при тези болни. Броят на проследяванията варира от 1 до 4 пъти за всеки един от тях през период от 6 месеца до 2 години, в зависимост от възрастта им и подлежащата мутация. При всички са проведени анамнеза, неврологичен статус, електроневрография, Судоскан и симпатиков кожен отговор, ЕКГ и ехокардиография.

Таблица 26. Възрасти и електроневрофизиологични данни на безсимптомните носители по различно време на проследяване.

№ Б С Н	мутация	Възраст I	Ехп /х	ЕхП /д	Амп. г/к	Амп. д/к	Възраст II	Ехп /х	ЕхП /д	Амп. г/к	Амп. д/к	Възраст III	Ехп /х	ЕхП /д	Амп. г/к	Амп. д/к	Възраст IV	Ехп /х	ЕхП /д	Амп. г/к	Амп. д/к
1	Glu 89G In	33	85-85	79-79	1.80-2.01	0.62-0.77															
2	Val 30Met	43	81-83	80-81	0.85-0.93	0.52-0.56															
3	Glu 89G In	38	90-89	84-83	0.75-0.82	0.53-0.50															
4	Glu 89G In	51	78-81	79-78	1.39-1.06	0.63-0.59	52	85-85	78-77	0.20-0.22	0.18-0.27	53	85-87	79-79	0.13-0.08	НП	53	84-86	78-76	0.03-0.10	НП
5	Glu 89G In	38	73-71	77-78	0.95-0.78	0.63-0.56	40	71-74	73-76	0.95-0.58	0.16-0.05										
6	Glu 89G In	37	80-79	88-89	0.89-0.96	0.18-0.32	37	84-81	86-86	0.55-0.48	0.10-0.19	38	75-74	84-83	0.45-0.32	0.28-0.18					
7	Glu 89G In	32	86-85	79-76	0.57-0.50	0.48-0.28	33	84-84	88-87	0.14-0.12	0.19-0.30										
8	Glu 89G In	47	81-79	67-68	0.12-0.25	НП															
9	Glu 89G In	30	85-85	89-89	1.37-1.68	0.29-0.39	32	87-87	82-83	0.48-0.35	0.02-0.01										
10	Glu 89G In	32	90-90	84-76	0.81-0.68	0.47-0.11	33	88-88	85-82	0.68-0.55	0.32-0.09										
11	Glu 89G In	46	84-82	82-83	0.78-0.89	0.46-0.39	47	90-91	82-82	0.55-0.67	НП										
12	Glu	28	69-	92-	2.4-	0.55-	29	88-	91-	1.86-	0.73-	30	85-	88-	1.76-	0.34-					

	89G In		71	88	2.4	0.58		84	86	1.23	0.50		77	80	0.96	0.23
13	Glu 89G In	41	73- 72	56- 52	0.93- 1.13	0.65- 0.60										
14	Glu 89G In	41	83- 81	82- 78	1.23- 0.85	0.36- 0.10	42	80- 76	78- 76	0.72- 0.56	III					
15	Glu 89G In	23	87- 88	87- 85	2.3- 2.4	1.29- 1.46										
16	Glu 89G In	59	84- 84	68- 69	0.66- 0.61	0.15- 0.09										
17	Glu 89G In	46	81- 78	74- 61	0.70- 0.60	III										
18	Glu 89G In	48	74- 72	90- 88	0.27- 0.18	0.14- 0.072										
19	Glu 89G In	34	84- 82	92- 91	0.17- 0.10	III										
20	Val 30M et	40	84- 84	91- 90	0.30- 0.15	III										
21	Glu 89G In	29	84- 86	86- 82	0.13- 0.20	0.16- 0.17										
22	Glu 89G In	26	87- 86	88- 86	1.05- 0.81	1.13- 1.32	27	76- 74	87- 84	0.85- 0.75	0.55- 0.63					
23	Glu 89G In	40	56- 45	73- 72	1.23- 0.96	0.67- 0.55										
24	Glu 89G In	23	85- 78	71- 76	0.55- 0.72	0.43- 0.21										
25	Val 30M et	44	69- 71	86- 88	0.24- 0.29	0.23- 0.25										

26	Glu 89G In	40	59- 57	84- 79	1.09- .083	0.55- 0.61															
27	Glu 89G In	64	84- 83	85- 85	1.05- 1.05	0.17- 0.20	65	87- 85	88- 87	0.38- 0.21	НП	65	60- 55	72- 74	0.12- 0.15	НП					
28	Glu 89G In	39	81- 83	75- 78	1.35- 1.04	0.16- 0.14	39	57- 62	71- 71	0.19- 0.25	НП										
29	Glu 89G In	40	86- 88	67- 70	0.49- 0.28	0.33- 0.19	41	75- 73	79- 79	0.85- 0.74	НП	42	72- 74	62- 63	0.12- 0.25	НП					
30	Glu 89G In	45	62- 64	73- 69	0.32- 0.35	НП															
31	Gly 47G lu	21	52- 54	58- 62	0.12- 0.22	0.20- 0.10															
32	Glu 89G In	42	65- 69	80- 79	0.68- 0.27	НП															
33	Val 30M e	65	78- 82	55- 56	0.69- 0.68	0.47- 0.15															
34	Glu 89G In	44	72- 74	63- 61	1.07- 0.81	0.15- 0.12															
35	Glu 89G In	49	84- 84	79- 77	2.9- 2.7	1.32- 1.56	50	80- 77	83- 75	0.37- 0.73	0.35- 0.34	50	89- 88	81- 75	0.45- 0.24	НП	51	62- 64	68- 66	84- 84	79 - 77
36	Glu 89G In	42	62- 68	64- 61	0.49- 0.46	0.31- 0.44															
37	Glu 89G In	39	82- 82	70- 67	1.01- 1.29	0.58- 0.50	40	88- 88	71- 72	0.65- 0.72	0.17- 0.18	41	63- 65	34- 30	0.22- 0.14	НП					
38	Gly 47G lu	16	86- 83	87- 83	1.13- 1.70	0.32- 0.46	18	69- 65	73- 76	0.62- 0.45	НП										
39	Glu 89G In	42	74- 78	63- 53	0.86- 0.79	0.16- 0.22															

40	Glu 89G In	57	60- 49	80- 76	1.00- 1.37	0.45- 0.49															
41	Glu 89G In	44	94- 93	70- 69	1.16- 1.17	0.75- 0.82	45	90- 90	83- 82	0.95- 0.87	0.56- 0.63	46	82- 83	70- 69	0.92- 0.77	0.55- 0.51	46	59- 57	60- 37	94- 93	70 - 69
42	Glu 89G In	46	73- 59	88- 85	0.87- 0.69	HII															
43	Glu 89G In	55	59- 65	60- 57	0.16- 0.12	HII															
44	Ser7 7Ph e	43	77- 73	74- 75	1.24- 0.80	0.43- 0.57	44	55- 58	82- 78	0.85- 0.74	0.26- 0.24										
45	Glu 89G In	45	81- 81	75- 74	0.43- 0.15	0.48- 0.42	47	62- 59	77- 69	0.28- 0.31	HII										
46	Glu 89G In	41	72- 73	69- 67	0.87- 0.76	0.16- 0.08	43	75- 76	43- 40	0.32- 0.28	HII										
47	Glu 89G In	45	87- 88	69- 67	0.43- 0.49	0.25- 0.16	46	69- 68	63- 65	HII	HII										
48	Glu 89G In	50	20- 12.	75- 71	HII	HII															
49	Glu 89G In	56	73- 68	67- 67	1.17- 1.18	0.25- 0.34	57	57- 56	62- 56	0.76- 0.99	0.56- 0.44										
50	Glu 89G In	42	75- 71	83- 82	2.1- 2.4	0.85- 0.93	44	84- 85	76- 81	0.85- 0.55	HII	44	49- 52	52- 48	0.23- 0.11	HII					
51	Glu 89G In	47	63- 73	78- 78	0.85- 0.69	0.33- 0.16															
52	Glu 89G In	42	60- 65	84- 85	0.81- 0.92	0.45- 0.38															
53	Glu 89G In	54	87- 89	87- 87	0.96- 0.74	0.33- 0.45	55	89- 91	84- 82	0.68- 0.45	HII	55	60- 75	80- 81	0.34- 0.12	HII					



54	Glu 89G In	46	78- 77	57- 44	НП	НП					
55	Glu 89G In	43	18- 23	62- 62	НП	НП					
56	Glu 89G In	50	67- 69	77- 75	0.18- 0.22	НП	50	70- 72	60- 67	НП	НП

**БСН**-безсимптомен носител; **Възраст I,II,III,IV**- възрастта на безсимптомния носител по време на рзличните периоди на проследяване от Судоскан; **ЕхП/х** -елктрохимична проводимост от ходила; **ЕхП/д**- електрохимична проводимост от длани от Судоскан; **Амп. г/к**- амплитуда в горни крайници от СКО; **Амп.д/к**- амплитуда в долни крайници от СКО;

## 1.1. Резултати

Средната възраст на проучваните лица е 41,83 (SD 10.02 ) г., като най-голямата възраст е 60 г. (жена с мутация Val30Met), а най-малката 16 г. (момиче с Gly47Glu).

Неврологичният статус на всички изследвани е нормален (съхранени сухожилни рефлексии в горни и долни крайници и сетивност) без субективни неврологични оплаквания.

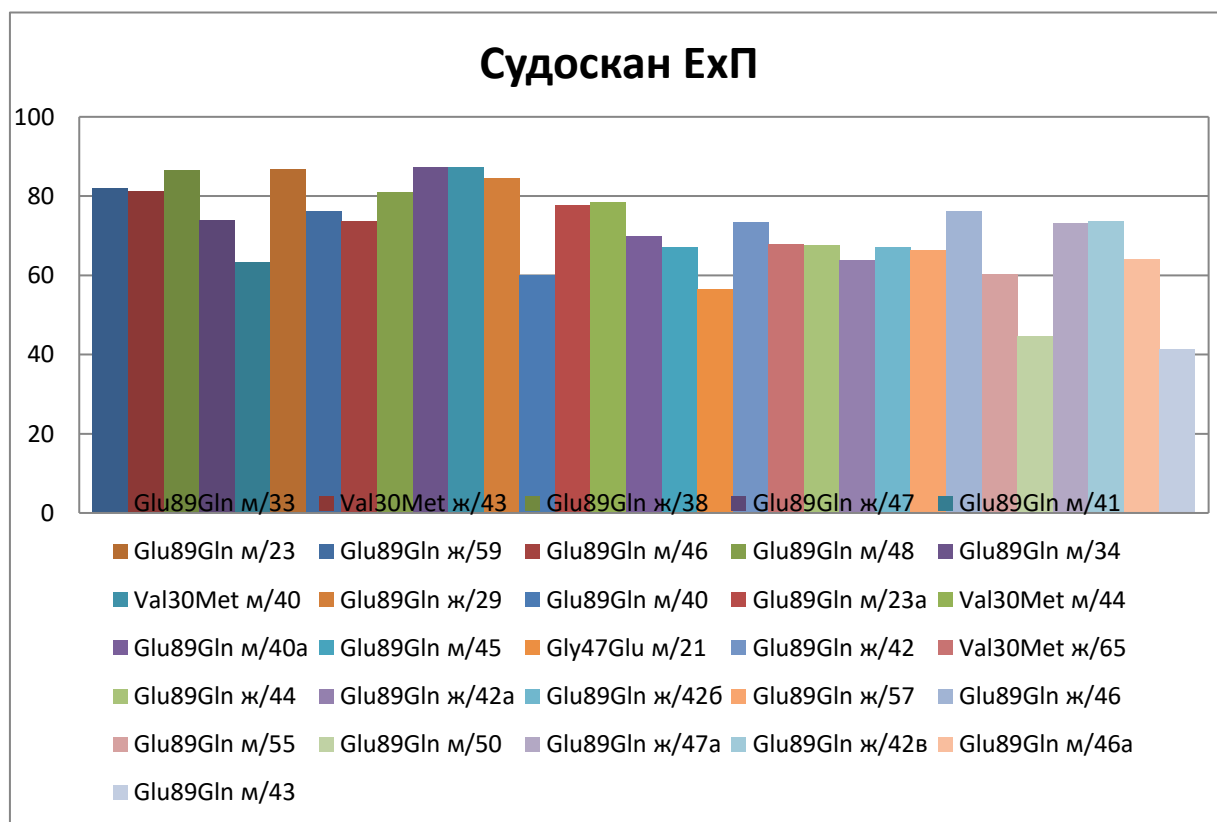
- **Едно проследяване**

Броят на еднократно изследваните е 31 представени на таблица 26.

Судосканът е с данни за редукция на електрохимичната проводимост при 18/31 безсимтомни носители със средна стойност в ходила 59,71 $\mu$ S и длани 66,4 $\mu$ S. (фиг.13)

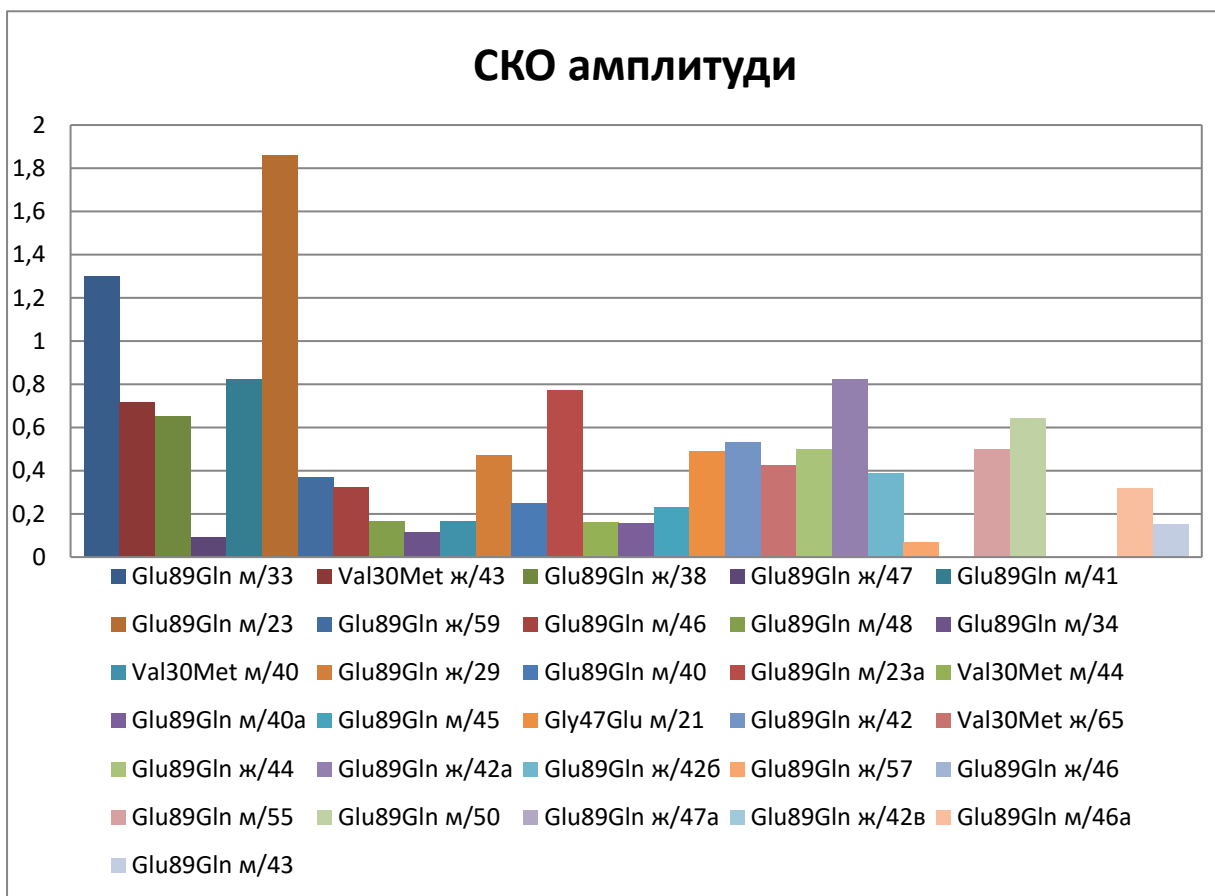
Симпатиковият кожен отговор е абнормен при 24/31 със средна стойност на амплитуда в горни крайници 0,44 mV и долни крайници 0,13 mV. (фиг.14)

Отклонение от двата метода едновременно при еднократно проследяване се установява при 15 безсимптомни носители (6 мъже/8 жени) на възраст, варираща между 21 (мъж с Gly47Glu) и 65 (жена с Val30Met) г.



Фигура 13. Средна стойност на ExII от ходила и длани на безсимптомни носители изследвани еднократно (Судоскан).

Фигура 14. Средна стойност на А в горни и долни крайници на безсимптомни носители изследвани еднократно (СКО).



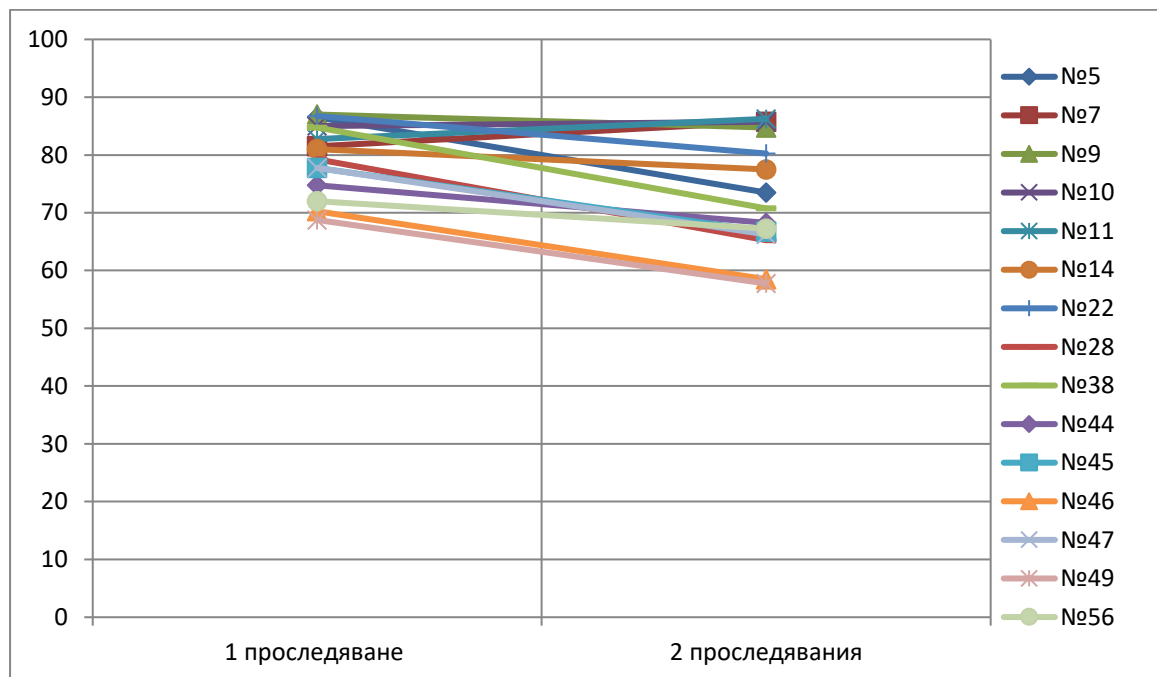
- **Две проследявания**

Броят на двукратно изследваните е 15.

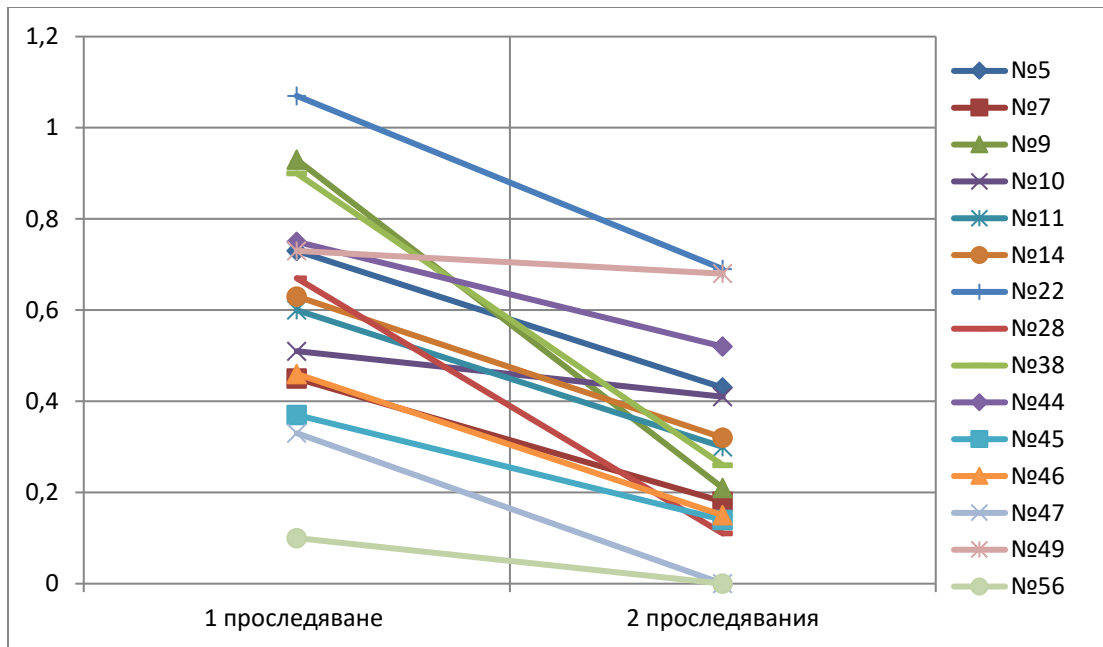
От судоскана се установява редукция на електрохимичната проводимост при 8/15 със средна стойност в ходила 64,32  $\mu$ S/длани 65,81 $\mu$ S. (фиг.15)

Симпатиковият кожен отговор е абнормен при 14/15 със средна стойност на амплитуда в горни крайници 0,44 mV и долни крайници 0,09 mV. (фиг.16)

Отклонение от двата метода едновременно при двукратно проследяване се установява при 8 безсимптомни носители (4 мъже/4 жени) на възраст в диапазона между 18 (жена с Gly47Glu) и 57 (жена с Glu89Gln) г.



**Фигура 15.** Динамика на средна стойност на ExII от ходила и длани на безсимптомни носители изследвани двукратно (Судоскан).



Фигура 16. Динамика на средна стойност на амплитудата в горни и долни крайници при двукратно изследвани безсимптомни носители (СКО).

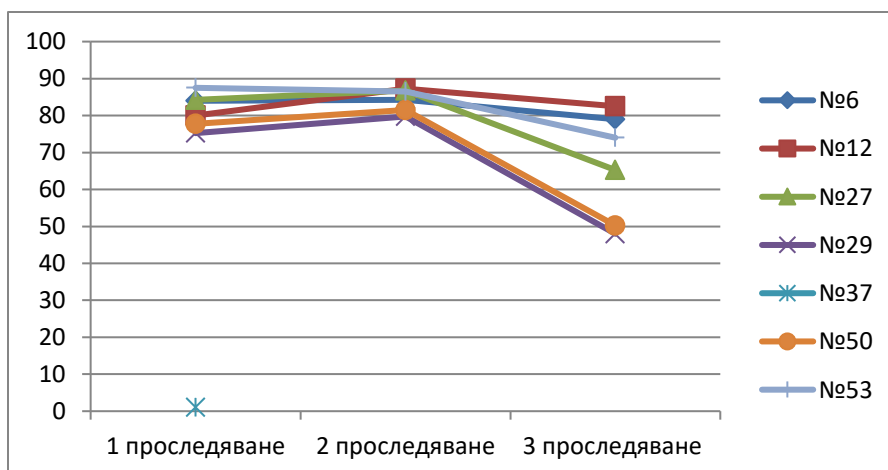
- **Три проследявания**

Броят на трикратно изследваните е 7.

Судосканът показва редукция на електрохимичната проводимост при 5/7 със средна стойност в ходила 62,5  $\mu$ S/длани 59,6  $\mu$ S. (фиг.17)

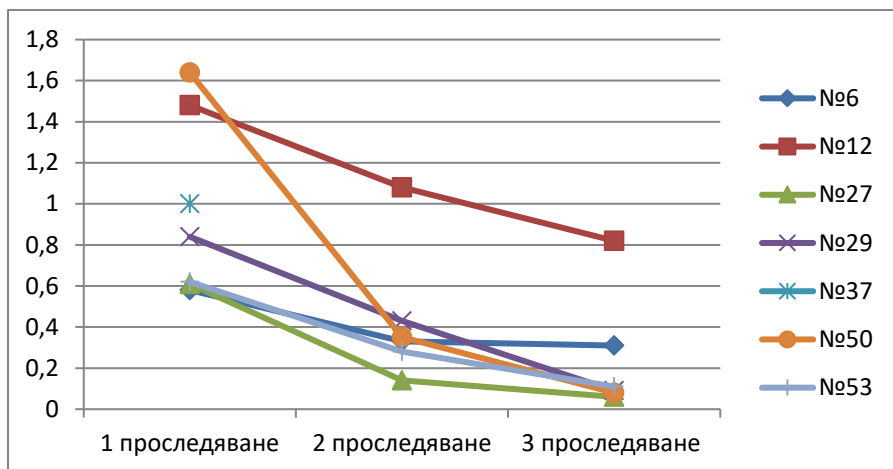
Симпатиковият кожен отговор е абнормен при 7/7 със средна стойност на амплитуда в горни крайници 0,37 mV и долни крайници 0,07 mV. (фиг.18)

Отклонение от двата метода едновременно при трикратно проследяване се установява при 5 безсимптомни носители (3 мъже/2 жени) на възраст в диапазона между 41 (жена с Glu89Gln) и 65 (жена с Glu89Gln) г.



Фиг. 17

Динамика на средна стойност на ExП от ходила и длани при трикратно изследвани БСН (Судоскан).



Фиг. 18 Динамика на средна стойност на А в ръцете и краката при трикратно изследвани БСН (СКО).

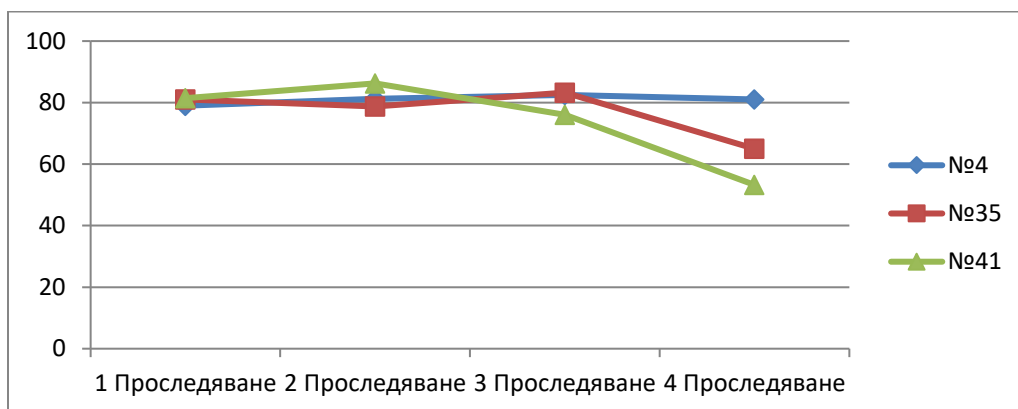
### Четири проследявания

Броят на четирикратно изследваните е 3.

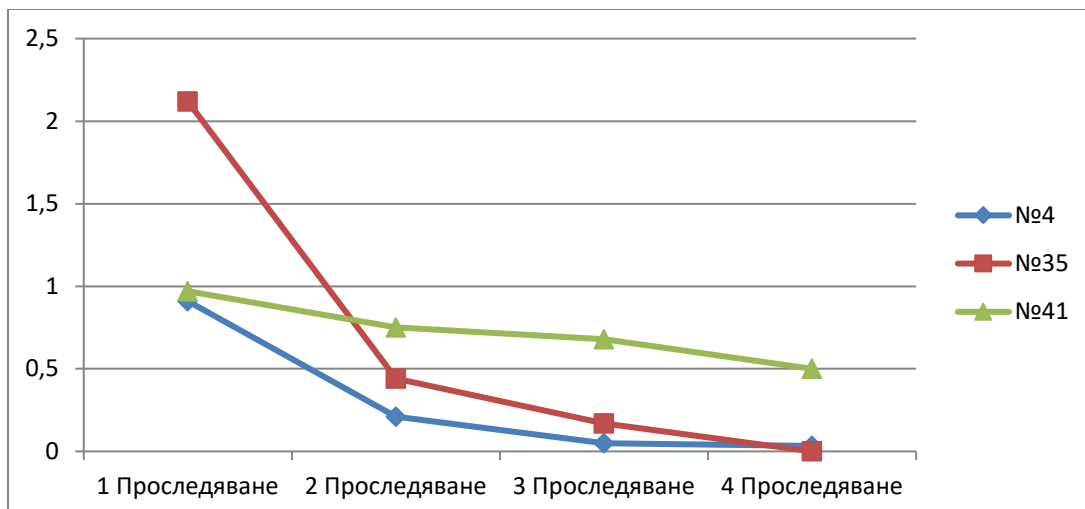
От проведения судоскан се установява редукция на ЕхП при 2/3 със средна стойност в ходила  $60,5\mu S$  и длани  $57,75\mu S$ . (фиг.19)

Симпатиковият кожен отговор е абнормен при 3/3 със средна стойност на амплитуда в горни крайници  $0,20 mV$  и долни крайници  $0,14 mV$ . (фиг.20)

Отклонение от двата метода едновременно при четирикратно проследяване се установява при двама безсимптомни носители от женски пол на възраст в диапазона между 46 и 51 г с мутация Glu89Gln.



Фиг. 19 Динамика на средна стойност ЕхП от ходила и длани при трикратно изследвани БСН (СКО).



Фигура 20. Динамика на средна стойност на А в горни и долни крайници при четирикратно изследвани БСН (СКО).

### Обобщение

В хода на проследяването на безсимптомните носители общо 30/56 (54 %) са позитивирали едновременно и двата теста, Судоскан и СКО, което съответства на минималните критерии за приемане на диагнозата Херeditарна транстиретинова амилоидоза и започване на терапия. Тези резултати изтъкват важността на регулярното проследяване на безсимптомните носители с двата метода, които се явяват методи за ранна диагностика. А ранното диагностициране на заболяването е от ключово значение за ефективността на терапията.

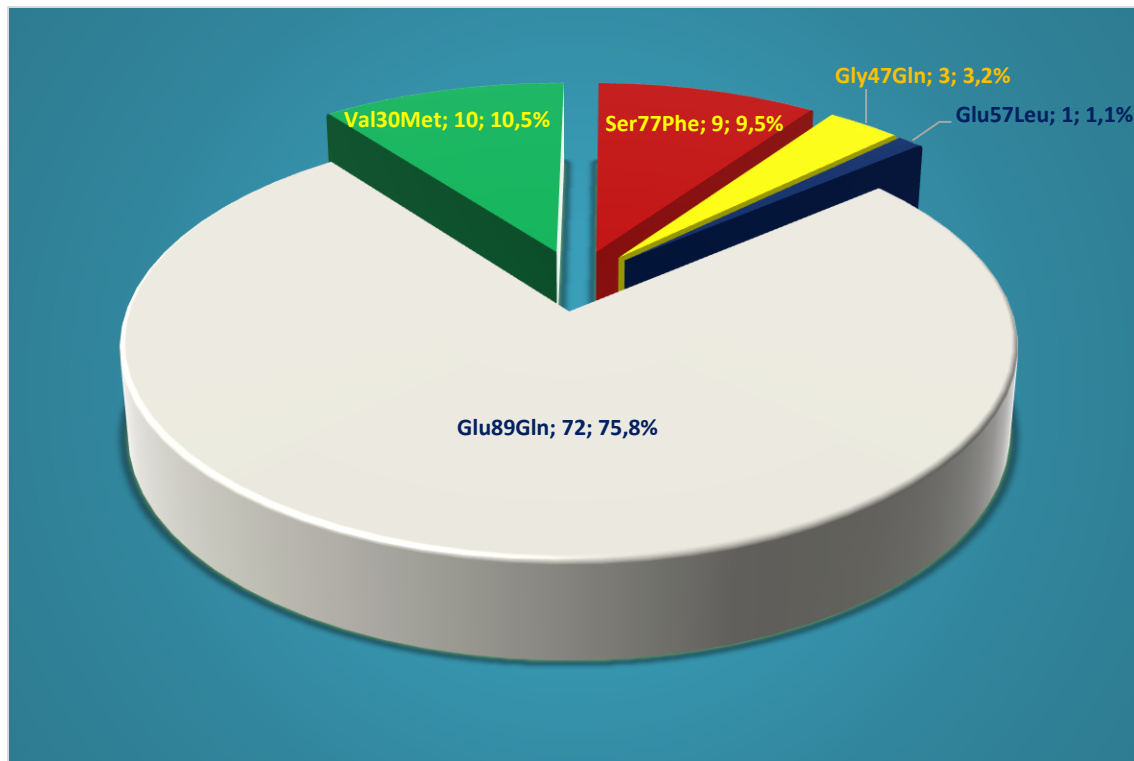
## 2. Проследяване на прогресията на болните с Наследствена транстиретинова амилоидоза.

### 2.1. Контингент

В настоящият труд представяме 95 болни от които 50 (52,6%) мъже и 45 (47,4%) жени (фигура 22), генетично доказани с хТТРА, обусловени от мутации разпределени по следния начин:

- 72 с Glu89Gln (34мъже/ 38жени);
- 10 с Val30Met (9мъже/ 1жена);

- 9 със Ser77Phe (5мъже/ 4жени);
- 3 с Gly47Glu (1мъж/ 2жени);
- с Glu54Leu (1 жена);



**Фигура 21. Честотно разпределение на пациентите по мутация**

11 от тях са проследявани двукратно (таблица 27 и таблица. 28) и 84 трикратно (таблица 29) през 6 месеца в Клиниката по нервни болести, като по време на всяко посещение са проведени неврологичен статус с отчетена оценка на полиневропатията по NIS-скала, Судоскан, симпатиков кожен отговор, ехокардиографско изследване (NYHA клас, ФИ%, дебелина на септум, диастолна функция (E/e')), изчислена е индекс на телесна маса (BMI) и определяна е стадия на полиневропатията.

Средната възраст на изследваните болни при първата визита е  $58,31 \pm 8,98$  години в интервала между 33 и 79.

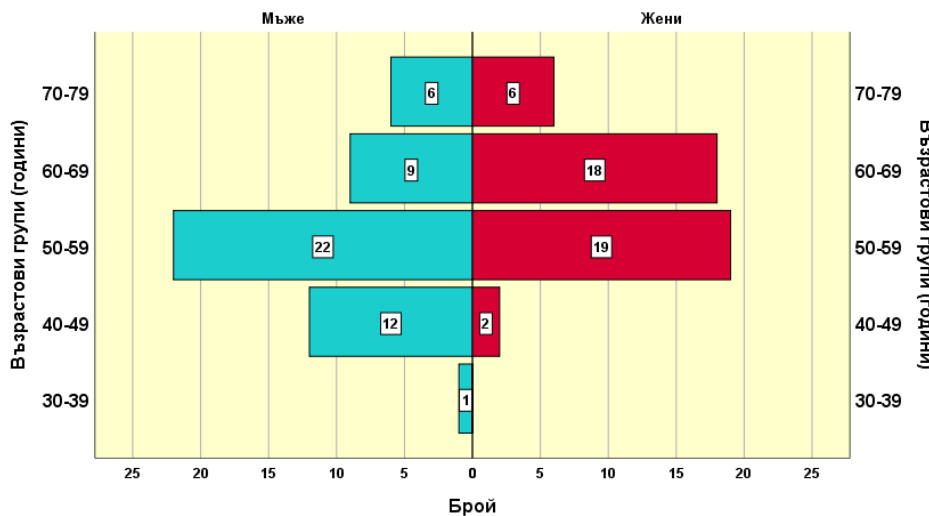
На фигура 23 се вижда, че:



- При пациентите от мъжки пол с най-голяма численост (22) са от възрастова група 50-59 години, следвани от 40-49 с 12, а най-малко (1) – 30-39;
- При тези от женски пол с най-голяма численост (19) са от възрастова група 50-59 години, следвани от 60-69 с 18.



Фигура 22. Честотно разпределение на изследвания контингент по пола принадлежност



Фигура 13  
Разпределение на изследвания контингент по пол и възрастови групи

## 2.2 Начални прояви

Средната възраст на начало при болните с:

- Glu89Gln е **49,75** (SD 8.48)г. при мъжете и **55,39** (SD 7,85) г. при жените.

- Val30Met е **63.11** (SD 11.38)г. при мъжете.
- Ser77Phe е **57** (SD 4.18)г. при мъжете и **62.25** (SD6.65) при жените.
- Gly47Glu е **37** (SD 1.41) г при жените и **31** г при пациентът от мъжки пол.
- Възрастта на начало при пациентката с Glu54Leu е **51** г.

Началните оплаквания се състоят в субективно усещане за болка и изтръпване в дистални отдели на горните крайници (клинична картина на синдром на карпалния канал) и /или субективно усещане на болка, изтръпване и нарушен температурен усет в дистални отдели на долните крайници (**76,8 %**), задух, лесна уморяемост, аритмия (**16,8 %**), запек и /или диария (**10,5 %**).

В хода на заболяването при 44,2 % от болните се установява спад на теглото, вариращ между 2 и 30 килограма за период между 3 месеца и 9 години.

**Таблица 27. Клинични и електрофизиологични данни на болните по време на първата визита.**

Пациент №/пол	Мутация	Възраст на начало/г.	Възраст на изследване	ЕхП/х. $\mu$ S	ЕхП/д. $\mu$ S	NIS	BMI	ФН%	NYHA class	Дебелина на септум/мм	Е/е'
1/ж	Glu89Gln	51	58	69-66	49-48	6	23	76	II	18	10,7
2/м	Val30Met	77	78	47-43	44-51	6	27	66	II	19	15,8
3/м	Val30Met	64	71	17-13	16-15	6	22	69	II	16	5,7
4/м	Glu89Gln	48	49	44-60	71-64	16	24	56	II	19	14
5/ж	Glu89Gln	57	67	27-26	19-13	16	19	56	II	22	35,3
6/м	Glu89Gln	43	45	93-94	76-75	6	39	60	II	16	16,7
7/м	Glu89Gln	39	40	65-61	78-74	2	32	66	I	12	5,1
8/ж	Glu89Gln	67	75	24-13	27-37	18	25	52	III	17	17,8
9/м	Ser77Phe	58	60	81-80	87-86	8	18	69	I	12	6
10/ж	Glu89Gln	60	64	46-40	46-47	10	22	55	III	18	21,1
11/ж	Glu89Gln	56	70	78-75	69-68	14	29	48	III	17	28,3
12/ж	Glu89Gln	51	54	82-79	44-48	12	23	63	I	9	9,5
13/ж	Glu89Gln	34	50	8-7	14-12	22	29	15	III	17	16,2
14/ж	Glu89Gln	52	56	32-27	60-48	16	24	50	III	19	10,7
15/м	Glu89Gln	54	56	12-7	38-41	22	34	29	III	17	11,5
16/ж	Glu89Gln	66	66	66-63	42-36	12	27	45	III	22	35,5
17/ж	Glu89Gln	61	65	78-82	71-67	26	16	72	II	11	1,3
18/ж	Glu89Gln	59	61	81-79	73-73	18	31	68	II	13	9,6
19/м	Ser77Phe	55	57	49-45	62-66	12	27	58	II	19	11,4
20/м	Ser77Phe	51	55	79-84	67-67	12	34	58	I	15	11,8
21/м	Ser77Phe	62	62	23-23	74-63	20	25	53	I	13	8,1
22/ж	Glu89Gln	52	63	52-56	72-61	18	20	50	III	23	23,3
23/м	Glu89Gln	40	40	91-91	71-66	6	33	73	I	12	9,7
24/м	Ser77Phe	59	64	18-16	35-34	37,5	18	69	III	15	10,6
25/м	Glu89Gln	52	55	41-58	86-86	25	23	37	III	19	7,8
26/м	Glu89Gln	44	48	20-22	22-18	22	21	59	III	19	22,8
27/м	Glu89Gln	45	48	48-53	36-35	4	32	67	I	12	7
28/ж	Glu89Gln	54	56	16-17	38-45	12	17	55	II	17	12
29/ж	Glu89Gln	55	57	60-55	58-45	6	28	56	II	15	17,1
30/ж	Glu89Gln	54	57	82-82	77-79	4	22	69	I	11	10,9

31/М	Glu89Gln	64	64	73-78	59-54	8	26	67	II	16	18,4
32/М	Glu89Gln	36	47	17-19	11-8	22	25	45	III	22	28
33/ж	Val30Met	62	64	87-89	86-82	25	24	61	II	12	9
34/М	Val30Met	72	75	31-31	55-56	38	25	58	I	12	9,7
35/М	Glu89Gln	52	59	9-10	11-13	36	17	69	III	18	12,3
36/М	Glu89Gln	55	59	26-25	15-9	14	19	45	III	23	15,2
37/М	Glu89Gln	40	50	72-72	59-57	4	28	61	I	20	8,8
38/М	Glu89Gln	53	56	50-50	23-28	50	28	71	II	17	11,2
39/М	Glu89Gln	67	71	88-83	94-94	10	25	55	II	14	16,8
40/М	Glu89Gln	52	62	76-69	40-45	10	25	39	III	18	15,6
41/М	Glu89Gln	56	58	10-12	45-47	2	18	58	II	12	10
42/ж	Glu89Gln	50	56	33-39	66-60	12	18	36	III	20	27,1
43/М	Val30Met	55	56	70-74	64-65	2	33	65	I	14	10,8
44/ж	Glu89Gln	48	52	74-76	69-66	13	20	75	I	10	5,4
45/ж	Gly47Glu	38	42	32-28	16-11	6	31	68	III	15	16,6
46/М	Glu89Gln	45	46	69-75	68-70	4	30	76	I	13	7,1
47/ж	Glu89Gln	68	71	60-60	57-58	26	24	60	III	17	16,2
48/М	Glu89Gln	50	50	84-87	82-80	6	27	56	I	13	8,6
49/М	Val30Met	51	51	82-87	76-74	2	25	63	I	11	2,5
50/М	Glu89Gln	44	53	80-79	77-75	2	27	54	I	14	13,2
51/М	Glu89Gln	50	51	44-52	73-72	10	25	56	II	17	12
52/ж	Ser77Phe	69	68	56-46	37-20	12	21	65	II	19	23,6
53/М	Glu89Gln	51	55	86-87	65-64	4	30	63	II	16	7,5
54/ж	Glu89Gln	61	63	62-57	64-59	4	23	62	III	17	12,4
55/ж	Glu89Gln	55	60	60-56	36-40	23	18	55	III	18	16
56/ж	Gly47Glu	36	41	8-7	22-27	25	16	62	III	19	21,2
57/М	Glu89Gln	48	53	51-30	47-49	21	17	51	II	16	16,3
58/ж	Glu54Leu	51	54	71-78	78-77	8	35	57	II	13	9,3
59/ж	Glu89Gln	60	63	81-85	70-64	6	31	64	II	14	14,2
60/М	Val30Met	68	69	31-19	44-42	12	27	70	II	17	7,8
61/М	Glu89Gln	39	45	17-19	25-22	22	20	69	II	21	13,2
62/М	Val30Met	50	57	15-6.	20-25	26	27	57	III	21	15,3
63/М	Glu89Gln	45	45	37-41	58-61	2	25	72	I	11	4,8
64/ж	Glu89Gln	57	62	17-12.	56-52	26	21	51	III	23	20,5
65/ж	Glu89Gln	49	59	83-79	75-74	5	22	59	III	19	23,5
66/ж	Glu89Gln	55	57	45-38	53-56	26	22	53	III	20	25,1
67/ж	Ser77Phe	66	68	54-52	77-79	15	21	59	III	16	50
68/ж	Glu89Gln	62	69	77-81	85-87	7	23	71	III	12	8,7
69/М	Glu89Gln	55	57	21-27	37-41	30	25	64	II	15	10,7
70/М	Glu89Gln	53	54	58-62	59-47	6	21	67	II	9	9,8
71/М	Glu89Gln	44	51	63-68	33-30	14	37	65	III	16	25,1
72/ж	Glu89Gln	58	62	26-21	33-33	14	22	54	III	20	22
73/ж	Glu89Gln	56	60	9-13	17-20	20	18	45	III	14	13,1
74/ж	Glu89Gln	48	62	25-28	51-40	16	25	44	III	20	25,8
75/ж	Glu89Gln	51	71	44-39	68-62	22	27	51	II	16	18,8
76/ж	Glu89Gln	69	74	41-36	50-45	14	26	58	III	15	29,6
77/М	Glu89Gln	39	48	79-73	65-60	10	25	58	III	18	20,8
78/ж	Ser77Phe	60	66	29-21	39-35	24	22	48	III	17	27,3
79/ж	Glu89Gln	56	59	39-38	59-59	20	27	63	III	17	28,9
80/ж	Glu89Gln	54	56	18-19	49-38	28	37	64	II	14	14,4
81/М	Glu89Gln	62	66	78-74	66-55	10	25	65	II	22	14,9
82/М	Gly47Glu	31	33	27-37	41-30	6	25	72	III	19	20
83/М	Glu89Gln	50	54	22-22	75-66	22	20	45	III	19	33
84/М	Glu89Gln	41	48	76-74	78-71	14	28	68	II	13	5,1
85/М	Val30Met	78	79	13-14	59-56	26	24	75	II	16	8,9
86/ж	Glu89Gln	73	73	25-15	79-80	24	26	61	II	15	16,3
87/М	Val30Met	52	56	76-78	65-58	18	23	54	II	21	4,9
88/ж	Glu89Gln	49	58	71-75	70-64	10	30	61	I	11	12
89/ж	Glu89Gln	35	58	15-15	11-12	22	32	52	III	19	38
90/М	Glu89Gln	59	60	78-81	86-82	24	22	55	II	17	29,1
91/М	Glu89Gln	68	71	17-19	33-31	22	23	41	III	21	28,6
92/ж	Glu89Gln	57	59	14-18	65-67	29	21	64	III	15	15,8
93/М	Glu89Gln	58	61	15-15	20-17	25	24	51	II	20	17,7
94/ж	Glu89Gln	54	58	22-21	23-25	9	16	71	I	11	8,2
95/ж	Ser77Phe	54	58	61-53	32-31	4	28	62	II	14	13,5

Таблица 28. Клинични и електрофизиологични данни на болните по време на втората визита.

Пациент №/пол	Мутация	Възраст на изследване /втора визита	ЕхП/х. μS	ЕхП/д. μS	NIS	BMI	ФИ%	NYHA class	Дебелина на септум/мм	E/e'
1/ж	Glu89Gln	59	76-76	76-74	10	23	68	III	18	20
2/м	Val30Met	79	34-35	16-18	6	28	55	III	18	13,3
3/м	Val30Met	72	17-15	25-30	6	24	63	II	16	4,6
4/м	Glu89Gln	50	22-44	71-56	16	23	56	II	19	14
5/ж	Glu89Gln	68	11-15	13-10	16	18	58	II	22	35,7
6/м	Glu89Gln	47	85-82	78-71	6	35	60	III	17	25,5
7/м	Glu89Gln	40	76-74	62-57	2	33	70	I	12	5,2
8/ж	Glu89Gln	76	22-35	17-28	20	26	52	III	17	21,6
9/м	Ser77Phe	61	83-74	82-79	8	17	69	I	12	5
10/ж	Glu89Gln	65	23-26	21-17	10	21	65	III	17	18,7
11/ж	Glu89Gln	70	77-55	69-70	14	29	57	III	17	22
12/ж	Glu89Gln	55	58-50	25-23	12	22	12	I	12	9,6
13/ж	Glu89Gln	50	12-6.	12-7	22	28	16	III	17	32
14/ж	Glu89Gln	57	22-19	50-44	22	24	33	III	19	19,2
15/м	Glu89Gln	57	11-8	18-24	22	27	38	III	18	14,8
16/ж	Glu89Gln	67	59-57	28-22	12	26	38	III	23	25
17/ж	Glu89Gln	66	82-84	59-67	26	16	58	II	11	11,7
18/ж	Glu89Gln	61	78-70	70-68	18	30	68	II	13	14,7
19/м	Ser77Phe	58	28-27	37-47	12	26	58	II	20	20,8
20/м	Ser77Phe	57	79-80	81-77	14	35	60	I	16	10,9
21/м	Ser77Phe	63	53-36	64-53	22	27	53	I	14	8,8
22/ж	Glu89Gln	64	27-26	27-21	16	19	44	III	22	29,3
23/м	Glu89Gln	42	68-82	60-74	6	39	167	II	15	7,4
24/м	Ser77Phe	66	39-40	65-64	38	17	67	III	18	14,5
25/м	Glu89Gln	56	14-28	64-65	28	22	37	III	19	7,8
26/м	Glu89Gln	49	8-11	21-28	22	22	52	III	19	17
27/м	Glu89Gln	49	56-58	68-64	12	30	67	I	12	6,9
28/ж	Glu89Gln	56	11-12	43-34	12	20	57	II	17	11,3
29/ж	Glu89Gln	58	59-57	63-59	10	27	68	II	15	21,8
30/ж	Glu89Gln	58	83-84	82-83	8	22	67	I	11	9,1
31/м	Glu89Gln	65	68-69	47-47	16	26	66	II	18	13,6
32/м	Glu89Gln	50	30-26	16-13	22	26	49	III	21	28,3
33/ж	Val30Met	65	67-73	62-61	35	23	61	II	12	10
34/м	Val30Met	77	13-12	37-33	38	24	68	I	12	10,1
35/м	Glu89Gln	60	9-11	20-13	36	18	57	III	18	14
36/м	Glu89Gln	60	15-15	16-14	36	19	45	III	23	18
37/м	Glu89Gln	51	85-85	65-69	14	28	68	I	14	8,5
38/м	Glu89Gln	57	43-35	18-13	50	27	71	II	17	11,2
39/м	Glu89Gln	71	80-77	87-88	12	27	59	II	15	12,3
40/м	Glu89Gln	63	45-41	29-38	10	24	39	III	18	15,6
41/м	Glu89Gln	59	21-21	14-13	22	21	76	II	12	9,1
42/ж	Glu89Gln	57	32-43	35-20	32	20	53	III	20	18,3
43/м	Val30Met	56	81-80	77-77	2	32	65	I	14	9,3
44/ж	Glu89Gln	53	64-62	64-66	20	21	70	I	10	6,4
45/ж	Gly47Glu	43	19-9	16-12	16	24	61	III	16	26,9
46/м	Glu89Gln	48	83-83	71-67	4	31	62	I	15	8,1
47/ж	Glu89Gln	71	68-66	73-67	28	23	74	III	16	13,4
48/м	Glu89Gln	51	63-65	85-82	6	30	59	I	12	16,4
49/м	Val30Met	52	65-74	80-82	2	22	51	I	11	4
50/м	Glu89Gln	54	42-35	45-38	4	27	70	I	18	12,2
51/м	Glu89Gln	52	65-70	52-45	20	24	56	II	19	18,7

52/ж	Ser77Phe	69	61-51	29-20	20	21	65	II	20	24,8
53/м	Glu89Gln	4	80-78	67-69	8	32	68	II	17	11
54/ж	Glu89Gln	64	40-32	48-41	19	23	68	III	18	12,4
55/ж	Glu89Gln	61	22-38	25-33	31	17	67	III	18	15,5
56/ж	Gly47Glu	43	III	III	35	13	62	III	21	19,1
57/м	Glu89Gln	55	18-10	38-34	30	18	42	III	16	16,9
58/ж	Glu54Leu	54	67-76	78-78	10	35	52	III	14	9,3
59/ж	Glu89Gln	65	63-76	68-61	6	31	68	II	13	20
60/м	Val30Met	69	29-19	57-60	26	25	70	II	17	9,6
61/м	Glu89Gln	46	7-14	20-23	30	20	62	II	22	16,9
62/м	Val30Met	58	7-8	23-28	26	31	57	III	21	15,3
63/м	Glu89Gln	46	42-37	36-32	4	24	55	I	11	3,5
64/ж	Glu89Gln	63	17-15	40-41	26	19	31	III	23	41
65/ж	Glu89Gln	59	67-64	61-67	8	22	59	III	18	13,2
66/ж	Glu89Gln	58	43-32	24-29	28	22	53	III	20	34
67/ж	Ser77Phe	69	55-55	79-78	25	20	49	III	17	28,6
68/ж	Glu89Gln	70	74-76	68-70	20	22	75	III	12	14,5
69/м	Glu89Gln	57	13-17	26-18	32	25	60	III	16	10,9
70/м	Glu89Gln	55	36-32	60-50	8	21	48	III	12	13,7
71/м	Glu89Gln	53	50-50	56-51	14	37	56	III	16	17,6
72/ж	Glu89Gln	63	20-15	46-42	16	22	58	III	22	20
73/ж	Glu89Gln	61	45-53	28-30	24	16	38	III	15	26,5
74/ж	Glu89Gln	63	55-57	60-55	18	25	23	III	21	32,8
75/ж	Glu89Gln	71	7-7	35-29	22	25	56	III	15	15,7
76/ж	Glu89Gln	75	17-16	16-8	14	26	56	III	15	29,5
77/м	Glu89Gln	49	62-52	47-42	12	23	58	III	16	21,3
78/ж	Ser77Phe	47	38-28	45-35	28	25	54	III	19	24,7
79/ж	Glu89Gln	60	58-51	19-20	20	27	50	III	17	27,4
80/ж	Glu89Gln	57	13-14	32-31	30	40	65	II	13	16,2
81/м	Glu89Gln	68	81-82	70-64	17	25	54	II	20	13,7
82/м	Gly47Glu	35	14-14	10-10	20	23	56	II	22	25
83/м	Glu89Gln	55	17-10	28-36	22	21	42	III	19	34,6
84/м	Glu89Gln	49	64-65	84-81	16	29	60	II	14	7,9
85/м	Val30Met	80	6-9	31-25	32	25	75	II	16	6,5
86/ж	Glu89Gln	74	11-6	61-66	28	27	63	II	15	16,3
87/м	Val30Met	56	80-87	63-62	20	25	58	II	19	13,3
88/ж	Glu89Gln	58	72-71	54-53	12	30	61	I	11	8,1
89/ж	Glu89Gln	60	29-27	10-27	24	33	52	III	18	35,7
90/м	Glu89Gln	61	49-55	82-74	28	22	42	II	21	26,7
91/м	Glu89Gln	72	18-21	23-22	32	24	36	III	23	33,3
92/ж	Glu89Gln	60	7-7	57-62	29	21	54	III	15	15,1
93/м	Glu89Gln	61	23-17	9-8	30	25	51	II	20	10,6
94/ж	Glu89Gln	60	76-77	69-70	9	15	71	I	11	7,7
95/ж	Ser77Phe	60	82-85	45-40	10	29	63	II	14	12,8

Таблица 29. Клинични и електрофизиологични данни на болните по време на третата визита.

Пациент №/пол	Мутация	Възраст на изследване /трета визита	ЕхП/х. $\mu$ S	ЕхП/д. $\mu$ S	NIS	ВМІ	ФІ%	NYHA class	Дебелина на септум/мм	Е/е'
1/ж	Glu89Gln	61	88-85	78-81	6	23	61	II	18	18
2/м	Val30Met	81	22-16	27-34	6	27	53	III	19	16
3/м	Val30Met	73	22-30	40-29	6	23	60	II	14	6,9
4/м	Glu89Gln	50	16-40	66-52	16	23	63	II	20	9,8
5/ж	Glu89Gln	70	11-9	7-7	16	17	54	III	20	30
6/м	Glu89Gln	49	89-89	71-66	6	31	60	III	20	16,8
7/м	Glu89Gln	42	70-72	77-72	2	33	60	I	12	5,5
8/ж	Glu89Gln	77	20-26	9-16	18	25	52	III	18	19
9/м	Ser77Phe	63	66-67	69-69	8	17	54	I	12	6,9
10/ж	Glu89Gln	67	66-67	29-31	10	22	61	III	18	15,6
11/ж	Glu89Gln	73	74-71	72-71	14	29	43	III	17	21,6
12/ж	Glu89Gln	55	55-52	24-20	12	22	10	I	10	7,8
13/ж	Glu89Gln	52	НП	НП	22	22	16	III	17	12,7
14/ж	Glu89Gln	59	21-20	55-47	16	22	58	III	21	19,2
15/м	Glu89Gln	57	16-14	19-19	22	29	38	III	18	14,8
16/ж	Glu89Gln	67	72-74	45-44	12	27	44	III	22	25
17/ж	Glu89Gln	68	79-79	57-57	26	18	72	II	13	12
18/ж	Ser77Phe	60	29-31	55-59	12	26	55	II	20	25,8
19/м	Ser77Phe	58	82-84	79-76	12	34	62	II	18	13,4
20/м	Ser77Phe	65	30-22	57-45	20	27	62	II	16	4,9
21/м	Glu89Gln	66	33-40	21-22	18	22	45	III	25	25,8
22/ж	Glu89Gln	43	86-87	49-59	6	37	67	II	14	8,9
23/м	Ser77Phe	67	49-39	23-29	37,5	18	67	III	18	8,1
24/м	Glu89Gln	56	16-27	40-49	25	21	50	III	21	9,1
25/м	Glu89Gln	50	14-21	30-27	22	23	67	III	19	25,3
26/м	Glu89Gln	50	44-53	66-61	4	31	67	I	12	10,6
27/м	Glu89Gln	57	13-14	49-46	12	17	57	II	14	15,1
28/ж	Glu89Gln	59	22-31	54-55	6	28	74	II	15	18
29/ж	Glu89Gln	60	81-83	72-72	4	22	70	I	12	9,3
30/ж	Glu89Gln	67	81-83	48-43	8	27	68	II	17	16,2
31/м	Glu89Gln	51	21-19	13-11.	22	26	39	III	20	30
32/м	Val30Met	67	66-75	78-71	25	24	68	II	13	14
33/ж	Val30Met	79	19-18	19-17	38	25	68	I	12	10
34/м	Glu89Gln	61	НП	НП	36	18	57	III	18	8,6
35/м	Glu89Gln	52	79-83	59-62	4	28	67	I	14	6,8
36/м	Glu89Gln	58	15-10.	25-25	50	25	71	II	15	12,3
37/м	Glu89Gln	72	83-81	90-89	10	27	69	II	13	13
38/м	Glu89Gln	61	17-24	9-7	2	17	74	II	12	7,9
39/м	Glu89Gln	58	24-30	33-23	12	22	40	III	20	22,8
40/м	Val30Met	57	74-75	65-62	2	29	74	I	14	10,5
41/м	Glu89Gln	55	42-40	46-49	13	19	70	I	10	9,1
42/ж	Gly47Glu	44	35-19	14-10	6	29	61	III	16	23,4
43/м	Glu89Gln	49	78-77	66-63	4	29	62	I	16	11,6
44/ж	Glu89Gln	74	65-63	41-42	26	22	57	III	16	17,3
45/ж	Glu89Gln	52	73-77	84-80	6	29	59	I	12	16,4
46/м	Val30Met	53	83-85	76-81	2	22	49	I	11	7,7
47/ж	Glu89Gln	56	52-64	62-68	2	27	58	I	18	9,5
48/м	Ser77Phe	71	51-51	38-23	12	20	65	II	20	19,8
49/м	Glu89Gln	58	80-80	58-59	4	30	55	II	14	11,9
50/м	Glu89Gln	65	14-13	12-11	4	23	68	III	19	14
51/м	Glu89Gln	62	15-17	16-14	23	17	67	III	18	15,7
52/ж	Glu89Gln	56	8-8	21-22	21	18	61	III	15	20
53/м	Glu89Gln	67	91-90	72-68	6	32	54	II	14	16,8
54/ж	Val30Met	70	29-27	40-34	12	24	70	II	17	9,6
55/ж	Glu89Gln	47	6-13	14-16	22	20	62	II	21	17,1
56/ж	Val30Met	60	13-9	15-12	26	32	57	III	19	17,6
57/м	Glu89Gln	47	28-28	30-26	2	25	55	I	11	4,1
58/ж	Glu89Gln	64	16-13	26-27	26	17	31	III	24	16,4
59/ж	Glu89Gln	59	83-58	74-87	5	23	59	III	18	13,2

60/М	Glu89Gln	59	18-13	46-61	26	22	34	III	22	28,5
61/М	Ser77Phe	71	26-24	47-34	15	21	53	III	18	29,3
62/М	Glu89Gln	72	75-79	56-65	7	21	72	III	12	11
63/М	Glu89Gln	58	14-16	11-10	30	26	61	III	16	7,3
64/Ж	Glu89Gln	56	46-42	35-34	6	21	47	III	13	18
65/Ж	Glu89Gln	54	59-61	43-46	14	35	68	III	16	22,8
66/Ж	Glu89Gln	65	29-22	35-31	14	21	55	III	18	35,2
67/Ж	Glu89Gln	62	24-23	22-19	20	16	35	III	15	18,2
68/Ж	Glu89Gln	64	44-47	71-64	16	25	38	III	21	36,8
69/М	Glu89Gln	75	27-28	64-55	14	26	53	III	17	29,8
70/М	Ser77Phe	69	18-7	17-16	24	22	36	III	19	35,7
71/М	Glu89Gln	62	42-44	31-26	20	25	50	III	16	28,9
72/Ж	Glu89Gln	58	12-18	44-34	28	41	63	II	14	14,4
73/Ж	Glu89Gln	69	81-80	76-72	10	25	62	II	22	10,4
74/Ж	Glu89Gln	55	25-25	38-26	22	22	42	III	19	28
75/Ж	Glu89Gln	50	77-78	80-77	14	30	75	III	16	8,5
76/Ж	Val30Met	80	6-8	46-49	26	25	75	III	16	17,5
77/М	Glu89Gln	75	30-23	75-76	24	25	61	II	18	13,4
78/Ж	Val30Met	56	70-70	55-50	18	27	58	II	19	13,3
79/Ж	Glu89Gln	59	67-70	55-45	10	31	65	I	11	10
80/Ж	Glu89Gln	61	11-8	9-8	22	32	50	III	18	32,6
81/М	Glu89Gln	61	7-6	57-45	29	20	59	III	16	14,6
82/М	Glu89Gln	62	18-12	14-16	25	24	51	II	20	10,6
83/М	Glu89Gln	61	71-76	59-52	9	15	71	I	11	7,7
84/М	Ser77Phe	61	47-51	27-27	4	29	72	II	13	14,6

## 2.2. Резултати от статистически анализ на зависимостта между показателите ЕхП ходила/длани, NIS, BMI и възраст по пол и мутация.

За да проверим дали съществува сигнификантна зависимост между ЕхП ходила/длани, NIS, BMI и възраст проведехме корелационен анализ, резултатите от който са представени на таблици 30 и 31. Силата на корелацията зависи от абсолютната стойност на корелационния коефициент под 0,3 е слаба, 0,3 до 0,499 - умерена, 0,5-0,699 - изразена, 0,7-1,899 - силна, а при по-големите стойности е много силна. В табл. 30 зависимостите са разгледани по пол и визити, а в табл. 31 по мутация и визити. В анализа не са включени мутациите Gly47Gln установена при трима от пациентите и Glu57Leu – само при един поради липса на статистическа представителност. Основните находки са следните:

- Най-много статистически достоверни корелации се установяват между **ЕхП ходила** и останалите признаци, като с ЕхП длани и BMI са правопрпорционални, а с NIS и възрастта – обратнопрпорционални. Най-силни са с ЕхП длани и възрастта (еднократно при мутация Val30Met, визита 3), следвани от NIS и BMI. Статистически достоверни корелации между ЕхП ходила и BMI има само при мъжете и мутация Glu89Gln;

- **ЕхП длани** – разбираемо най-силни са с ЕхП ходила, следвани от NIS, BMI и само при две измервания с възрастта (жени, първа визита – правопрпорционална и слаба, и мутация Val30Met, втора визита – обратнопрпорционална и силна). Статистически значими корелации на ЕхП длани с NIS и BMI има само при мъжете (втора и трета визита) и мутация Glu89Gln. По-често се наблюдават с NIS (разнопосочни) отколкото с BMI (еднопосочни);

- **NIS** – с ЕхП ходила/длани и BMI корелира разнопосочно, а в малкото установени случаи с възрастта – еднопосочно. По-силна е корелацията с ЕхП ходила/длани, като цяло, отколкото с BMI и възрастта (изключение правят при мутация Ser77Phe изразената по сила на втора визита и силна – на трета);

- **BMI** – корелира значително по-често с ЕхП ходила, отколкото с ЕхП длани, но и с двата показателя правопрпорционално. Немногото корелации (при мъже и мутация Glu89Gln) с NIS са разнопосочни, но по сила са статистически еднакви с тези при ЕхП ходила/длани. Корелациите с възрастта са много малко и обратнопрпорционални. Силата



им варира от слаба с мъжете, първа визита, мутация Glu89Gln първа и трета визита, до изразена при мутация Ser77Phe, трета визита и силна – отново при същата мутация, първа визита;

- **Възраст** – има най-малко установени статистически достоверни корелации с изследваните показатели. Единичен случай с ЕхП ходила, мутация Val30Met, визита 3 и с ЕхП длани, мутация Val30Met, визита 2. И двете са разнопосочни и силни. Трябва да се отбележи и слабата, правопрпорционална корелация при жените, първа визита с ЕхП длани. Корелациите с NIS са малко повече и еднопосочни – мъже, първа и втора визита - слаби, мутация Glu89Gln първа и втора визита – също слаби, мутация Ser77Phe, втора визита - изразена и мутация Ser77Phe, трета визита - силна. С BMI корелациите също са малко, но обратнопропорционални – мъже, първа визита - слаба, мутация Glu89Gln, първа и трета визита - също слаби, при мутация Ser77Phe, първа визита - силна, а трета визита – изразена.

**Таблица 30. Корелационен анализ на показателите ЕхП ходила/длани, NIS, BMI и възраст по пол**

Визита	Пол	Показатели	ЕхП	NIS	BMI	Възраст
1	Мъже	ЕхП ходила	0,697***	-0,515***	0,431**	-0,275
		ЕхП длани		-0,351*	0,222	-0,049
		NIS			-0,374**	0,360*
		BMI				-0,279*
	Жени	ЕхП ходила	0,648***	-0,445**	0,176	0,129
		ЕхП длани		-0,069	0,066	0,296*
		NIS			-0,145	0,174
		BMI				-0,029
2	Мъже	ЕхП ходила	0,770***	-0,622***	0,479***	-0,224
		ЕхП длани		-0,513***	0,331*	-0,162
		NIS			-0,455**	0,394**
		BMI				-0,243
	Жени	ЕхП ходила	0,649***	-0,422**	0,129	0,037
		ЕхП длани		-0,204	0,115	0,091
		NIS			-0,221	0,020
		BMI				0,040
3	Мъже	ЕхП ходила	0,792***	-0,743***	0,490**	-0,253

	ЕхП длани		-0,655***	0,399**	-0,192
	NIS			-0,399**	0,270
	BMI				-0,278
Жени	ЕхП ходила	0,634***	-0,466**	0,183	0,182
	ЕхП длани		-0,225	0,150	0,183
	NIS			-0,277	0,105
	BMI				-0,079

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,00

**Таблица 31. Корелационен анализ на показателите ЕхП ходила/длани, NIS, BMI и възраст по мутации**

Визита	Мутация	Показатели	ЕхП	NIS	BMI	Възраст
1	Glu89Gln	ЕхП ходила	0,665***	-0,531***	0,316**	-0,065
		ЕхП длани		-0,295*	0,172	-0,005
		NIS			-0,231	0,253*
		BMI				-0,244*
	Val30Met	ЕхП ходила	0,825**	-0,307	0,130	-0,585
		ЕхП длани		0,039	0,105	-0,261
		NIS			-0,330	0,329
		BMI				-0,256
	Ser77Phe	ЕхП ходила	0,453	-0,781*	0,362	-0,486
		ЕхП длани		-0,279	0,018	-0,249
		NIS			-0,425	0,407
		BMI				-0,718*
2	Glu89Gln	ЕхП ходила	0,710***	-0,580***	0,334**	-0,083
		ЕхП длани		-0,468***	0,266*	-0,091
		NIS			-0,374**	0,243*
		BMI				-0,210
	Val30Met	ЕхП ходила	0,687*	-0,457	-0,056	-0,622
		ЕхП длани		-0,251	-0,159	-0,748*
		NIS			-0,248	0,367
		BMI				-0,176
	Ser77Phe	ЕхП ходила	0,386	-0,590	0,244	-0,369
		ЕхП длани		-0,043	-0,070	-0,249
		NIS			-0,387	0,694*
		BMI				-0,603
3	Glu89Gln	ЕхП ходила	0,736***	-0,704***	0,422**	0,036
		ЕхП длани		-0,545***	0,339**	-0,019
		NIS			-0,441***	0,155
		BMI				-0,262*
	Val30Met	ЕхП ходила	0,806**	-0,555	-0,343	-0,721*

	ЕхП длани		-0,364	-0,431	-0,513
	NIS			0,083	0,415
	BMI				-0,211
	ЕхП ходила	0,623	-0,378	0,266	-0,543
Ser77Phe	ЕхП длани		-0,607	0,369	-0,653
	NIS			-0,442	0,744*
	BMI				-0,684*

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

### 2.3. Резултати от статистическия анализ на зависимостта между NIS и показателите NYHA клас, дебелина на септума, фракция на изтласкване (ФИ%) и диастолна функция (E/e') по пол и мутация по време на трите визити.

От таблица 32 става ясно, че:

- Съществува сигнификантна зависимост между NIS и показателя за сърдечна недостатъчност NYHA клас и при трите визити на пациентите;
- Зависимостта се изразява в статистически значимо повишение на стойностите на NIS с увеличението на NYHA клас;
- Това важи за извадката като цяло и мъжкия пол в частност, но не важи за жените.

Таблица 32. Зависимост между NYHA клас и NIS, по пол и визити

Визита	Група	NYHA class	NIS		
			n	$\bar{X}$	SD
1	Общо	I	19	8,74 <sup>a</sup>	8,61
		II	35	15,40 <sup>b</sup>	10,25
		III	40	18,31 <sup>b</sup>	7,99
	Мъже	I	15	8,13 <sup>a</sup>	9,64
		II	21	15,62 <sup>ac</sup>	11,34
		III	14	20,61 <sup>bc</sup>	9,22
	Жени	I**	4	11,00	1,83
		II	14	15,07 <sup>a</sup>	8,77

		III	26	17,08 <sup>a</sup>	7,13
		I	18	10,94 <sup>a</sup>	9,01
	Общо	II	29	20,14 <sup>b</sup>	10,27
		III	47	21,30 <sup>b</sup>	8,72
2	Мъже	I	14	10,29 <sup>a</sup>	9,95
		II	18	20,83 <sup>b</sup>	10,83
		III	18	22,33 <sup>b</sup>	10,79
	Жени	I**	4	13,25	4,72
		II	11	19,00 <sup>a</sup>	9,69
		III	29	20,66 <sup>a</sup>	7,29
	Общо	I	16	12,88 <sup>a</sup>	9,32
		II	25	22,28 <sup>b</sup>	12,64
		III	42	25,14 <sup>b</sup>	8,83
3	Мъже	I	12	12,17 <sup>a</sup>	10,50
		II	15	22,40 <sup>b</sup>	13,04
		III	16	26,50 <sup>b</sup>	11,03
	Жени	I**	4	15,00	4,76
		II	10	22,10 <sup>a</sup>	12,71
		III	26	24,31 <sup>a</sup>	7,28

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

За да проверим дали съществува статистически достоверна зависимост на NIS от изследваните количествени показатели дебелина на септума, ФИ% и E/e' направихме корелационен анализ, резултатите от който са показани на таблица 33

- Наличие на сигнификантна зависимост между NIS и дебелината на септума бе установена и при трите визити на пациентите, но само за мъжете и извадката като цяло;
- Корелацията е правопрпорционална и умерена по сила в почти всички случаи с изключение на трета визита, цялата извадка, където е слаба;
- Статистически достоверна корелация между NIS и фракцията на изтласкване се установява единствено при първа визита, цяла извадка;

- Корелацията е слаба и обратнопропорционална;
- NIS корелира и с диастолната функция, но само при първите две визити на мъжете и извадката като цяло;
- При мъжете корелацията е умерено силна, докато в цялата извадка – слаба.

**Таблица 33. Корелационни коефициенти между NIS и показателите дебелина на септума, фракция на изтласкване и диастолна функция, по пол и визита**

Показател	Визита		NIS
Дебелина на септума (mm)	1	Общо	0,318**
		Мъже	0,445**
		Жени	0,168
	2	Общо	0,351***
		Мъже	0,487***
		Жени	0,140
	3	Общо	0,288**
		Мъже	0,334*
		Жени	0,222
Фракция на изтласкване (%)	1	Общо	-0,268**
		Мъже	-0,246
		Жени	-0,195
	2	Общо	-0,180
		Мъже	-0,183
		Жени	-0,149
	3	Общо	0,031
		Мъже	0,179
		Жени	0,137
Диастолна функция	1	Общо	0,277**
		Мъже	0,365**
		Жени	0,137
	2	Общо	0,254*
		Мъже	0,334*
		Жени	0,140
	3	Общо	0,140
		Мъже	0,132
		Жени	0,079

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Допълнително бе тествано наличието на зависимост между NIS и показателите за сърдечна дейност, фракция на изтласкване и диастолна функция, като категорийни признаци. Резултатите от таблица 34 показват, че:

- Съществува сигнификантна зависимост между NIS и фракцията на изтласкване% при първите две визити на пациентите;
- Намалената фракция на изтласкване е свързана с по-високи стойности на NIS, но това е статистически достоверно само при първа визита, жени и цяла извадка и втора визита цяла извадка.

**Таблица 34. Анализ на зависимостта между фракцията на изтласкване и NIS по пол при трите посещения на пациента**

Показател	Визита	Група	Фракция на изтласкване						P
			Запазена			Намалена			
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
NIS	1	Общо	68	13,80	10,49	27	18,70	5,64	<b>0,004</b>
		Мъже	38	13,57	12,07	12	18,58	6,79	0,060
		Жени	30	14,10	8,26	15	18,80	4,77	<b>0,043</b>
	2	Общо	63	17,35	10,64	32	21,84	7,87	<b>0,010</b>
		Мъже	35	16,86	12,15	15	22,07	9,49	0,070
		Жени	28	17,96	8,57	17	21,65	6,40	0,084
	3	Общо	57	22,07	12,04	27	21,15	8,97	0,724
		Мъже	34	21,68	13,39	9	18,78	10,53	0,552
		Жени	23	22,65	9,96	18	22,33	8,15	0,913

По-високи стойности на NIS се наблюдават и при тежка диастолна дисфункция спрямо лека или умерена, но разликите са статистически значими само за цялата извадка при първите две визити (таблица. 35).

**Таблица 35. Анализ на зависимостта между диастолна функция и NIS при трите посещения на пациента**

Показател	Визита	Група	Диастолна функция						P
			Лека или умерена диастолна дисфункция			Тежка диастолна дисфункция			
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
NIS	1	Общо	48	13,76	11,23	47	16,66	7,43	<b>0,020</b>
		Мъже	33	14,26	12,76	17	15,76	7,47	0,195
		Жени	15	12,67	7,04	30	17,17	7,48	0,059
	2	Общо	44	16,41	11,36	51	20,98	8,15	<b>0,008</b>
		Мъже	31	16,55	12,42	19	21,47	9,59	0,080
		Жени	13	16,08	8,79	32	20,69	7,31	0,050
	3	Общо	40	21,38	13,02	44	22,14	9,14	0,518
		Мъже	28	20,89	14,14	15	21,40	10,22	0,903
		Жени	12	22,50	10,41	29	22,52	8,70	0,996

Анализирането на зависимостта между NYHA клас и NIS, по мутации и визити показва, че (таблица 36):

- Статистически достоверно повишение на стойностите на NIS с увеличение класа на сърдечната недостатъчност се установява и при разпределението по мутации. Сигнификантно по-ниската стойност е при клас I спрямо по-високите класове, чиито средни стойности не се различават статистически помежду си при първите две визити, докато при третата визита средната стойност на NIS за NYHA клас I е статистически значимо по-млака само от тази на NYHA клас III, но не и то тази на NYHA клас II, която не се различава статистически от тези на останалите два класа;

- Разбира се, трябва да уточним, че описаните зависимости са установени само при мутация Glu89Gln, единствено при която образуваните подгрупи според NYHA клас имат статистическа представителност.

Таблица 36. Зависимост между NYHA клас и NIS, по мутации и визити

Визита	Мутация	NYHA клас	NIS		
			n	$\bar{X}$	SD
1	Glu89Gln	I	13	6,46 <sup>a</sup>	3,91

		II	25	16,40 <sup>b</sup>	11,07
		III	33	17,97 <sup>b</sup>	7,22
		I	3	14,00	20,78
	Val30Met**	II	6	15,50	8,94
		III	1	26,00	.
		I	3	13,33	6,11
	Ser77Phe**	II	3	9,33	4,62
		III	3	25,50	11,32
		I	12	9,25 <sup>a</sup>	5,34
	Glu89Gln	II	20	20,15 <sup>b</sup>	10,73
		III	39	20,95 <sup>b</sup>	8,20
		I	3	14,00	20,78
2	Val30Met**	II	5	23,80	11,50
		III	2	16,00	14,14
		I	3	14,67	7,02
	Ser77Phe**	II	3	14,00	5,29
		III	3	30,33	6,81
		I	12	12,67 <sup>a</sup>	5,42
	Glu89Gln	II	16	22,25 <sup>ac</sup>	13,84
		III	35	24,57 <sup>bc</sup>	8,68
		I	3	14,67	21,94
3	Val30Met**	II	4	25,00	14,00
		III	3	27,33	13,32
		I	1	10,00	.
	Ser77Phe**	II	5	20,20	8,96
		III	3	31,33	7,57

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

За да проверим дали съществува статистически достоверна зависимост на NIS от изследваните количествени показатели дебелина на септума, ФИ% и E/e' по мутации и визити направихме корелационен анализ, резултатите от който са показани на таблица 37

- Наличие на сигнификантна зависимост между NIS и дебелината на септума бе установена и при трите визити на пациентите, но само за мутация Glu89Gln;



- Корелацията е правопрпорционална и умерена по сила;
- Статистически достоверна корелация между NIS и фракцията на изтласкване се установява при първите две визити, отново само за мутация Glu89Gln;
  - При първата визита корелацията е слаба и обратнопропорционална, а при втората – умерена и разнопосочна;
  - NIS корелира и с диастолната функция, но само при първите две визити и отново само с мутация Glu89Gln;
  - И в двата случая корелацията е правопрпорционална, но при визита 1 е умерено силна, докато при визита 2 – слаба.

Допълнително, по мутации бе тествувано наличието на зависимост между NIS и показателите за сърдечна дейност фракция на изтласкване и диастолна функция като категорийни признаци.

**Таблица 37. Корелационни коефициенти между NIS и показателите дебелина на септума, фракция на изтласкване и диастолна функция, по мутация и визита**

Показател	Визита	Мутация	NIS
Дебелина на септума (mm)	1	Glu89Gln	0,365**
		Val30Met	0,000
		Ser77Phe	0,055
	2	Glu89Gln	0,380**
		Val30Met	-0,002
		Ser77Phe	0,442
	3	Glu89Gln	0,302*
		Val30Met	0,131
		Ser77Phe	0,554
Фракция на изтласкване (%)	1	Glu89Gln	-0,274*
		Val30Met	-0,321
		Ser77Phe	-0,053
	2	Glu89Gln	-0,310**
		Val30Met	0,529
		Ser77Phe	-0,213
	3	Glu89Gln	-0,073
		Val30Met	0,441

		Ser77Phe	0,009
		Glu89Gln	0,335**
Диастолна функция	1	Val30Met	0,243
		Ser77Phe	0,102
		Glu89Gln	0,254*
	2	Val30Met	0,286
		Ser77Phe	0,389
		Glu89Gln	0,114
	3	Val30Met	0,478
		Ser77Phe	0,085

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

Резултатите от таблица 38 показват, че:

- Съществува сигнификантна зависимост между NIS и ФИ% при първите две визити на пациентите;
- Намалената фракция на изтласкване е свързана с по-високи стойности на NIS, но това е статистически достоверно само при мутация Glu89Gln.

**Таблица 38. Анализ на зависимостта между фракцията на изтласкване и NIS по мутация, при трите посещения на пациента**

Показател	Визита	Мутация	Фракция на изтласкване						P
			Запазена			Намалена			
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
NIS	1	Glu89Gln	48	13,54	10,29	24	18,46	5,88	<b>0,007</b>
		Val30Met*	9	15,89	13,10	1	18,00	0,00	-
		Ser77Phe*	7	14,36	10,80	2	22,00	2,83	-
	2	Glu89Gln	45	16,20	10,02	27	22,67	7,12	<b>0,001</b>
		Val30Met*	9	21,22	13,54	1	2,00	0,00	-
		Ser77Phe*	6	17,00	11,08	3	25,00	3,00	-
	3	Glu89Gln	42	21,07	11,82	22	22,41	8,20	0,407

Val30Met*	8	26,50	14,76	2	7,00	7,07	-
Ser77Phe*	6	23,50	11,38	3	21,33	9,87	-

\* - тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

По-високи стойности на NIS се наблюдават и при тежка диастолна дисфункция спрямо лека или умерена, но разликите са статистически значими отново само за мутация Glu89Gln при първите две визити (таблица. 39).

**Таблица 39. Анализ на зависимостта между диастолна функция и NIS по мутация, при трите посещения на пациента**

Показател	Визита	Мутация	Диастолна функция						P
			Лека или умерена диастолна дисфункция			Тежка диастолна дисфункция			
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
NIS	1	Glu89Gln	33	13,03	11,07	39	17,00	7,18	<b>0,010</b>
		Val30Met*	8	16,13	12,97	2	16,00	14,14	-
		Ser77Phe*	6	15,58	11,98	3	17,00	6,24	-
	2	Glu89Gln	30	16,37	11,10	42	20,24	7,98	<b>0,028</b>
		Val30Met*	9	18,56	14,79	1	26,00	0,00	-
		Ser77Phe*	4	13,50	6,19	5	24,60	9,63	-
	3	Glu89Gln	29	21,34	12,47	35	21,69	9,09	0,900
		Val30Met*	7	20,57	17,00	3	27,33	13,32	-
		Ser77Phe*	4	23,00	13,11	5	22,60	9,15	-

\* - тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

#### **2.4. Зависимости между стадия на полиневропатията и показателите NYHA- клас, дебелина на септум, фракция на изтласкване и диастолна функция по пол и мутация по време на трите посещения.**

При първото посещение всички пациенти са със стадий 1 на полиневропатията, при второто посещение 5 пациенти са преминали в стадий 2, така че зависимост с горните показатели и разпределение по пол и мутация не може да се осъществи. Поради тази

причина търсените зависимости и диференцираното им анализиране е направено само за третата визита.

От таблица 40 става ясно, че:

- Съществува сигнификантна зависимост между NIS и показателя за сърдечна недостатъчност NYHA клас единствено в цялата извадка;
- При имащите NYHA клас I статистически значимо повече са пациентите със стадий 1 на полиневропатията, а при NYHA клас III – със стадий 2 на полиневропатията;
- При NYHA клас II разликата между относителните дялове на двата стадия е статистически нищожна.

Таблица 40. Зависимост между показателите стадий и NYHA клас, по пол (визита 3)

Група	NYHA клас	Честота	Стадий		P	
			1	2		
Мъже	I	n	11	1	0,117	
		%	37,9	7,1		
	II	n	9	6		
		%	31,0	42,9		
	III	n	9	7		
		%	31,0	50,0		
Жени	I	n	4	0	0,117	
		%	15,4	0,0		
	II	n	8	2		
		%	30,8	14,3		
	III	n	14	12		
		%	53,8	85,7		
Общо	I	n	15	1	0,010	
		%	27,3	3,6		
	II	n	17	8		0,830
		%	30,9	28,6		
	III	n	23	19		
		%	41,8	67,9		

Резултатите от таблица 41 показват, че:

- Съществува статистически достоверна зависимост между стадия на полиневропатията и показателите дебелина на септума и фракция на изтласкване;
- С дебелината на септума зависимостта се наблюдава при жените и цялата извадка, и се състои в по-висока средна стойност при пациентите имащи втори стадий на полиневропатията;
- С фракцията на изтласкването зависимостта се наблюдава единствено при жените, и се състои в по-ниска средна стойност при пациентките имащи втори стадий на полиневропатията.

**Таблица 41. Зависимост между стадия на полиневропатията и показателите дебелина на септума, фракция на изтласкване и диастолна функция, по пол, визита 3**

Показател	Група	Стадий	n	$\bar{X}$	SD	P
Дебелина на септума (mm)	Мъже	1	29	15,83	3,26	0,233
		2	14	17,07	2,92	
	Жени	1	27	15,85	3,57	<b>0,022</b>
		2	14	18,57	3,23	
	Общо	1	56	15,84	3,38	<b>0,011</b>
		2	28	17,82	3,12	
Фракция на изтласкване (%)	Мъже	1	29	58,97	9,98	0,124
		2	14	63,57	6,43	
	Жени	1	27	57,37	14,20	<b>0,042</b>
		2	14	48,14	15,34	
	Общо	1	56	58,20	12,12	0,621
		2	28	55,86	13,96	
Диастолна функция	Мъже	1	29	13,40	6,63	0,500
		2	14	11,97	5,80	
	Жени	1	27	19,33	8,66	0,839
		1	14	19,59	6,73	

Общо	2	56	16,26	8,17	0,909
	1	28	15,78	7,29	

Сигнификантна зависимост между показателите стадий на полиневропатията и NYHA клас, по мутации (визита 3) се установява единствено при мутация Glu89Gln. При пациентите с NYHA клас I статистически значимо по-висок е относителният дял на диагностицираните в стадий 1 на полиневропатията, а при NYHA клас III – на стадий 2.

Статистически значима зависимост между стадия на полиневропатията и показателите фракция на изтласкване и диастолна функция (в категориен вид), не се установи при нито една от разглежданите мутации.

Статистически достоверна зависимост между стадия на полиневропатията и показателите фракция на изтласкване и диастолна функция не бе установена и при количественият им вид, при нито една от изследваните мутации. Същевременно сигнификантна зависимост между стадия на полиневропатията и дебелината на септума се наблюдава при мутация Glu89Gln. По-висока средна стойност имат пациентите в стадий 2.

## **2.5. Динамика на показателите NIS, дебелина на септума, ЕхП ходила/длани, фракция на изтласкването и диастолна функция (в количествен вид), по пол и мутация.**

На фигури 24 и 25 се вижда, че:

- Сигнификантна динамика се установява при почти всички от включените в таблицата показатели (без ФИ%);
- **NIS** – статистически достоверното увеличение на този показател започва още на втората визита и продължава и на третата. Това се наблюдава, както за цялата извадка, така и при разрезите по пол и мутация. Единствено при Val30Met статистически значимо увеличение се установява едва на третата визита



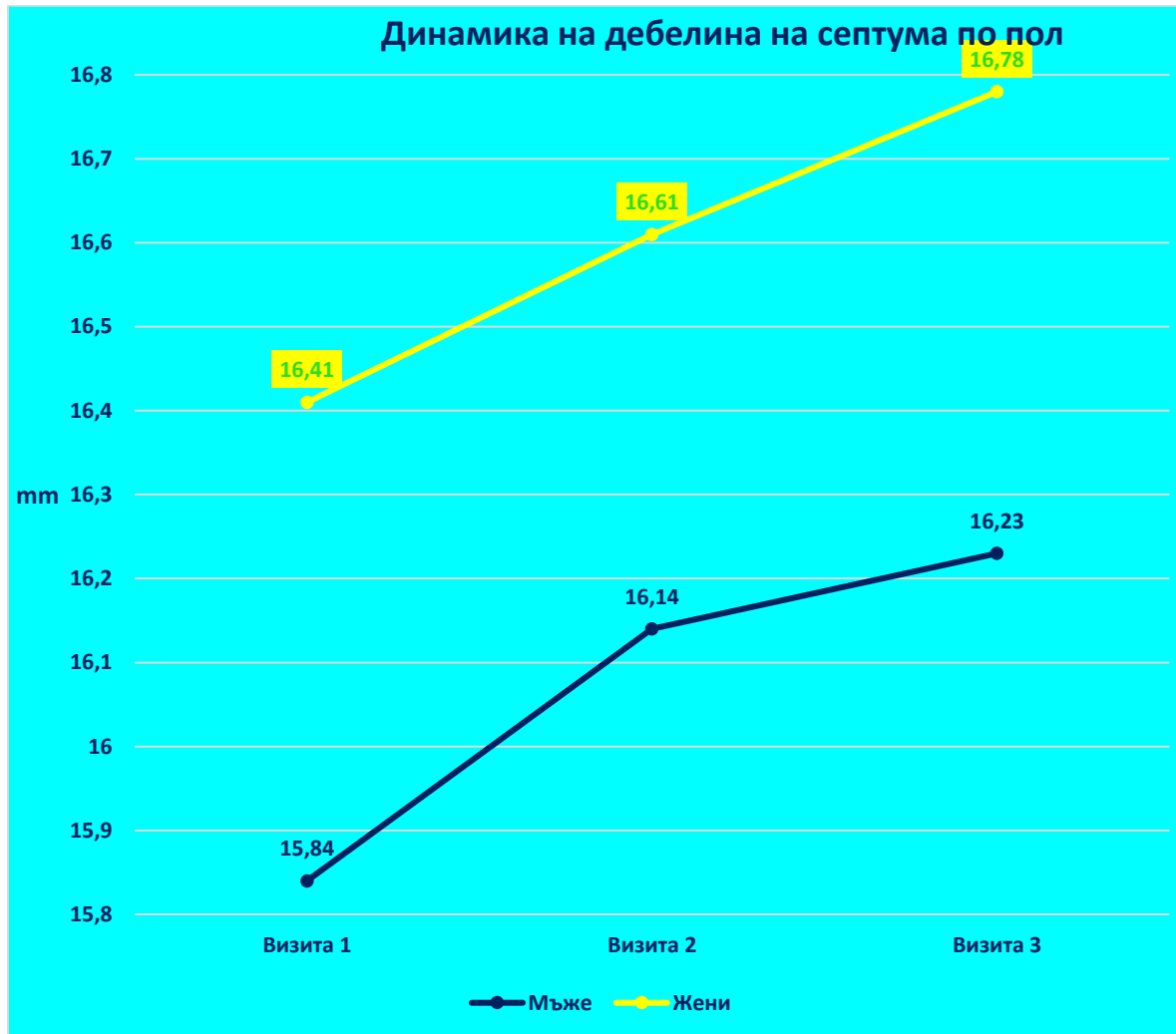
Фигура 24. Динамика на NIS при двата пола



Фигура 25. Динамика на NIS по мутации

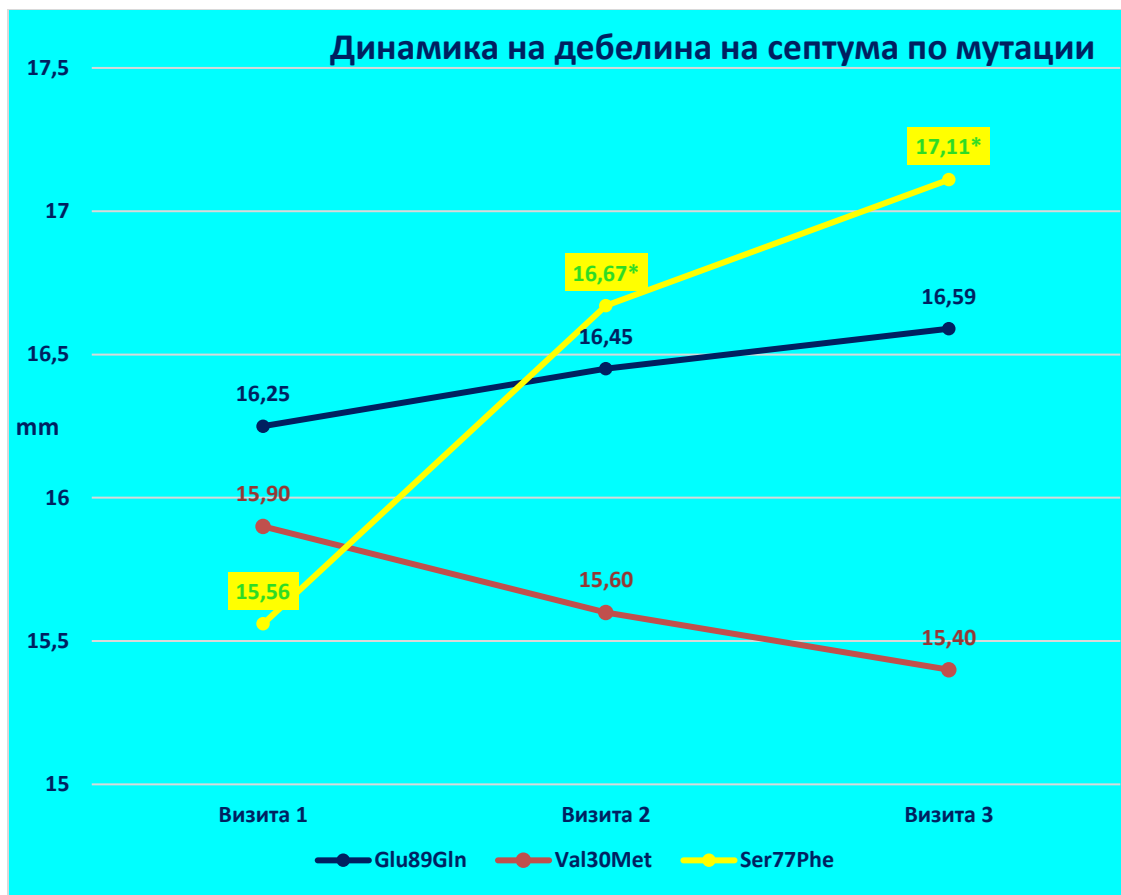
- **Дебелина на септума** – увеличението на този показател е минимално, но макар и в алгебричен план, се наблюдава при всяка следваща визита. Статистическа

достоверност се установява единствено при мутация Ser77Phe, още на втора визита, но на трета си остава статистически на същото ниво (фиг. 26 и 27);



Фигура 26. Динамика на септума при двата пола



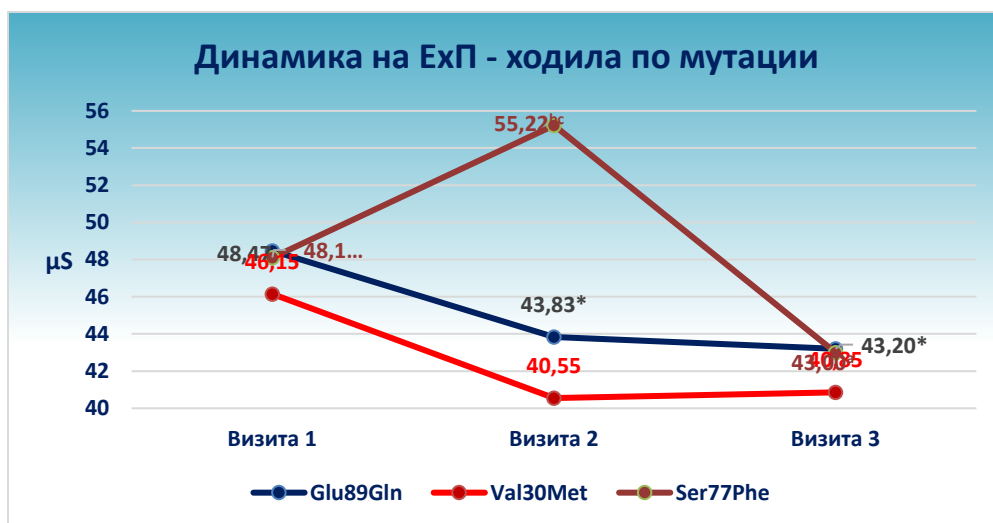


Фигура 27. Динамика на септума по мутации

- **Електрохимична проводимост/ходила** – този показател, за разлика от категоричния си вид, при количествения бележи сигнификантен перманентен спад в цялата извадка и частичен при мъжете и мутация Glu89Gln. При мутация Ser77Phe на втората визита има статистически достоверно повишение, но само спрямо нивото от трета визита, което не се различават статистически от това при първата (фиг. 28 и 29);

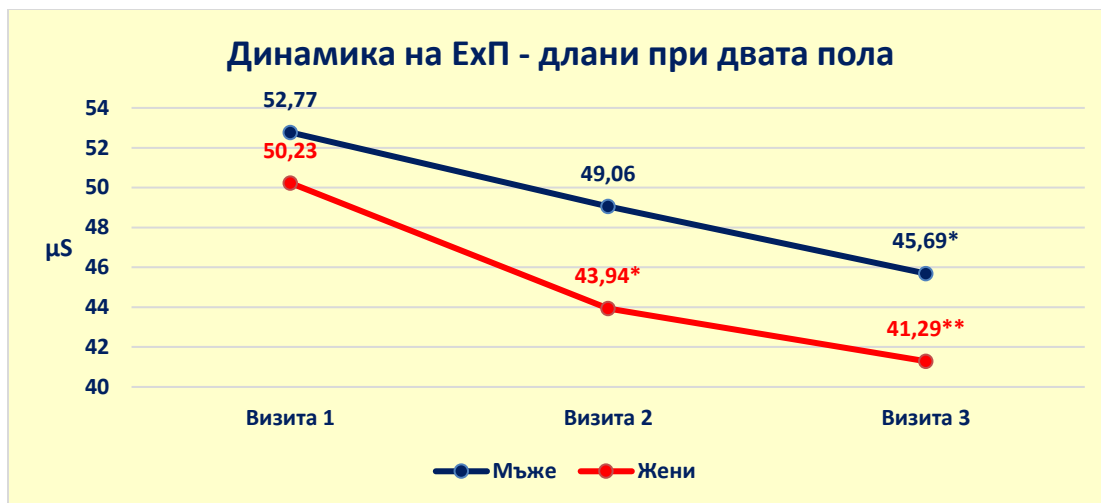


Фигура 28. Динамика на ЕхП – ходила при двата пола

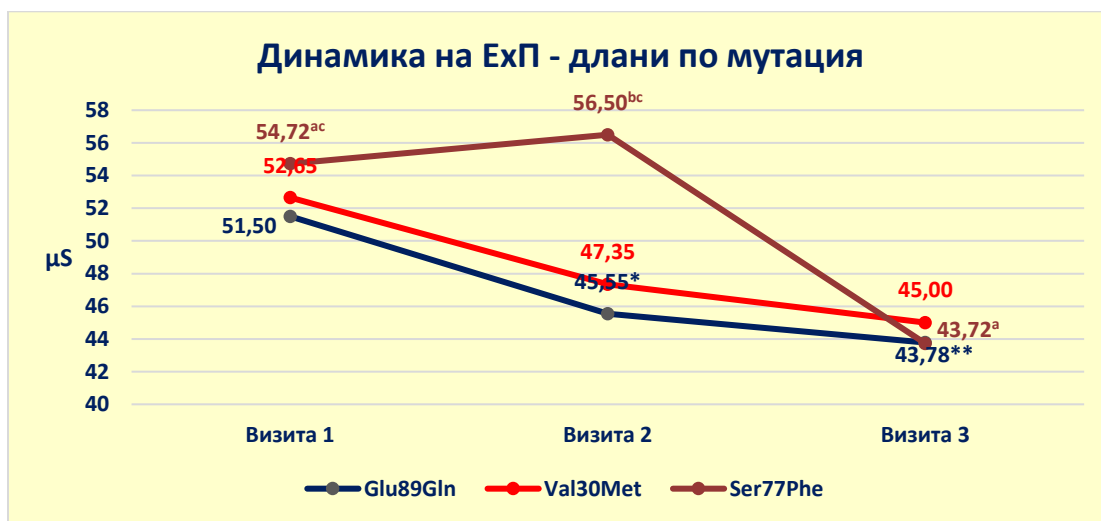


Фигура 29. Динамика на ЕхП – ходила по мутации

- **Електрохимична проводимост длани** – и този показател, за разлика от категоричния си вид, при количествения бележи сигнификантен перманентен спад в цялата извадка, при жените и пациентите с мутация Glu89Gln, както и частичен при мъжете едва на трета визита. При мутация Ser77Phe, подобно на ЕхП ходила, на втората визита има статистически достоверно повишение, спрямо нивото от трета визита, но не и от това на първата, което не се различава статистически от това другите две (фигури 30 и 31);

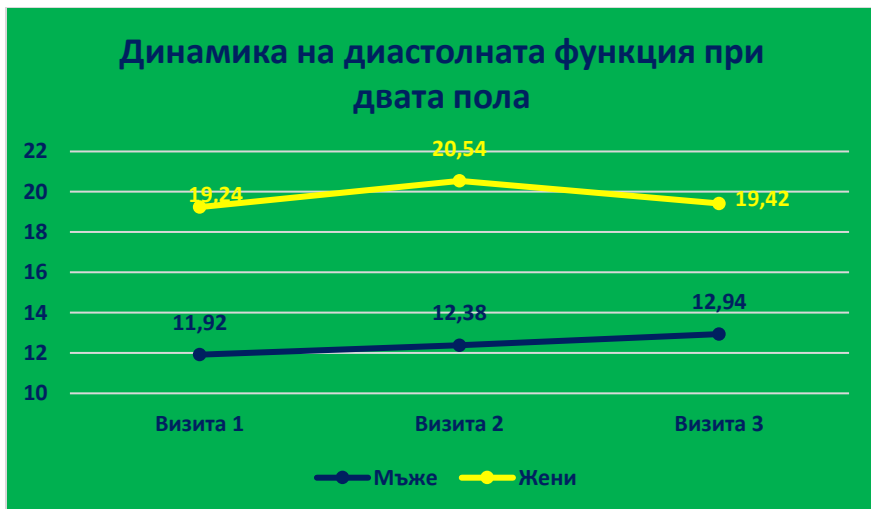


Фигура 30. Динамика на ЕхП – длани при двата пола

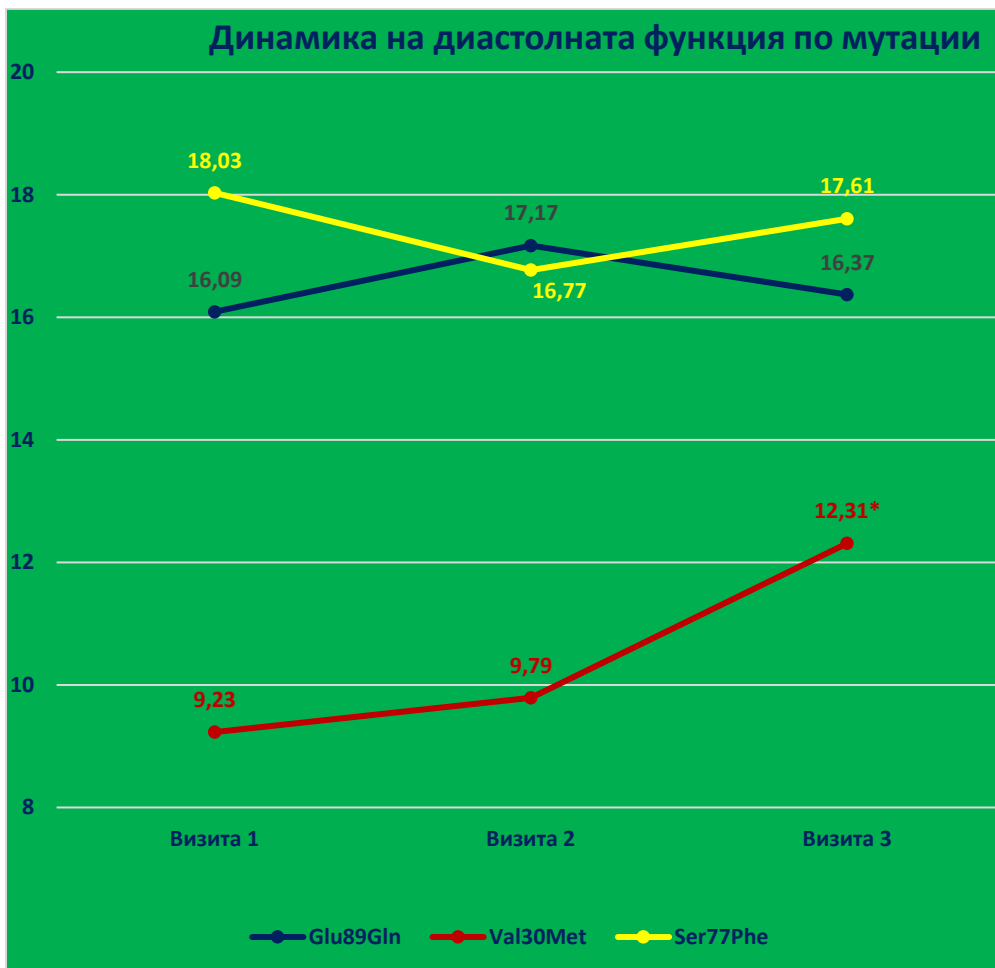


Фигура 31. Динамика на ЕхП – длани по мутации

- **Диастолна функция** – единствената сигнификантна динамика е налице при пациентите с мутацията Val30Met и се изразява в статистически значимо повишение на трета визита спрямо първите две, които не се различават статистически помежду си по този показател (фиг. 32 и 33).



Фигура 32. Динамика на диастолната функция при двата пола



Фигура 33. Динамика на диастолната функция по мутации

**Таблица 42. Динамика на средните стойности на показателите NIS, дебелина на септума, ЕхП, ФИ% и Е/е' по пол и мутация**

Показател	Група	n	Визита					
			1		2		3	
			$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
NIS	Общо	84	15,17 <sup>a</sup>	9,92	18,44 <sup>b</sup>	10,01	21,77 <sup>c</sup>	11,10
	Мъже	43	14,94 <sup>a</sup>	11,80	17,74 <sup>b</sup>	11,79	21,07 <sup>c</sup>	12,79
	Жени	41	15,41 <sup>a</sup>	7,63	19,17 <sup>b</sup>	7,81	22,51 <sup>c</sup>	9,10
	Glu89Gln	64	15,05 <sup>a</sup>	9,68	18,17 <sup>b</sup>	9,54	21,53 <sup>c</sup>	10,66
	Val30Met	10	16,10 <sup>a</sup>	12,37	19,30 <sup>a</sup>	14,14	22,60 <sup>b</sup>	15,58
	Ser77Phe	9	16,06 <sup>a</sup>	10,00	19,67 <sup>b</sup>	9,75	22,78 <sup>c</sup>	10,32
Дебелина септума (mm)	Общо	84	16,12 <sup>a</sup>	3,49	16,37 <sup>a</sup>	3,31	16,50 <sup>a</sup>	3,41
	Мъже	43	15,84 <sup>a</sup>	3,47	16,14 <sup>a</sup>	3,13	16,23 <sup>a</sup>	3,18
	Жени	41	16,41 <sup>a</sup>	3,54	16,61 <sup>a</sup>	3,52	16,78 <sup>a</sup>	3,66
	Glu89Gln	64	16,25 <sup>a</sup>	3,65	16,45 <sup>a</sup>	3,43	16,59 <sup>a</sup>	3,56
	Val30Met	10	15,90 <sup>a</sup>	3,67	15,60 <sup>a</sup>	3,31	15,40 <sup>a</sup>	3,03
	Ser77Phe	9	15,56 <sup>a</sup>	2,46	16,67 <sup>b</sup>	2,87	17,11 <sup>b</sup>	2,89
Електрохимична проводимост ходила ( $\mu$ S)	Общо	84	47,93 <sup>a</sup>	26,66	44,30 <sup>b</sup>	26,38	42,71 <sup>c</sup>	27,99
	Мъже	43	49,59 <sup>a</sup>	28,28	44,31 <sup>b</sup>	27,97	44,55 <sup>b</sup>	29,41
	Жени	41	46,20 <sup>a</sup>	25,09	44,29 <sup>a</sup>	24,96	40,78 <sup>a</sup>	26,64
	Glu89Gln	64	48,47 <sup>a</sup>	26,82	43,83 <sup>b</sup>	26,14	43,20 <sup>b</sup>	28,90
	Val30Met	10	46,15 <sup>a</sup>	31,32	40,55 <sup>a</sup>	31,68	40,85 <sup>a</sup>	30,04
	Ser77Phe	9	48,11 <sup>ac</sup>	23,73	55,22 <sup>bc</sup>	21,08	43,00 <sup>a</sup>	22,26
Електрохимична проводимост длани ( $\mu$ S)	Общо	84	51,53 <sup>a</sup>	21,51	46,56 <sup>b</sup>	22,72	43,54 <sup>c</sup>	23,89
	Мъже	43	52,77 <sup>a</sup>	22,47	49,06 <sup>a</sup>	23,94	45,69 <sup>b</sup>	25,02
	Жени	41	50,23 <sup>a</sup>	20,66	43,94 <sup>b</sup>	21,35	41,29 <sup>c</sup>	22,72
	Glu89Gln	64	51,50 <sup>a</sup>	21,40	45,55 <sup>b</sup>	22,76	43,78 <sup>c</sup>	24,63
	Val30Met	10	52,65 <sup>a</sup>	21,45	47,35 <sup>a</sup>	23,30	45,00 <sup>a</sup>	22,37
	Ser77Phe	9	54,72 <sup>ac</sup>	21,98	56,50 <sup>bc</sup>	20,36	43,72 <sup>a</sup>	21,25
ФИ (%)	Общо	84	59,18 <sup>a</sup>	10,63	58,40 <sup>a</sup>	17,35	57,42 <sup>a</sup>	12,72
	Мъже	43	61,33 <sup>a</sup>	9,88	61,84 <sup>a</sup>	18,93	60,47 <sup>a</sup>	9,17
	Жени	41	56,93 <sup>a</sup>	11,04	54,80 <sup>a</sup>	14,92	54,22 <sup>a</sup>	15,08
	Glu89Gln	64	58,19 <sup>a</sup>	11,44	57,56 <sup>a</sup>	19,48	56,31 <sup>a</sup>	13,44
	Val30Met	10	63,80 <sup>a</sup>	6,51	62,30 <sup>a</sup>	7,38	63,20 <sup>a</sup>	9,00
	Ser77Phe	9	60,11 <sup>a</sup>	7,01	59,78 <sup>a</sup>	6,83	58,44 <sup>a</sup>	10,55
Е/е'	Общо	84	15,49 <sup>a</sup>	8,94	16,36 <sup>a</sup>	8,63	16,10 <sup>a</sup>	7,84
	Мъже	43	11,92 <sup>a</sup>	6,36	12,38 <sup>a</sup>	6,34	12,94 <sup>a</sup>	6,34
	Жени	41	19,24 <sup>a</sup>	9,75	20,54 <sup>a</sup>	8,80	19,42 <sup>a</sup>	7,97
	Glu89Gln	64	16,09 <sup>a</sup>	8,38	17,17 <sup>a</sup>	8,82	16,37 <sup>a</sup>	7,78
	Val30Met	10	9,23 <sup>a</sup>	4,57	9,79 <sup>a</sup>	4,10	12,31 <sup>b</sup>	3,93
	Ser77Phe	9	18,03 <sup>a</sup>	13,88	16,77 <sup>a</sup>	8,22	17,61 <sup>a</sup>	10,78

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

## 2.6. Процентно разпределение на всички болни, преминали от първи във втори стадий.

На таблица 41 се вижда, че:

- Общият брой на пациентите, преминали от първи във втори стадий е 31, от които 16 (51,6%) мъже и 15 (48,4%) жени;
- Най-много (25 или 80,6%) са с мутация Glu89Gln, следвани от тези с мутация Val30Met (трима или 9,7%), а най-малко (един или 3,2%) – с мутация Gly47Gln;
- Разликата между мъжете и жените в честотното разпределение е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ );
- При най-голямата група (Glu89Gln) определено доминират жените, докато при другите мутации броят на случаите е твърде малък, за да се направят надеждни статистически изводи.

Таблица 43. Честотно разпределение на пациентите, преминали от първи във втори стадий по пол и мутация ( $p=0,058$ )

Мутация	Честота	Мъже	Жени	Общо
Glu89Gln	n	11	14	25
	%	68,8	93,3	80,6
Val30Met	n	3	0	3
	%	18,8	0,0	9,7
Ser77Phe	n	2	0	2
	%	12,5	0,0	6,5
Gly47Gln	n	0	1	1
	%	0,0	6,7	3,2
<b>Общо</b>	n	16	15	31
	%	100,0	100,0	100,0

### 3. Обсъждане

Ранното засягане на тънките нервни влакна при пациентите с хТТРА е добре известна клинична особеност (Сарафов С. 2019; Said G. и съавт. 1984; Conceicao I. и съавт. 2014). Судосканът е използван като метод за ранна диагностика при 137 генетично доказани с хТТРА (Val30Met) безсимптомни носители и болни в първи стадий от Castro J. и съавт. (2016), като установяват 67% чувствителност и 76% специфичност на показателя ЕхП/ходила. Други доклади показват полезността на метода при пациенти с мутации, различни от Val30Met с по-напреднал стадий на заболяването. Те установяват корелации между ЕхП и тежестта на заболяването чрез оценка на показателите NIS, mPND, KPS и BMI (Lefaucheur JP. и съавт. 2018; Luigetti M. и съавт. 2019).

Симпатиковият кожен отговор е друг метод, използван в клиничната практика за ранна диагностика на хТТРА. Conceicao I. и съавт. (2014) установяват специфичност от 92-97%, като описват ниски до липсващи А в долни крайници при 63 (безсимптомни и болни в първи стадий), диагностицирани с мутацията Val30Met, сравнени със здрави контроли. Според Escolano-Lozano F. и съавт. (2017) средната амплитуда, отведена от горни крайници е ниска (0,22 mV) и липсваща от долни крайници при 24 от изследваните.

В настоящия труд представяме 151 генетично верифицирани индивиди с различни мутации Glu89Gln, Val30Met, Ser77Phe, Gly47Glu и Glu54Leu в транстиретиновия ген, от които 56 са безсимптомни носители и 95 - болни в първи стадий на полиневропатията по време на първата визита, при които е започната и провеждана терапия. Това е първото проучване в България и в световен мащаб, при което са проследявани лонгитудинално засягането на тънките нервни влакна при безсимптомните носители чрез методите Судоскан и СКО и прогресията на болните в първи стадий на симптоматична невропатия чрез оценка на показателите ЕхП, NIS, BMI, NYHA- клас, дебелина на септум, фракция на изтласкване (ФИ%) и диастолна функция (Е/е').

Общо 53,6 % (30/56) от изследваните безсимптомни носители показват редукция на ЕхП (Судоскан) и ниски и/или липсващи амплитуди (СКО) в различен период на проследяването. Най-многобройни са еднократно изследваните (15/30), следвани от двукратно с 8/30, трикратно с 5/30 и четирикратно с 2/30. При тези пациенти е започната

модифицираща терапия като са спазени минималните критерии за диагностициране на начало на заболяването при пациенти с херeditарна ГТРА (Conseicao I. и съавт. 2019).

При 46,4 % (26/56) от безсимптомните носители се установяват нормални резултати в поне един от методите през целия период на проучването.

Средната възраст на начало е по-ниска при мъжкия пол (Glu89Gln, Val30Met, Ser77Phe, Gly47Glu). 32,6 % (31/95) от кохортата на проследяваните болни преминават във втори стадий на заболяването (мъже/жени в честотното разпределение с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ )) на фона на терапия, стабилизираща ГТР.

След проведени обширни статистически анализи се установява много добра корелация между стойностите на ЕхП и тежестта на заболяването, оценена по клинични показатели NIS, BMI. Това потвърждава докладваните резултати от проучването на Castro J. и съавт. (2016) и Lefaucheur JP. и съавт. (2018).

Освен това нашето проучване показва корелация между NIS и стадия на полиневропатията с ехокардиографските показатели (NYHA-клас, фракция на изтласкване, диастолна дисфункция и дебелина на септум), като тя е статистически достоверна при кохортата от най-многобройните болни с мутацията Glu89Gln.

Предвид получените резултати Судоскан може да служи освен като метод за ранна диагностика при безсимптомни носители и като маркер за тежестта на заболяването при болни с различни мутации.

## 7. Изводи

1. Налице е фенотипна вариабилност в протичане на НМСН 1А, причинена от дупликация на *PMP 22* гена, от асимптомно протичане в 3-то десетилетие до развитие на изразена дистална мускулна слабост и деформитети в долните крайници във 2-ро десетилетие, която предвид хомогенния генетичен дефект би могла да се свърже с действието на гени модификатори.
2. Пациентите със Cys42Tyr мутация в *PMP22* гена проявяват по-лек фенотип в сравнение с обобщената картина при пациентите с дупликация на *PMP22* гена по отношение възраст на начало на симптоматиката, степен на мускулна слабост и сетивни нарушения и степен на снижени СП.



3. Мутацията Asp35Tyr в *MPZ* гена води до междинен тип НМСН. Широката вариабилност на фенотипните прояви при отделните мутации в *MPZ* гена предполага провеждането на мутационен скрининг за този ген при болни с различни форми на НМСН (демиелинизиращи, аксонни, с междинни СП).
4. Мутации в *HINT1* гена се характеризира с фенотип, включващ невромиотоничен феномен в горни крайници (при 100% от описаните болни), ЕНГ данни за аксонна, предимно моторна полиневропатия, дистална мускулна слабост в долни и горни крайници, тежки скелетни деформитети по ходилата предимно във второ десетилетие.
5. Пациенти с Х-свързана НМСН показват по-ранна възраст на начало на оплакванията, по-изразени промени в неврологичния статус и по-ниски СП при изследваните мъже. Наличието на полови различия при фамилия с недиагностицирана невропатия и липса на предаване от мъж на мъж спомага за клиничното отдиференциране на тази форма и правилното насочване за молекулярно-генетично изследване.
6. Автозомно-рецесивните демиелинизиращи полиневропатии основно се установяват сред затворени етнически и религиозни общности
7. Клиничният фенотип на НМСН тип 4А формата, причинена от мутации в *GDAP* гена, е на тежка демиелинизираща сензо-моторна полиневропатия с ранно начало. Судосканът показва умерена редуция на ЕхП, а при СКО не се отвеждат амплитуди от четирите крайника.
8. Изследването на пациентите с ККЛДН синдром със Судоскан показва нормална ЕхП, докато СКО е леко нарушен само в долните крайници.
9. Судосканът е абнормен при 45,3 %, а СКО показва променена амплитуда при 76,9% от пациентите с НМСН, характеризиращи се с аксонна и вторична аксонна дегенерация на периферните нерви. При болните с чисто демиелинизиращи НМСН, които съставляват 7.3 % от общата група, се установяват нормални резултати от проведените Судоскан и СКО.
10. Клинични данни за увреда на тънките влакна в българската кохорта от пациенти с болест на Фабри се установява при 90 % от пациенти от мъжки пол и при 50 % от

пациентите от женски пол. СКО е абнормен при 83,3 % от пациентите, а ЕхП е променена при 66.7%, което потвърждава по-високата чувствителност на СКО.

11. Судоскан и симпатиковият кожен отговор са методи с висока специфичност и сензитивност за ранна диагноза на преминаването на носителите на мутации в *TTR*-гена от безсимптомни в симптомни, както и за проследяването на ефекта от лечението при пациентите с хТТР амилоидоза.
12. Установените силни корелации на ЕхП с NIS, стадия на полиневропатията с ехокардиографските показатели по отделно доказва смесения тип на засягане при най-честата мутация Glu89Gln, обуславяща хТТРА в българската популация.

## 8. Приноси

### Научно-теоретични

- За първи път в света е направена систематична и обективна оценка на засягането на тънките влакна при пациенти с наследствени моторни и сетивни невропатии, болест на Фабри и херeditарна транстиретинова амилоидоза
- Описан е клиничният фенотип на нова мутация в *SH3TC2*- гена, причиняваща автозомно-рецесивната демиелинизираща форма НМСН тип 4С със забавено двигателно развитие и придружаващ дискоординационен синдром.
- Описан е клиничният фенотип на две нови мутации с.538-1 G>A и с.327-2 A> G в *NDRG1*- гена, открити при пациенти български мюсюлмани и причиняващи Наследствената моторна и сетивна невропатия тип Лом. Проведен е сравнителен анализ на клиничната картина на НМСН тип Лом при ромите, дължаща се на Arg148stop с тази при българските мюсюлмани, дължаща се на мутациите с.538-1 G>A и с.327-2 A> G в хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние, който показва, че клиничният фенотип при българските мюсюлмани е по-бенигнено протичащ в сравнение с този на ромите по отношение на възрастта на началото, моторното засягане и намалението на слуха.

- За първи път в България се описва автозомно-рецесивна наследствена периферна невропатия, причинена от хомозиготна мутация в *SORD 1* гена, характеризираща се със смесена, предимно моторна, невропатия, скелетни деформации с начало във второ десетилетие. За първи път в света се докладват прояви на централно нервно засягане при тази форма.

### Научно-приложни

- Въведени са два метода за оценка на засягането на тънките влакна-симпатиков кожен отговор и Sudoscan при различни форми на наследствени периферни невропатии и генетични заболявания със засягане на периферните нерви.
- Доказана е високата специфичност и сензитивност на симпатиковия кожен отговор и Sudoscan при проследяването на прехода от безсимптомни носители към симптомни пациенти при носителите на мутации в *TTR*- гена.
- Оценена е корелацията между засягането на тънките нервни влакна, NIS и кардиологичното засягане при болните с хТТРА

## 9. Литература

1. Абаджиев М, И. Георгиев, М. Василев, П. Младенов, И. Йосифов, С. Семков. Популационно-генетични проучвания на дегенеративни и неврологични заболявания в Михайловградски окръг. Неврология, психиатрия и неврохирургия 1977;16:153-160.
2. Георгиева-Христова Д. Изследване на сърдечно-съдова автономна функция- батерия на Евинг Варненски медицински форум, 2017; 6, 16-20.
3. Гергелчева В. Фенотипни характеристики и генотип и фенотип корелции при седем форми на болестта на Шарко-Мари-Тут. Дисертация, София, 2005.
4. Господинова, М., Сарафов С., Гергелчева В., Търнев И., Денчев С. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Българска кардиология, 2014,20, 33-39.

5. Господинова М. Сърдечно засягане при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия. В: Сърдечно засягане при нервно-мускулни заболявания. Дисертация за придобиване на образователна и научна степен „Доктор”, София, 2014, 49-54.
6. Ишпекова Б. Електрофизиологични характеристики и диагностични критерии при някои наследствени невро-мускулни заболявания. Дисертация, София, 1995.
7. Кастрева К. Изготвяне на база данни за фенотипизиране на наследствени неврологични заболявания. Дисертация, София; 2018.
8. Миланов И. Ишпекова Б, Христова Л. Симпатиков кожен отговор. Клинична електромиография, 418-420, 2003.
9. Миланов И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки, сп. Българска неврология, 2023.
10. Миланов И. Национален консенсус за диагностика и лечение на имунно медираните полиневрити и полиневропатии, 2019.
11. Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза под редакцията на акад. проф. д-р и. Миланов, д.м.н. и проф. д-р и. Търнев, д.м.н. Българска неврология, Том 20 допълнение 8 юни, 2019.
12. Петрова Ю. Сравнителни клинични, вегетологични, електромиографски и доплеросонографски проучвания при някои полиневропатии, дисертация, 1994г
13. Сарафов С. Клинико-генетични и епидемиологични проучвания при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия и при фамилна и наследствена амиотрофична латерална склероза в България, Дисертация, София, 2019.
14. Търнев И, Гергелчева В. Наследствени моторно-сетивни невропатии. София, 2005.
15. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невро-мускулни заболявания сред ромите в България. Дисертация, София, 2000.
16. Чернинкова-Гопина, С. Невроофтالمологични проучвания при някои придобити и наследствени заболявания на нервната система и окото. Дисертация, София, 2008.
17. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26-28 September 1997,

Neuromuscul Disord. 1998;8:426-31.

18. Abdel Rassoul, R., Alves, S., Pantesco, V., De Vos, J., Michel, B., Perret, M., Mestre-Francés, N., Verdier, J.-M., & Devau, G. (2010). Distinct transcriptome expression of the temporal cortex of the primate *Microcebus murinus* during brain aging versus Alzheimer's disease-like pathology. *PloS One*, 5(9), e12770.
19. Aerts MB, Weterman MAJ, Quadri M, Schelhaas HJ, Bloem BR, Esselink RA, et al. A LRSAM1 mutation links Charcot-Marie-Tooth type 2 to Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:146–9.
20. Ainsworth PJ, Bolton CF, Murphy BC, Stuart JA, Hahn AF: Genotype/phenotype correlation in affected individuals of a family with a deletion of the entire coding sequence of the connexin 32 gene. *Hum. Genet.* 1998;103:242-244.
21. Ajroud-Driss S, Fecto F, Ajroud K, Yang Y, Donkervoort S, Siddique N, et al. A novel de novo MFN2 mutation causing CMT2A with upper motor neuron signs. *Neurogenetics* 2009; 10: 359–61
22. Akdal G, Koçoğlu K, Bora E, Koç A, Ülgenalp A, Bedir M, et al. Selective bilateral vestibular neuropathy in a Turkish CMT1B family with a novel MPZ mutation. *Neurol Clin Pract* 2021 11(2):e129–34.
23. Amor-Barris S, Høyer H, Brauteset LV, et al. HINT1 neuropathy in Norway: clinical, genetic and functional profiling. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):116.
24. Amor-Barris, S., Høyer, H., Brauteset, L. V., De Vriendt, E., Strand, L., Jordanova, A., Braathen, G. J., & Peeters, K. (2021). HINT1 neuropathy in Norway: Clinical, genetic and functional profiling. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 116.
25. Anand P, Privitera R, Yiangou Y, Donatien P, Birch R, Misra P. Trench foot or non-freezing cold injury as a painful vaso-neuropathy: clinical and skin biopsy assessments. *Front Neurol.* 2017;8:514.
26. Anderson SL, Coli R, Daly IW, Kichula EA, Rork MJ, Volpi SA, et al. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am J Hum Genet.* 2001;68:753–8.
27. Anderson W: A case of 'Angeio-Keratoma' . *Br J Dermatol.* 1898, 10:113-117. 10.1111/j.1365- 2133.1898.tb16317.x

28. Ando, Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. Arch. Neurol., 2005; 62:1057-1062.
29. Andrade, C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain, Sep. 1952, 75 (3), 408-427.
30. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. Am J Hum Genet 2003;72:1293e9.
31. Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, Jordanova A, Kremensky I, Christodoulou K, Middleton LT, Sivakumar K, Ionasescu V, Funalot B, Vance JM, Goldfarb LG, Fischbeck KH, Green ED. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. Am J Hum Genet. 2003;72:1293-9.
32. Arnaud, E., Zenker, J., de Preux Charles, A.-S., Stendel, C., Roos, A., Médard, J.-J., Tricaud, N., Kleine, H., Luscher, B., Weis, J., Suter, U., Senderek, J., & Chrast, R. (2009). SH3TC2/KIAA1985 protein is required for proper myelination and the integrity of the node of Ranvier in the peripheral nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(41), 17528–17533.
33. Auer-Grumbach M, Strasser-Fuchs S, Robl T, Windpassinger C, Wagner K. Late onset Charcot-Marie-Tooth 2 syndrome caused by two novel mutations in the MPZ gene. Neurology. 2003;61:1435-7.
34. Axelrod FB, Nachtigal R, Dancis J. Familial dysautonomia: diagnosis, pathogenesis and management. Adv Pediatr Infect Dis. 1974;21:75–96. 47.
35. Axelrod FB, Zupanc M, Hilz MJ, Kramer EL. Ictal SPECT during autonomic crisis in familial dysautonomia. Neurology. 2000;55: 122–5.
36. Axelrod FB. Familial dysautonomia. Muscle Nerve. 2004;29:352–63.
37. Axelrod FB. Hereditary sensory and autonomic neuropathies. Familial dysautonomia and other HSANs. Clin Auton Res. 2002;12(Suppl 1):I2–14
38. Azzedine H, Bolino A, Taieb T, Birouk N, Di Duca M, Bouhouche A, Benamou S, Mrabet A, Hammadouche T, Chkili T, Gouider R, Ravazzolo R, Brice A, Laporte J, LeGuern E(2003). Mutations in MTMR13, a new pseudophosphatase homologue of MTMR2 and Sbf1, in two

families with an autosomal recessive demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with early-onset glaucoma. *Am J Hum Genet* 72:1141–1153.

39. Azzedine, H., & Salih, M. A. (2021). *SH3TC2-related hereditary motor and sensory neuropathy*. University of Washington, Seattle.
40. Baba M, Watahiki Y, Matsunaga M, Takebe K (1988) Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 28:277–283
41. Backonja MM, Walk D, Edwards RR, Sehgal N, Moeller-Bertram T, Wasan A, et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain*. 2009;25:641–7.
42. Baets, J., Deconinck, T., De Vriendt, E., Zimon, M., Yperzeele, L., Van Hoorenbeeck, K., ... De Jonghe, P. (2011). Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain*, 134, 2664–2676.
43. Bahr M, Andres F, Timmerman V, Nelis ME, Van Broeckhoven C, Dichgans J. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:202–6.
44. Barhoumi C, Amouri R, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Machghoul S, Gueddiche M, Hentati F. Linkage of a new locus for autosomal recessive axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q21.3. *Neuromuscul Disord*. 2001;11:27–34.
45. Barreto, L.C.; Oliveira, F.S.; Nunes, P.S.; de França Costa, I.M.; Garcez, C.A.; Goes, G.M.; Neves, E.L.; de Souza Siqueira Quintans, J.; de Souza Araújo, A.A. Epidemiologic study of charcot-marie-tooth disease: A systematic review. *Neuroepidemiology* **2016**, 46, 157–165. [CrossRef] [PubMed]
46. Beirao NM, Matos E, Beirao I et al. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in Portuguese patients with familial amyloidosis ATTR V30M. *Retina*. Jul-Aug. 2011;31(7):1373–7.
47. Bejaoui K, Uchida Y, Yasuda S, Ho M, Nishijima M, Brown RH Jr, et al. Hereditary sensory neuropathy type 1 mutations confer dominant negative effects on serine palmitoyltransferase, critical for sphingolipid synthesis. *J Clin Invest*. 2002;110:1301–8.

48. Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G. et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. *Nephron Clin Pract.* 2005; 101:c33-8.
49. Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP, Stajich JM, Gaskell PC, Roses AD, Pericak-Vance MA, et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics.* 1993;17:370-5.
50. Ben Yaou, R., Toutain, A., Arimura, T., Demay, L., Massart, C., Peccate, C., Muchir, A., Llense, S., Deburgrave, N., Leturcq, F., Litim, K. E., Rahmoun-Chiali, N., Richard, P., Babuty, D., Recan-Budiarta, D. & Bonne, G. (2007) Multitissular involvement in a family with LMNA and EMD mutations: Role of digenic mechanism? *Neurology* **68**, 1883–1894.
51. Bennett CL, Shirk AJ, Huynh HM, Street VA, Nelis E, Van Maldergem L, De Jonghe P, Jordanova A, Guergueltcheva V, Tournev I, Van Den Bergh P, Seeman P, Mazanec R, Prochazka T, Kremensky I, Haberlova J, Weiss MD, Timmerman V, Bird TD, Chance PF (2004) SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve. *Ann Neurol* 55:713–720
52. Benquey, T., Pion, E., Cossée, M., Krahn, M., Stojkovic, T., Perrin, P., Cerino, M., Molon, A., Lia, A., Magdelaine, C., Francou, B., Guiochon-Mantel, A., Malinge, M., Leguern, E., Lévy, N., Attarian, S., Latour, P., & Bonello-Palot, N. (2022). A National French Consensus on Gene List for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Disorders Using Next-Generation Sequencing. *Genes*, 13(2).
53. Benson Merrill D, Kincaid JC. The Molecular Biology and Clinical Features of Amyloid Neuropathy. *Muscle Nerve* Oct 2007; 36 (4): 411-423.
54. Berger P, Berger I, Schaffitzel C, Tersar K, Volkmer B, Suter U (2006) Multi-level regulation of myotubularin-related protein-2 phosphatase activity by myotubularin-related protein-13/setbinding factor-2. *Hum Mol Genet* 15:569–579.
55. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Scott MO, Bone LJ, Paul DL, Chen K, Lensch MW, Chance PF, Fischbeck KH. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science.* 1993;262:2039-42.
56. Bergoffen J, Trofatter J, Pericak-Vance MA, Haines JL, Chance PF, Fischbeck KH: Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1993;52:312-318.



57. Bernardi L, Hilz M, Stemper B, Passino C, Welsch G, Axelrod FB. Respiratory and cerebrovascular responses to hypoxia and hypercapnia in familial dysautonomia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:141–9.
58. Bertini E, Gadisseux JL, Palmieri G, et al. Distal infantile spinal muscular atrophy associated with paralysis of the diaphragm: a variant of infantile spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.* 1989;33(3):328-335.
59. Bird TD. Historical perspective of defining Charcot-Marie-Tooth type 1B. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;883:6-13.
60. Bird, T. D.; Ott, J.; Giblett, E. R. Evidence for linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome 1. *Am. J. Hum. Genet.* 1982;34:388-394.
61. Birouk N, LeGuern, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, Gugenheim M, Routon, MC, Leger JM, Agid Y, Brice A, Bouche P: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. *Neurology* 1998;50:1074-1082.
62. Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG, et al. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol.* 2008;64:644–53.
63. Boaretto F, Cacciavillani M, Mostacciolo ML, Spalletta A, Piscosquito G, Pareyson D. Novel loss-of-function mutation of the HINT1 gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. *Muscle Nerve* 2015; 52: 588–9.
64. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P, Kennedy S, Teebi AS, Scavina M, Williams LL, Mancias P, Butler IJ, Krajewski K, Shy M, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol.* 2002;51:190-201.
65. Boerkoel CF, Takashima H, Nakagawa M, Izumo S, Armstrong D, Butler I, Mancias P, Papasozomenos SC, Stern LZ, Lupski JR. CMT4A: identification of a Hispanic GDAP1 founder mutation. *Ann Neurol.*2003;53:400-5.
66. Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, Lupski JR. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2001;68:325-33.
67. Bolis A, Zordan P, Coviello S, Bolino A. Myotubularin-related (MTMR) phospholipid phosphatase proteins in the peripheral nervous system. *Mol Neurobiol.* 2007;35:308–16.

68. Bombelli F, Stojkovic T, Dubourg O, Echaniz-Laguna A, Tardieu S, Larcher K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1036–42.
69. Bombelli, F.; Stojkovic, T.; Dubourg, O.; Echaniz-Laguna, A.; Tardieu, S.; Larcher, K.; Amati-Bonneau, P.; Latour, P.; Vignal, O.; Cazeneuve, C.; et al. Charcot-marie-tooth disease type 2a: From typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurol.* **2014**, 71, 1036–1042. [CrossRef] [PubMed]
70. Bone LJ, Deschenes SM, Balice-Gordon RJ, Fischbeck KH, Scherer SS. Connexin32 and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurobiol Dis.* 1997;4:221-30 (abstract)
71. Bracco G, Dotti G, Levis F, David E, Saracco G, Rizzetto M, et al. Familial high-density lipoprotein deficiency (Tangier disease): the third italian case. *J Inherit Metab Dis.* 1988;11:155–7.
72. Brenaut E, Marcorelles P, Genestet S, Menard D, Misery L. Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:328–32.
73. Brockmann K, Dreha-Kulaczewski S, Dechent P, Bönnemann C, Helms G, Kyllerman M, et al. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol* 2008; 255: 1049–58.
74. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem.* 1996;238(1):1-27.
75. Bucknill AT, Coward K, Plumpton C, Tate S, Bountra C, Birch R, et al. Nerve fibers in lumbar spine structures and injured spinal roots express the sensory neuron-specific sodium channels SNS/PN3 and NaN/ SNS2. *Spine.* 2002;27:135–40.
76. Butinar D, Starr A: Auditory neuropathy in HMSN- Lom. *Acta Myologica* 2001;20:220-225.
77. Butinar D, Zidar J, Leonardis L, et al: Hereditary auditory, vestibular, motor and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol* 1999;46:36-44.
78. Butinar D, Zidar J, Leonardis L, Popovic M, Kalaydjieva L, Angelicheva D, Sininger Y, Keats B, Starr A (1999) Hereditary auditory, vestibular, motor, and sensory neuropathy in a Slovenian Roma (Gypsy) kindred. *Ann Neurol* 46(1):36–44
79. Caetano JS, Costa C, Baets J, Zimon M, Venancio M, Saraiva J, et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: a rare entity. *Pediat Neurol* 2014; 50: 104–7.

- 80.** Carvalho OP, Thornton GK, Hertecant J, Houlden H, Nicholas AK, Cox JJ, et al. A novel NGF mutation clarifies the molecular mechanism and extends the phenotypic spectrum of the HSAN5 neuropathy. *J Med Genet.* 2011;48:131–5.
- 81.** Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2222–7.
- 82.** Castro-Coyotl, D. M., Crisanto-López, I. E., Hernández-Camacho, R. M., & Saldaña-Guerrero, M. P. (2021). Atypical presentation of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Q by mutations on DHTKD1 and NTRK2 genes. *Boletín Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, 78(5), 474–478.
- 83.** 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. (2022). Seven years of selective genetic screening program and follow-up of asymptomatic carriers with hereditary transthyretin amyloidosis in Bulgaria. *Frontiers in Neurology*, 13, 844595.
- 84.** Chamova, T., Zlatareva, D., Raycheva, M., Bichev, S., Kalaydjieva, L., & Tournev, I. (2015). Cognitive impairment and brain imaging characteristics of patients with congenital cataracts, facial dysmorphism, neuropathy syndrome. *Behavioural Neurology*, 2015, 639539.
- 85.** Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: getting bigger! *Muscle Nerve.* 2016;53:671–82.
- 86.** Chan CLH, Facer P, Davis JB, Smith JB, Egerton J, Bountra C, et al. Sensory fibres expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *Lancet.* 2003;361:385–91.
- 87.** Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, Swanson PD, Odelberg SJ, Distèche CM, Bird TD. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell.*1993;72:143-51
- 88.** Chapon F, Latour P, Diraison P, Schaeffer S, Vandenberghe A. Axonal phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a mutation in the myelin protein zero gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:779-82.

89. Chapon F, Latour P, Diraison P, Schaeffer S, Vandenberghe A. Axonal phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a mutation in the myelin protein zero gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:779-82.
90. Charcot JM, Marie P: Sur une form particulie're d'atrophie musculaire progressive,
91. Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, Zitzelsberger M, Themistocleous AC, Strom TM, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet*. 2015;47:803–8.
92. Chen, B., Niu, S., Chen, N., Pan, H., Wang, X., & Zhang, Z. (2018). A novel homozygous NDRG1 mutation in a Chinese patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 53, 231–234.
93. Choi BO, Nakhro K, Park HJ, Hyun YS, Lee JH, Kanwal S, et al. A cohort study of MFN2 mutations and phenotypic spectrums in Charcot-Marie-Tooth disease 2A patients. *Clin Genet* 2015; 87: 594–8.
94. Choi J-S, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Inherited erythralgia: limb pain from an S4 charge-neutral Na channelopathy. *Neurology*. 2006;67:1563–7.
95. Choi J-S, Zhang L, Dib-Hajj SD, Han C, Tyrrell L, Lin Z, et al. Mexiletine-responsive erythromelalgia due to a new Nav1.7 mutation showing use-dependent current fall-off. *Exp Neurol*. 2009;216:383–9.
96. Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, Jin N, Adamska M, Shiga K, Szigeti K, Shy ME, Li J, Zhang X, Lupski JR, Weisman LS, Meisler MH (2007) Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature* 448:68–72
97. Christodoulou K, Kyriakides T, Hristova AH, Georgiou DM, Kalaydjieva L, Yshpekova B, Ivanova T, Weber JL, Middleton LT. Mapping of a distal form of spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1629-32.
98. Chung KW, Kim SB, Park KD, Choi KG, Lee JH, Eun HW, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006; 129: 2103–18.
99. Chung KW, Suh BC, Cho SY, Choi SK, Kang SH, Yoo JH, et al. Early-onset Charcot-Marie-Tooth patients with mitofusin 2 mutations and brain involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1203–6.

100. Claramunt R, Sevilla T, Lupo V, Cuesta A, Millán JM, Vilchez JJ, Palau F, Espinós C. Thep.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot-Marie-Tooth disease type 4. *Clin Genet*. 2007;71:343–9.
101. Clayson D, Welton W, Axelrod FB. Personality development and familial dysautonomia. *Pediatrics*. 1980;65(2):269–74.
102. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29(1), 63-76.
103. Colomer J, Gooding R, Angelicheva D, King RH, Guillen-Navarro E, Parman Y, Nascimento A, Conill J, Kalaydjieva L. Clinical spectrum of CMT4C disease in patients homozygous for the p.Arg1109X mutation in SH3TC2. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:449–53.
104. Colomer J, Iturriaga C, Kalaydjieva L, et al: HMSN-Russe in two Spanish patients: distinctive features of the disease and current genetic findings. *Acta Myologica* 2001;20:202-210.
105. Conceição, I., Costa, J., Castro, J., & de Carvalho, M. (2014). Neurophysiological techniques to detect early small-fiber dysfunction in transthyretin amyloid polyneuropathy: Small-Fiber Neuropathy in TTR-FAP. *Muscle & Nerve*, 49(2), 181–186.
106. Conceição, I., Damy, T., Romero, M., Galán, L., Attarian, S., Luigetti, M., Sadeh, M., Sarafov, S., Tournev, I., & Ueda, M. (2019). Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 26(1), 3–9.
107. Connors, L.H. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. *Amyloid*, 2003, 10, 160-84.
108. Cook-Norris RH, Tollefson MM, Cruz-Inigo AE, Sandroni P, Davis MD, Davis DM. Pediatric erythromelalgia: a retrospective review of 32 cases evaluated at Mayo Clinic over a 37-year period. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:416–23.
109. Cortese A, Wilcox JE, Polke JM, Poh R, Skorupinska M, Rossor AM, et al. Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology* 2020;94:e51–61. doi:10.1212/ WNL.00000000000008672.

110. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet.* 2020;52(5):473-481.
111. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet* 2020;52:473–481.
112. Cortés-Montero, E., Rodríguez-Muñoz, M., Sánchez-Blázquez, P., & Garzón-Niño, J. (2021). Human HINT1 Mutant Proteins that Cause Axonal Motor Neuropathy Exhibit Anomalous Interactions with Partner Proteins. *Molecular Neurobiology*, 58(4), 1834–1845.
113. Cottenie E, Menezes MP, Rossor AM, Morrow JM, Yousry TA, Dick DJ, Anderson JR, Jaunmuktane Z, Brandner S, Blake JC, Houlden H, Reilly MM (2013) Rapidly progressive asymmetrical weakness in Charcot-Marie-Tooth disease type 4J resembles chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 23:399–403
114. Coward K, Aitken A, Powell A, Plumpton C, Birch R, Tate S, et al. Plasticity of TTX-sensitive sodium channels PN1 and brain III in injured human nerves. *Neuroreport.* 2001;12:495–500.
115. Coward K, Jowett A, Plumpton C, Powell A, Birch R, Tate S, et al. Sodium channel beta1 and beta2 subunits parallel SNS/PN3 alpha-subunit changes in injured human sensory neurons. *Neuroreport.* 2001;12:483–8.
116. Coward K, Plumpton C, Facer P, Birch R, Carstedt T, Tate S, et al. Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain.* 2000;85:41–50.
117. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1705–19.
118. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA, Akopian AN, Wood JN, Waxman SG. A novel persistent tetrodotoxin-resistant sodium current in SNS-null and wild-type small primary sensory neurons. *J Neurosci.* 1999;19:RC43.
119. Dacković J, Keckarević-Marković M, Komazec Z, Rakocević-Stojanović V, Lavrnić D, Stević Z, Ribarić K, Romac S, Apostolski S (2008) Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in a Serbian family. *Acta Myol* 27(2):59–62

120. Davis CJ, Bradley WG, Madrid R. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. I. Clinical, genetic and electrophysiological findings and classification. *J Genet Hum.* 1978;26:311-49.
121. Davis MDP, Weenig RH, Genebriera J, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Sandroni P. Histopathologic findings in primary erythromelalgia are nonspecific: special studies show a decrease in small nerve fiber density. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:519–22.
122. De Aguiar Coelho Silva Madeiro B, Peeters K, Santos de Lima EL, et al. HINT1 founder mutation causing axonal neuropathy with MOREL ET AL. 385 neuromyotonia in South America: A case report. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(10):e1783.
123. De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuropathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain.* 2002;125(Pt 6):1320-1325.
124. De Jonghe P, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuropathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain* 2002;125: 1320e5.
125. De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, Evgrafov O, Timmerman V. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol.* 2001;49:245-9.
126. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Vercruyssen A, Verellen C, Van Maldergem L, Martin JJ, Van Broeckhoven C. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain.* 1999;122:281-90.
127. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Vercruyssen A, Verellen C, Van Maldergem L, Martin JJ, Van Broeckhoven C. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain.* 1999;122:281-90.
128. De Jonghe P, Timmerman V, Ceuterick C, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Vercruyssen A, Verellen C, Van Maldergem L, Martin JJ, Van Broeckhoven C. The Thr124Met mutation in the peripheral myelin protein zero (MPZ) gene is associated with a clinically distinct Charcot-Marie-Tooth phenotype. *Brain.* 1999;122:281-90.

- 129.** De Jonghe P, Timmerman V, FitzPatrick D, Spoelers P, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutilating neuropathic ulcerations in a chromosome 3q13-q22 linked Charcot-Marie-Tooth disease type 2B family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:570-3.
- 130.** De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 1997;2:370-87.
- 131.** De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, Szepietowski P, Hammadouche T, Vandenberghe A, Stewart CL, Grid D, Levy N. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*. 2002;70:726-36.
- 132.** De Sandre-Giovannoli, A., Chaouch, M., Kozlov, S., Vallat, J. M., Tazir, M., Kassouri, N., Szepietowski, P., Hammadouche, T., Vandenberghe, A., Stewart, C. L., Grid, D. & Levy, N. (2002) Homozygous defects in LMNA, encoding Lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorders type 2) and Mouse. *Am J Hum Genet* **70**, 726–736.
- 133.** Deegan PB *et al.* (2006) Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* **43**: 347–352
- 134.** Del Bo R, Moggio M, Rango M, Bonato S, D'Angelo MG, Ghezzi S, et al. Mutated mitofusin 2 presents with intrafamilial variability and brain mitochondrial dysfunction. *Neurology* 2008; 71: 1959–66.
- 135.** Delague V, Bareil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery E, Koussa S, Maisonobe T, Loiselet J, Megarbane A, Claustres M. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67:236–43.
- 136.** Delague V, Jacquier A, Hammadouche T, Poitelon Y, Baudot C, Boccaccio I, Chouery E, Chaouch M, Kassouri N, Jabbour R, Grid D, Megarbane A, Haase G, Levy N (2007) Mutations in FGD4 encoding the Rho GDP/GTP exchange factor FRABIN cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4H. *Am J Hum Genet* 81:1–16
- 137.** Denny-Brown D. Hereditary sensory radicular neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1951;14:237–52.



138. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912–25.
139. Di Meglio C, Bonello-Palot N, Boulay C, Milh M, Ovaert C, Levy N, et al. Clinical and allelic heterogeneity in a pediatric cohort of 11 patients carrying MFN2 mutation. *Brain*. (2016) 38:498–506.
140. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:325–47.
141. Dick KJ, McEntagart M, Alwan W, et al. Refinement of the locus for distal hereditary motor neuropathy VII (dHMN-VII) and exclusion of candidate genes. *Genome* 2008;51:959e62.
142. Donaghy M, Sisodiya SM, Kennett R, McDonald B, Haites N, Bell C. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin protein zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:799-805.
143. Drenth JP, Finley WH, Breedveld GJ, Testers L, Michiels JJ, Guillet G, et al. The primary erythralgia- susceptibility gene is located on chromosome 2q31-32. *Am J Hum Genet*. 2001;68: 1277–82.
144. Drenth JP, Vuzevski V, Van Joost T, Casteels-Van Daele M, Vermylen J, Michiels JJ. Cutaneous pathology in primary erythralgia. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:30–4.
145. Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene *SCN9A* cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest*. 2007;117:3603–9.
146. Drew AP, Blair IP, Nicholson GA. Molecular genetics and mechanisms of disease in distal hereditary motor neuropathies: insights directing future genetic studies. *Curr Mol Med*. 2011;11(8):650-665. 14.
147. Drory VE, Korczyn AD (1993) Sympathetic skin response: age effect. *Neurology* 43:1818–1820. Broughton RJ, Poiré R, Tassinari CA (1965) The electrodermogram (Tarchanoff effect) during sleep. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 18: 691–708
148. Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R, Salih M, Bouhouche A, Thiam A, Grid D, Mayer M, Ruberg M, Tazir M, Brice A, LeGuern E (2006). Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot-MarieTooth disease. *Neuromolecular Med* 8:75–86.

- 149.** Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:206-8.
- 150.** D'Urso D, Muller HW. Ins and outs of peripheral myelin protein-22: mapping transmembrane topology and intracellular sorting. *J Neurosci Res.* 1997;49:551-62.
- 151.** Dwulet FE, Benson MD. Polymorphism of human plasma thyroxine binding prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun.* [Research Support, Non-U.S. Gov't
- 152.** Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(2):158–73.
- 153.** Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, et al. The Rochester diabetic neuropathy study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology.* 1991;41(6):799–807.
- 154.** Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol.* 1968;18:603-18.
- 155.** Dyck PJ. Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, editors. *Peripheral neuropathy.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. p. 1065–93. 4.
- 156.** Dyck PJ: Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In *Peripheral Neuropathy.* (Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds) Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993,1065-1093.
- 157.** Echaniz-Laguna A, Degos B, Bonnet C, Latour P, Hamadouche T, Lévy N, Leheup B (2007) NDRG1-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 17(2):163–168
- 158.** Edvardson S, Cinnamon Y, Jalas C, Shaag A, Maayan C, Axelrod FB, et al. Hereditary sensory autonomic neuropathy caused by a mutation in dystonin. *Ann Neurol.* 2012;71:569–72.
- 159.** Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFβ) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet.* 2004;13: 799–805.

160. Ellsworth RE, Ionasescu V, Searby C, Sheffield VC, Braden VV, Kucaba TA, McPherson JD, Marra MA, Green ED. The CMT2D locus: refined genetic position and construction of a bacterial clone-based physical map. *Genome Res.* 1999;9:568-74
161. Engeholm M, Sekler J, Schöndorf DC, Arora V, Schittenhelm J, Biskup S, et al. A novel mutation in LRSAM1 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease with dominant inheritance. *BMC Neurol* 2014;14:118.
162. England JD, Happel LT, Kline DG, Gamboni F, Thouron CL, Liu ZP, et al. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology.* 1996;47:272–6.
163. Erlich Y, Edvardson S, Hodges E, Zenvirt S, Thekkat P, Shaag A, et al. Exome sequencing and disease-network analysis of a single family implicate a mutation in KIF1A in hereditary spastic paraparesis. *Genome Res.* 2011;21:658–64.
164. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, Almin S, Akçam A (1987) Skin potentials (SP) recorded from extremities and genitalia regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurol Scand* 76:28–36
165. Estacion M, Dib-Hajj SD, Benke PJ, Te Morsche RH, Eastman EM, Macala LJ, et al. Nav1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci.* 2008;28:11079–88.
166. Evgrafov OV, Mersiyanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, Schagina O, Verpoorten N, Van Impe K, Fedotov V, Dadali E, Auer-Grumbach M, Windpassinger C, Wagner K, Mitrovic Z, Hilton-Jones D, Talbot K, Martin JJ, Vasserman N, Tverskaya S, Polyakov A, Liem RK, Gettemans J, Robberecht W, De Jonghe P, Timmerman V. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet.* 2004;36:602-6.
167. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol.* 2012;71:26–39.
168. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn HS, Cheng XY, Han CY, Choi JS, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol.* 2012;71:26–39.
169. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Cheng X, Han C, Ahn HS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:19444–9.

- 170.** Faber CG, Lauria G, Merkies ISJ, Cheng X, Han C, Ahn HS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:19444–9.
- 171.** Fabrizi, G. M., Ferrarini, M., Cavallaro, T., Cabrini, I., Cerini, R., Bertolasi, L., & Rizzuto, N. (2007). Two novel mutations in dynamin-2 cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 69(3), 291–295.
- 172.** Fabry J: Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch f Dermat*. 1898, 43:187-200. 10.1007/BF01986897
- 173.** Falk, RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 2005;112:2047- 2060.
- 174.** Fang J, Huang H, Lei Q, et al. Myasthenia gravis coexisting with HINT1-related motor axonal neuropathy without neuromyotonia: A case report. *BMC Neurol*. 2022;22(1):168.
- 175.** Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:617–28.
- 176.** Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, et al. *SCN9A* mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron*. 2006;52:767–74.
- 177.** Fertleman CR, Ferrie CD, Aicardi J, Bednarek NA, Eeg-Olofsson O, Elmslie FV, et al. Paroxysmal extreme pain disorder (previously familial rectal pain syndrome). *Neurology*. 2007;69:586–95.
- 178.** Fertleman CR, Ferrie CD. What’s in a name-familial rectal pain syndrome becomes paroxysmal extreme pain disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1294–5.
- 179.** Fischer TZ, Gilmore ES, Estacion M, Eastman E, Taylor S, Melanson M, et al. A novel Nav1.7 mutation producing carbamazepine-responsive erythromelalgia. *Ann Neurol*. 2009;65:733–41.
- 180.** Frasquet M, Chumillas MJ, Vílchez JJ, et al. Phenotype and natural history of inherited neuropathies caused by *HSJ1* c.352+1G>A mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(11):1265-1268.
- 181.** Frasquet, M., Rojas-García, R., Argente-Escrig, H., Vázquez-Costa, J. F., Muelas, N., Vílchez, J. J., Sivera, R., Millet, E., Barreiro, M., Díaz-Manera, J., Turon-Sans, J., Cortés-Vicente, E., Querol, L., Ramírez-Jiménez, L., Martínez-Rubio, D., Sánchez-Monteagudo, A., Espinós, C., Sevilla, T., & Lupo, V. (2021). Distal hereditary motor neuropathies: Mutation

spectrum and genotype-phenotype correlation. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, 28(4), 1334–1343.

- 182.** Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 9];86(8):873–8. Available from:
- 183.** Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 873–8.
- 184.** Funalot B, Topilko P, Arroyo MA, Sefiani A, Hedley-Whyte ET, Yoldi ME, Richard L, Touraille E, Laurichesse M, Khalifa E, Chauzeix J, Ouedraogo A, Cros D, Magdelaine C, Sturtz FG, Urtizberea JA, Charnay P, Bragado FG, Vallat JM. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol*. 2012;71:719–23.
- 185.** Gabreels-Festen, A. (2002). Dejerine-Sottas syndrome grown to maturity: Overview of genetic and morphological heterogeneity and follow-up of 25 patients. *Journal of Anatomy*, 200, 341–356.
- 186.** Galanos J et al. (2002) Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 32: 575–584
- 187.** Gemignani F, Brindani F, Vitetta F, Marbini A. Restless legs syndrome and painful neuropathy-retrospective study. A role for nociceptive deafferentation? *Pain Med*. 2009;10:1481–6.
- 188.** Genari AB, Borghetti VHS, Gouveia SP, Bueno KC, dos Santos PL, dos Santos AC, et al. Characterizing the phenotypic manifestations of MFN2 R104W mutation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 428–32.
- 189.** Genschel J, Schmidt HH. Mutations in the LMNA gene encoding lamin A/C. *Hum Mutat*. 2000;16:451-9.
- 190.** Gertz, M. et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *Am J Cardiol.*, 1985, 55, 1645.
- 191.** Goedee, H. S., Brekelmans, G. J., van Asseldonk, J. T., Beekman, R., Mess, W. H., & Visser, L. H. (2013). High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous

- system in polyneuropathy—a review of the literature. *European Journal of Neurology*, 20, 1342–1351.
- 192.** Gomes, I., Nora, D. B., Becker, J., Ehlers, J. A. C., Schwartz, I. V. D., Giugliani, R., Ashton-Prolla, P., & Jardim, L. (2003). Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 214(1–2), 21–25.
- 193.** Gonzalez M, McLaughlin H, Houlden H, Guo M, Liu YT, Hadjivassiliou M, et al. Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1247-9.
- 194.** Gooding, R., Colomer, J., King, R., Angelicheva, D., Marns, L., Parman, Y., Chandler, D., Bertranpetit, J., & Kalaydjieva, L. (2005). A novel Gypsy founder mutation, p.Arg1109X in the CMT4C gene, causes variable peripheral neuropathy phenotypes. *Journal of Medical Genetics*, 42(12), e69.
- 195.** Gospodinova M, Sarafov S, Chamova T, Kirov A, Todorov T, Nakov R, Todorova A, Denchev S, Tournev I. Cardiac involvement, morbidity and mortality in hereditary transthyretin amyloidosis because of p.Glu89Gln mutation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020 Sep;21(9):688-695.
- 196.** Gosselin I, Thiffault I, Tétreault M, Chau V, Dicaire MJ, Loisel L, Emond M, Senderek J, Mathieu J, Dupré N, Vanasse M, Puymirat J, Brais B. Founder SH3TC2 mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:483–92.
- 197.** Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, Leger JM, Vallat JM, Agid Y, Bouche P, Brice A. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology*. 1995;45:2018-23.
- 198.** Gross DW, Rajput AH, Yeung M. Distal hereditary upper limb muscular atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:217-220.
- 199.** Guelly C, Zhu PP, Leonardis L, Papic L, Zidar J, Schabhuttl M, et al. Targeted high-throughput sequencing identifies mutations in atlastin-1 as a cause of hereditary sensory neuropathy type I. *Am J Hum Genet*. 2011;88:99–105.
- 200.** Guergueltcheva V, Tournev I, Bojinova V, Hantke J, Litvinenko I, Ishpekova B, Shmarov A, Petrova J, Jordanova A, Kalaydjieva L (2006) Early clinical and electrophysiologic

features of the two most common autosomal recessive forms of Charcot–Marie–Tooth disease in the Roma (Gypsies). *J Child Neurol* 21(1):20–25

201. Guergueltcheva V., Tournev I., Bojinova V., Hantke J., Litvinenko I., Ishpekova B., Shmarov A., Petrova J., Jordanova A. and Kalaydjieva L. Early Clinical and Electrophysiological Features of the Two Most Common Autosomal Recessive Forms of Charcot-Marie-Tooth Disease in the Roma (Gypsies). *Journal of Child Neurology*. Прието за публикация.
202. Guernsey DL, Jiang H, Bedard K, Evans SC, Ferguson M, Matsuoka M, et al. Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *PLoS Genet* 2010;6:e1001081.
203. Guilbot A, Williams A, Ravise N, Verny C, Brice A, Sherman DL, Brophy PJ, LeGuern E, Delague V, Bareil C, Megarbane A, Claustres M. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet*. 2001;10:415–21.
204. Guzzetta F, Ferriere G, Lyon G. Congenital hypomyelination polyneuropathy. Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *Brain*. 1982;105:395-416.
205. Hahn AF, Ainsworth PJ, Naus CC, Mao J, Bolton CF. Clinical and pathological observations in men lacking the gap junction protein connexin 32. *Muscle Nerve Suppl* 2000; 9: S39–48.
206. Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 230–5.
207. Hakonen JE, Sorrentino V, Avagliano Trezza R, de Wissel MB, van den Berg M, Bleijlevens B, et al. LRSAM1-mediated ubiquitylation is disrupted in axonal Charcot-Marie-Tooth disease 2P. *Hum Mol Genet* 2017;26:2034–41.
208. Hamadouche, T., Poitelon, Y., Genin, E., Chaouch, M., Tazir, M., Kassouri, N., Nouioua, S., Chaouch, A., Boccaccio, I., Benhassine, T., De Sandre-Giovannoli, A., Grid, D., Lévy, N., & Delague, V. (2008). Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot-Marie-Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Annals of Human Genetics*, 72(Pt 5), 590–597.

209. Han C, Dib-Hajj SD, Lin Z, Eastman EM, Tyrrell L, Cao X, et al. Early- and late-onset inherited erythromelalgia: genotype-phenotype correlation. *Brain*. 2009;132:1711–22.
210. Han C, Lampert A, Rush AM, Dib-Haji SD, Wang X, Yang Y, et al. Temperature dependence of erythromelalgia mutation L858F in sodium channel Nav1.7. *Mol Pain*. 2007;3:3.
211. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, Li S, Xu Z, Wang Y, et al. Sporadic onset of erythromelalgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. *Ann Neurol*. 2006;59:553–8.
212. Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, Zerres K, Sperfeld AD. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol*. 2003;60:605-9.
213. Hanemann CO, Muller HW. Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A) neuropathy. *Trends Neurosci*. 1998;21:282-6.
214. Hanemann CO. Hereditary demyelinating neuropathies: from gene to disease. *Neurogenetics*. 2001;3:53-7.
215. Hantke J, Chandler D, King R, Wanders RJA, Angelicheva D, Tournev I, McNamara E, Kwa M, Guergueltcheva V, Kaneva R, Baas F, Kalaydjieva L (2009) A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy—Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet* 17(12):1606–1614
216. Hantke J, Rogers T, French L, et al: Refined mapping of the HMSNR critical gene region – construction of a high-density integrated genetic and physical map. *Neuromusc Disord* 2003;13:729-736.
217. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103:259-280 .
218. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103:259-280.
219. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain*. 1995;118:809-18.
220. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain*. 1995;118:809-18.



- 221.** Harding AE. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JWLP, Podulso JF, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd edn. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993:1051-1064.
- 222.** Harty TP, Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Blackman R, Hisama FM, Rose JB, et al. Nav1.7 mutant A863P in erythromelalgia: effects of altered activation and steady-state inactivation on excitability of nociceptive dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. 2006;26:12566–75.
- 223.** Hasholt L *et al.* (1990) A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *J Med Genet* **27**: 303–306
- 224.** Hayasaka K, Himoro M, Wang Y, Takata M, Minoshima S, Shimizu N, Miura M, Uyemura K, Takada G. Structure and chromosomal localization of the gene encoding the human myelin protein zero (MPZ). *Genomics*. 1993;17:755-8.
- 225.** Hayasaka, K.; Himoro, M.; Sato, W.; Takada, G.; Uyemura, K.; Shimizu, N.; Bird, T. D.; Conneally, P. M.; Chance, P. F. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P(0) gene. *Nature Genet*. 1993;5:31-34.
- 226.** Hayden R, Grossman M. Rectal, ocular, and submaxillary pain; a familial autonomic disorder related to proctalgia fugax: report of a family. *AMA J Dis Child*. 1959;97:479–82.
- 227.** Hellgren, M., Kaiser, C., de Haij, S., Norberg, A. & Höög, J.-O. A hydrogen-bonding network in mammalian sorbitol dehydrogenase stabilizes the tetrameric state and is essential for the catalytic power. *Cell. Mol. Life Sci.* **64**, 3129–3138 (2007).
- 228.** Higuchi, Y., Hashiguchi, A., Yuan, J., Yoshimura, A., Mitsui, J., Ishiura, H., Tanaka, M., Ishihara, S., Tanabe, H., Nozuma, S., Okamoto, Y., Matsuura, E., Ohkubo, R., Inamizu, S., Shiraishi, W., Yamasaki, R., Ohyagi, Y., Kira, J.-I., Oya, Y., ... Takashima, H. (2016). Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot–Marie–Tooth disease type 2: Mutations in MME Cause AR-CMT2. *Annals of Neurology*, *79*(4), 659–672.
- 229.** Hilz MJ, Stemper B, Axelrod FB. Sympathetic skin response differentiates hereditary sensory autonomic neuropathies III and IV. *Neurology*. 1999;52:1652–7.
- 230.** Hirano R, Takashima H, Umehara F, Arimura H, Michizono K, Okamoto Y, Nakagawa M, Boerkoel CF, Lupski JR, Osame M, Arimura K (2004). SET binding factor 2 (SBF2) mutation causes CMT4B with juvenile onset glaucoma. *Neurology* *63*:577–580

- 231.** Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG. *SCN9A* related inherited erythromelalgia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington; 1993.
- 232.** Ho KW, Jerath NU. V144D mutation of *SPTLC1* can present with both painful and painless phenotypes in hereditary sensory and autonomic neuropathies type I. *Case Reports in Genetics*. 2018;2018:1898151.
- 233.** Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, Gerrits MM, Waxman SG, Faber CG, et al. Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin Genet*. 2012;82:351–8.
- 234.** Hoffman HN, Fredrickson DS. Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults. *Am J Med*. 1965;39:582–93.
- 235.** Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. 2007, *FEBS J* 274: 1637-1650.
- 236.** Houlden H, Blake J, Reilly MM. Hereditary sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:569–77.
- 237.** Houlden H, King R, Blake J, Groves M, Love S, Woodward C, et al. Clinical, pathological and genetic characterization of hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 (HSAN I). *Brain*. 2006;129:411–25.
- 238.** Houlden H, Laura M, Ginsberg L, Jungbluth H, Robb SA, Blake J, Robinson S, King RH, Reilly MM. The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to *SH3TC2* mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:264–9. PubMed PMID: 19272779.
- 239.** <https://doi.org/10.24875/BMHIM.21000016www.orpha.net> [Internet]. Paris:INSERM;1999.
- 240.** Hu B, Arpag S, Zuchner S, Li J. A novel missense mutation of *CMT2P* alters transcription machinery: novel *CMT2P* Mutation. *Ann Neurol* 2016;80:834–45.
- 241.** Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel *Nav1.9* in painful neuropathy. *Brain*. 2014;137:1627–42.

- 242.** Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Nav1.9 in painful neuropathy. *Brain*.2014;137:1627–42.
- 243.** Hubert D, Brunswick P, Calvet JH, Dusser D, Fajac I: Abnormal electrochemical skin conductance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:15–20.
- 244.** Hunter M, Bernard R, Freitas E, Boyer A, Morar B, Martins JJ, Tournev I, Jordanova A, Guergelcheva V, Ishpekova B, Kremensky I, Nicholson G, Schlotter B, Lochmüller H, Voit T, Colomer J, Thomas PK, Levy N, Kalaydjieva L (2003) Mutation screening of the N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) in patients with Charcot–Marie–Tooth Disease. *Hum Mutat* 22(2):129–135
- 245.** Hunter M, Bernard R, Freitas E, et al: Mutation screening of the N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mut* 2003;22:129-135.
- 246.** Ikeda Shu-ichi, Nakazato M, Ando Y, Sobue G. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. *Neurology*, 2002,58 (7), 1001-1007.
- 247.** Indo Y, Tsuruta M, Hayashida Y, Karim MA, Ohta K, Kawano T, et al. Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat Genet*. 1996;13:485–8.
- 248.** Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database, [www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm](http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm)
- 249.** Ionasescu V, Ionasescu R, Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Med Genet*. 1996;63:486-91 (abstract)
- 250.** Ionasescu V, Searby C, Sheffield VC, Roklina T, Nishimura D, Ionasescu R. Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Hum Mol Genet*. 1996;5:1373-5.
- 251.** Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C, Neahring R. Dejerine-Sottas disease with de novo dominant point mutation of the PMP22 gene. *Neurology*. 1995;45:1766-7.
- 252.** Irobi J, Dierick I, Jordanova A, et al. Unraveling the genetics of distal hereditary motor neuronopathies. *Neuromolecular Med* 2006;8:131e46.

- 253.** Jackson, K. J., Chen, Q., Chen, J., Aggen, S. H., Kendler, K. S., & Chen, X. (2011). Association of the histidine-triad nucleotide-binding protein-1 (HINT1) gene variants with nicotine dependence. *The Pharmacogenomics Journal*, *11*(4), 251–257.
- 254.** Jerath NU, Shy ME, Grider T, Gutmann L. A case of neuromyotonia and axonal motor neuropathy: A report of a HINT1 mutation in the United States. *Muscle Nerve* 2015; 52: 1110–13.
- 255.** Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:667–78.
- 256.** Jessen KR, Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol* 2016;594:3521–31.
- 257.** Johansson, K. et al. Crystal structure of sorbitol dehydrogenase. *Chem. Biol. Interact.* 130–132, 351–358 (2001).
- 258.** Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, Martin JJ, Butler IJ, Mancias P, Papasozomenos S, Terespolsky D, Potocki L, Brown CW, Shy M, Rita DA, Tournev I, Kremensky I, Lupski JR, Timmerman V (2003) Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 126:590–597
- 259.** Jordanova A, Thomas FP, Guergueltcheva V, Tournev I, Gondim FA, Ishpekova B, De Vriendt E, Jacobs A, Litvinenko I, Ivanova N, Buzhov B, De Jonghe P, Kremensky I, Timmerman V. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1423-30.
- 260.** Jordanova A, Thomas FP, Guergueltcheva V, Tournev I, Gondim FA, Ishpekova B, De Vriendt E, Jacobs A, Litvinenko I, Ivanova N, Buzhov B, De Jonghe P, Kremensky I, Timmerman V. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1423-30
- 261.** Kabzińska D, Drac H, Sherman DL, Kostera-Pruszczyk A, Brophy PJ, Kochanski A, Hausmanowa-Petrusewicz I. Charcot-Marie-Tooth type 4F disease caused by S399fsx410 mutation in the PRX gene. *Neurology.* 2006a;66:745–7.

- 262.** Kakigi R, Shibasaki H, Tanaka K, Ikeda T, Oda K, Endo C, et al. CO2 laser-induced pain-related somatosensory evoked potentials in peripheral neuropathies: correlation between electrophysiological and histopathological findings. *Muscle Nerve*. 1991;14:441–50.
- 263.** Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al: N-myc downstream regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67:47-58.
- 264.** Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, et al: N-myc downstream regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67:47-58.
- 265.** Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, Blechschmidt K, Angelicheva D, Chandler D, Worsley P, Rosenthal A, King RH, Thomas PK (2000) N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 67(1):47–58
- 266.** Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, et al: Gene mapping in Gypsies: novel demyelinating neuropathy on 8q24. *Nature Genet* 1996;14:214-216.
- 267.** Kalaydjieva L, King R, Gresham D, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy Lom. *Acta Myologica* 2001;20:192-202.
- 268.** Kalaydjieva L, Lochmuller H, Tournev I, Baas F, Beres J, Colomer J, Guergueltcheva V, Herrmann R, Karcagi V, King R, Miyata T, Mullner-Eidenbock A, Okuda T, Milic Rasic V, Santos M, Talim B, Vilchez J, Walter M, Urtizberea A, Merlini L. 125th ENMC International Workshop: Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy) Population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2005 Jan;15(1):65-71. Epub 2004 Nov 26.
- 269.** Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies - clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 1998;121:399-408.
- 270.** Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, Petrova J, Hristova A, Ishpekova B, Petkova I, Shmarov A, Stancheva S, Middleton L, Merlini L, Trogu A, Muddle JR, King RH, Thomas PK (1998) Hereditary motor and sensory neuropathy—Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain* 121(3):399–408

- 271.** Kanemaru K, Ogawa G, Mochizuki H, Nakazato M, Shiomi K. A sporadic case of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with left vocal fold palsy due to Mitofusin 2 mutation. *Intern Med* 2019; 58: 2091–3.
- 272.** Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus. *J Neurologi Sci* 2008, 270, 133-140.
- 273.** Kennerson ML, Yiu EM, Chuang DT, et al. A new locus for X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX6) is caused by mutations in the pyruvate dehydrogenase kinase isoenzyme 3 (PDK3) gene. *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1404-1416.
- 274.** Kennerson, M. L.; Zhu, D.; Gardner, R. J. M.; Storey, E.; Merory, J.; Robertson, S. P.; Nicholson, G. A. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy maps to chromosome 19p12-p13.2. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;69: 883-888
- 275.** Kijima K, Numakura C, Shirahata E, Sawaishi Y, Shimohata M, Igarashi S, Tanaka T, Hayasaka K. Periaxin mutation causes early-onset but slow-progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet.* 2004;49:376–9. PubMed PMID: 15197604.
- 276.** Kim, D. H. et al. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2009, 40(3), 363-370.
- 277.** King RHM, Turnev I, Merlini L, et al: Ultrastructural changes in peripheral nerve in hereditary motor and sensory neuropathy - Lom. *Neupathol Applied Neurobiol* 1999;25:306-312.
- 278.** Klein CJ, Botuyan MV, Wu Y, Ward CJ, Nicholson GA, Hammans S, et al. Mutations in DNMT1 cause hereditary sensory neuropathy with dementia and hearing loss. *Nat Genet.* 2011;43: 595–600.
- 279.** Kleopa KA, Abrams CK, Scherer SS. How do mutations in GJB1 cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res.* 2012; 1487:198-205.
- 280.** Koike H, Hashimoto R, Tomita M et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid.* 2011; 18(2): 53-62.
- 281.** Kontogeorgiou, Z., Nikolaou, K., Kartanou, C., Breza, M., Panas, M., Karadima, G., & Koutsis, G. (2019). Mutational screening of the SH3TC2 gene in Greek patients with suspected demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease reveals a varied and unusual phenotypic spectrum. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*, 24(1), 125–130.

- 282.** Kornak U, Mademan I, Schinke M, Voigt M, Krawitz P, Hecht J, et al. Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3. *Brain*. 2014;137: 683–92.
- 283.** Korner PI, Tonkin AM, Uther JB. Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man. *J Appl Physiol*. 1976;40:434–40.
- 284.** Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, Campbell K, Mazzeo L, Herman K, Rimer LA, Frank W, Llewellyn B, Wang Jabs E, Gelber D, Kimonis VE. A unique point mutation in the PMP22 gene is associated with Charcot-Marie-Tooth disease and deafness. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1580-93.
- 285.** Kristen, AV et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm Society*, 2008, 5, 235-240.
- 286.** Lader MH, Montagu JD (1962) The psycho-galvanic reflex: a pharmacological study of the peripheral mechanism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25:126–133
- 287.** Lampert A, Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Waxman SG. Size matters: erythromelalgia mutation S241T in Nav1.7 alters channel gating. *J Biol Chem*. 2006;281:36029–35.
- 288.** Laššuthová P, Brožková DŠ, Kru<sup>o</sup> tová M, et al. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics*. 2015;16(1):43-54.
- 289.** Laššuthová P, Mazanec R, Vondráček P, Sišková D, Haberlová J, Sabová J, Seeman P. High frequency of SH3TC2 mutations in Czech HMSN I patients. *Clin Genet*. 2011;80:334–45.
- 290.** Latour P, Gonnaud PM, Ollagnon E, Chan V, Perelman S, Stojkovic T, Stoll C, Vial C, Ziegler F, Vandenberghe A, Maire I. SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: three novel mutations. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; 11:148–155.
- 291.** Lauria G, Bakkens M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:202–7.
- 292.** Leal A, Huehne K, Bauer F, Sticht H, Berger P, Suter U, Morera B, Del Valle G, Lupski JR, Ekici A, Pasutto F, Ende S, Barrantes R, Berghoff C, Berghoff M, Neundörfer B, Heuss D, Dorn T, Young P, Santolin L, Uhlmann T, Meisterernst M, Sereda MW, Stassart RM, Zu

- Horste GM, Nave K-A, Reis A, Rautenstrauss B (2009) Identification of the variant Ala335Val of MED25 as responsible for CMT2B2: molecular data, functional studies of the SH3 recognition motif and correlation between wild-type MED25 and PMP22 RNA levels in CMT1A animal models. *Neurogenetics* 10:375–376.
- 293.** Leal A, Morera B, Del Valle G, Heuss D, Kayser C, Berghoff M, Villegas R, Hernandez E, Mendez M, Hennies HC, Neundorfer B, Barrantes R, Reis A, Rautenstrauss B. A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet.* 2001;68:269-74.
- 294.** Leal, A., Bogantes-Ledezma, S., Ekici, A. B., Uebe, S., Thiel, C. T., Sticht, H., Berghoff, M., Berghoff, C., Morera, B., Meisterernst, M., & Reis, A. (2018). The polynucleotide kinase 3'-phosphatase gene (PNKP) is involved in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT2B2) previously related to MED25. *Neurogenetics*, 19(4), 215–225.
- 295.** Leal, A.; Berghoff, C.; Berghoff, M.; Del Valle, G.; Contreras, C.; Montoya, O.; Hernandez, E.; Barrantes, R.; Schlotzer-Schrehardt, U.; Neundorfer, B.; Reis, A.; Rautenstrauss, B.; Heuss, D. Charcot-Marie-Tooth disease: a novel tyr145ser mutation in the myelin protein zero (MPZ, PO) gene causes different phenotypes in homozygous and heterozygous carriers within one family. *Neurogenetics* 2003;4:191-197.
- 296.** Lee M, Park CH, Chung HK, Kim HJ, Choi Y, Yoo JH, et al. Cerebral white matter abnormalities in patients with Charcot-MarieTooth disease. *Ann Neurol* 2017; 81: 147–51.
- 297.** Lee MJ, Yu HS, Hsieh ST, Stephenson DA, Lu CJ, Yang CC, et al. Characterization of a familial case with primary erythromelalgia from Taiwan. *J Neurol.* 2007;254:210–4.
- 298.** Lee SM, Chin LS, Li L (2012) Protein misfolding and clearance in demyelinating peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Commun Integr Biol* 5:107–110
- 299.** Lee SM, Olzmann JA, Chin LS, Li L (2011) Mutations associated with Charcot-Marie-Tooth disease cause SIMPLE protein mislocalization and degradation by the proteasome and aggresome-autophagy pathways. *J Cell Sci* 124:3319–3331
- 300.** Lei, L., Zhiqiang, L., Xiaobo, L., Zhengmao, H., Shunxiang, H., Huadong, Z., Beisha, T., & Ruxu, Z. (2022). Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease patients with IGHMBP2 mutations. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 32(7), 564–571.



- 301.** Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Giesselmann S, Baets J, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet.* 2013;45:1399–404.
- 302.** Lefaucheur JP, Wahab A, Plant\_e-Bordeneuve V, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin.* 2015;45:445–455.
- 303.** Lemke G. Unwrapping the genes of myelin. *Neuron.* 1988;1:535-43.
- 304.** Leplat M, editor. Dictionnaire de medecine en 30 volumes 1846; Paris.
- 305.** Levinson SR, Luo S, Henry MA. The role of sodium channels in chronic pain. *Muscle Nerve.* 2012;46:155–65.
- 306.** Li LX, Liu GL, Liu ZJ, et al. Identification and functional characterization of two missense mutations in NDRG1 associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 4D (CMT4D). *Hum Mutat* 2017;38:1569–78).
- 307.** Lima, L., & Coutinho, P. (1980). Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. *Neurology*, 30(3), 319–322.
- 308.** Lin, S., Xu, L.-Q., Xu, G.-R., Guo, L.-L., Lin, B.-J., Chen, W.-J., Wang, N., Lin, Y., & He, J.(2020). Whole exome sequencing reveals a broader variant spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Neurogenetics*, 21(2), 79–86.
- 309.** Lindstad, R. I., Teigen, K. & Skjeldal, L. Inhibition of sorbitol dehydrogenase by nucleosides and nucleotides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **435**, 202–208 (2013).
- 310.** Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1581-4.
- 311.** Liu L, Li X, Zi X, Huang S, Zhan Y, Jiang M, et al. Two novel MPZ mutations in Chinese CMT patients: Liu et al. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(3):256–60.
- 312.** Low SA, Robbins W, Tawfik VL. Complex management of a patient with refractory primary erythromelalgia lacking a SCN9A mutation. *J Pain Res.* 2017;10:973–7.
- 313.** Luigetti, M., Bisogni, G., Romano, A., Di Paolantonio, A., Barbato, F., Primicerio, G., Rossini, P. M., Servidei, S., & Sabatelli, M. (2018). Sudoscan in the evaluation and follow-up of patients and carriers with TTR mutations: experience from an Italian Centre. *Amyloid:*

*The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 25(4), 242–246.

314. Luigetti M, Fabrizi GM, Bisogni G, Romano A, Taioli F, Ferrarini M, et al. Charcot-Marie-Tooth type 2 and distal hereditary motor neuropathy: clinical, neurophysiological and genetic findings from a single-centre experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 144: 67–71.
315. Maayan C, Kaplan E, Shachar S, Peleg O, Godfrey S. Incidence of familial dysautonomia in Israel 1977–1981. *Clin Genet*. 1987;32:106–8.
316. MacDermot KD et al. (2001) Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 38: 769–775
317. MacDermot KD et al. (2001) Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis* 24 (Suppl 2): S13–S14
318. Macefield VG, Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod FB, Kaufmann H. Cardiac-locked bursts of muscle sympathetic nerve activity are absent in familial dysautonomia. *J Physiol*. 2013;591:689–700.
319. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2118–27.
320. Magri S, F. R. Danti, F. Balistreri et al., “Expanding the phenotypic spectrum of TRIM2-associated Charcot-MarieTooth disease,” *Journal of the Peripheral Nervous System*, vol. 25, no. 4, pp. 429–432, 2020.
321. Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: results of an international survey. *Neurology*. 2018;90:e870–6.
322. Malandrini A, Ceuterick C, Villanov M, Gambelli S, Berti G, Rossi A, Guazzi GC. Ultrastructural findings in the peripheral nerve in a family with the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 2001;33:59-63.
323. Mantyh WG, Dyck PJB, Dyck PJ, Engelstad JK, Litchy WJ, Sandroni P, et al. Epidermal nerve fiber quantification in patients with erythromelalgia. *JAMA Dermatol*. 2017;153:162–7.
324. Marchesi C, Milani M, Morbin M, Cesani M, Lauria G, Scaioli V, Piccolo G, Fabrizi GM, Cavallaro T, Taroni F, Pareyson D. Four novel cases of periaxin-related neuropathy and review of the literature. *Neurology*. 2010;75:1830–8.

- 325.** Marzo MG, Griswold JM, Ruff KM, Buchmeier RE, Fees CP, Markus SM. Molecular basis for dyneinopathies reveals insight into dynein regulation and dysfunction. *Elife*. (2019) 8:47246.
- 326.** Mastaglia FL, Nowak KJ, Stell R, Phillips BA, Edmondston JE, Dorosz SM, Wilton SD, Hallmayer J, Kakulas BA, Laing NG. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:174-9.
- 327.** Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia A et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: un update and some new proposals for classification. *J Med Genet*. 2015;52:681–690.
- 328.** Maurer MS, Hanna M, Grogan M et al. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*, 2016,68(2), 161-72.
- 329.** Mayaudon H, Miloche PO, Bauduceau B: A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:450–454.
- 330.** Mehta A et al. (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 34: 236–242
- 331.** Mehta, P., Küspert, M., Bale, T., Brownstein, C. A., Towne, M. C., De Girolami, U., Shi, J., Beggs, A. H., Darras, B. T., Wegner, M., Piao, X., & Agrawal, P. B. (2017b). Нова мутация в CNTNAP1 води до вродена хипомиелинизираща невропатия: CNTNAP1 in Невропатия. *Мускули и нерви*, 55 (5), 761–765.
- 332.** Mehta, P., Küspert, M., Bale, T., Brownstein, C. A., Towne, M. C., De Girolami, U., Shi, J., Beggs, A. H., Darras, B. T., Wegner, M., Piao, X., & Agrawal, P. B. (2017). Novel mutation in CNTNAP1 results in congenital hypomyelinating neuropathy: CNTNAP1 in Neuropathy. *Muscle & Nerve*, 55(5), 761–765.
- 333.** Meng L, Fu J, Lv H, Zhang W, Wang Z, Yuan Y. Novel mutations in HINT1 gene cause autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in two cases of sensorimotor neuropathy and one case of motor neuropathy. *Neuromuscul Disord NMD*. 2018;28(8):646-651. doi:10.1016/j.nmd.2018.05.003
- 334.** Meng, L., Fu, J., Lv, H., Zhang, W., Wang, Z., & Yuan, Y. (2018). Novel mutations in HINT1 gene cause autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in two

cases of sensorimotor neuropathy and one case of motor neuropathy. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 28(8), 646–651.

- 335.** Merlini L, Villanova M, Sabatelli P, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in an Italian Gypsy family. *Neuromuscul Disord* 1998;8:182-5.
- 336.** Merlini L, Villanova M, Sabatelli P, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy Lom type in an Italian Gypsy family. *Neuromuscul Disord* 1998;8:182-5.
- 337.** Merlini L, Kaplan JC, Navarro C, Barois A, Bonneau D, Brasa J, Echenne B, Gallano P, Jarre L, Jeanpierre M, Kalaydjieva L, Leturcq F, Levi-Gomes A, Toutain A, Tournev I, Urtizberea A, Vallat JM, Voit T, Warter JM (2000) Homogeneous phenotype of the gypsy limb-girdle MD with the gamma-sarcoglycan C283Y mutation. *Neurology* 54(5):1075–1079
- 338.** Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, Petrin AN, Evgrafov OV. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67:37-46.
- 339.** Michiels JJ, te Morsche RHM, Jansen JBMJ, Drenth JPH. Autosomal dominant erythromalgia associated with a novel mutation in the voltage-gated sodium channel alpha subunit Nav1.7. *Arch Neurol.* 2005;62:1587–90.
- 340.** Minde J, Svensson O, Holmberg M, Solders G, Toolanen G. Orthopedic aspects of familial insensitivity to pain due to a novel nerve growth factor beta mutation. *Acta Orthop.* 2006;77:198–202.
- 341.** Minde J, Toolanen G, Andersson T, Nennesmo I, Remahl IN, Svensson O, et al. Familial insensitivity to pain (HSAN V) and a mutation in the NGFβ gene. A neurophysiological and pathological study. *Muscle Nerve.* 2004;30:752–60.
- 342.** Misu K, Yoshihara T, Shikama Y, Awaki E, Yamamoto M, Hattori N, Hirayama M, Takegami T, Nakashima K, Sobue G. An axonal form of Charcot-Marie-Tooth disease showing distinctive features in association with mutations in the peripheral myelin protein zero gene (Thr124Met or Asp75Val). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 ;69:806-11.
- 343.** Møller, A. T., & Jensen, T. S. (2007). Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 3(2), 95–106.
- 344.** Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R,

- Kucinskas V, Kalaydjieva L. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet.* 2004;75:596-609.
- 345.** Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guerguelcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinskas V, Kalaydjieva L. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet.* 2004 Oct;75(4):596-609. Epub 2004 Aug 20.
- 346.** Morel, V., Campana-Salort, E., Boyer, A., Esselin, F., Walther-Louvier, U., Querin, G., Latour, P., Lia, A.-S., Magdelaine, C., Beze-Beyrie, P., Behin, A., Delague, V., Levy, N., Stojkovic, T., Attarian, S., & Bonello-Palot, N. (2022). HINT1 neuropathy: Expanding the genotype and phenotype spectrum. *Clinical Genetics, 102*(5), 379–390.
- 347.** Murphy SM, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu YT, Davidson GL, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 706–10.
- 348.** Nagamatsu M, Jenkins RB, Schaid DJ, Klein DM, Dyck PJ. Hereditary motor and sensory neuropathy type 2C is genetically distinct from types 2B and 2D. *Arch Neurol.* 2000;57:669-72.
- 349.** Nakanishi H, Takai Y (2008) Frabin and other related Cdc42-specific guanine nucleotide exchange factors couple the actin cytoskeleton with the plasma membrane. *J Cell Mol Med* 12:1169–1176
- 350.** Nakhro K, Park JM, Hong YB, Park JH, Nam SH, Yoon BR, Yoo JH, Koo H, Jung SC, Kim HL, Kim JY, Choi KG, Choi BO, Chung KW. SET binding factor 1 (SBF1) mutation causes Charcot-Marie-Tooth disease type 4B3. *Neurology.* 2013;81:165–73.
- 351.** Nelaton M, editor. Affection singuliere des os du pied. *Gazette des Hopitaux Civils et Militaires* 1852; Paris
- 352.** Nelaton M. Affection singuliere des os du pied. *Gaz Hop Civ Milit* 1852;4:13–12.
- 353.** Nelis E, Berciano J, Verpoorten N, Coen K, Dierick I, Van Gerwen V, Combarros O, De Jonghe P, Timmerman V. Autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2G) maps to chromosome 12q12-q13.3. *J Med Genet.* 2004;41:193-7.
- 354.** Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PY, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, Van Gerwen V, Cuesta A, Pedrola L, Palau F, Gabreels-Festen AA, Verellen C, Tan E, Demirci M, Van

- Broeckhoven C, De Jonghe P, Topaloglu H, Timmerman V. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology*. 2002;59:1865-72.
- 355.** Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PY, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, Van Gerwen V, Cuesta A, Pedrola L, Palau F, Gabreels-Festen AA, Verellen C, Tan E, Demirci M, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Topaloglu H, Timmerman V. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology*. 2002;59:1865-72.
- 356.** Nelis E, Erdem S, Van Den Bergh PY, Belpaire-Dethiou MC, Ceuterick C, Van Gerwen V, Cuesta A, Pedrola L, Palau F, Gabreels-Festen AA, Verellen C, Tan E, Demirci M, Van Broeckhoven C, De Jonghe P, Topaloglu H, Timmerman V. Mutations in GDAP1: autosomal recessive CMT with demyelination and axonopathy. *Neurology*. 2002;59:1865-72.
- 357.** Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Van Broeckhoven C, Rautenstrauss B. Molecular genetics and biology of inherited peripheral neuropathies: a fast-moving field. *Neurogenetics*. 1999;2:137-48.
- 358.** Nicholson G, Corbett A: Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:43-6.
- 359.** Nicholson G, Lenk GM, Reddel SW, Grant AE, Towne CF, Ferguson CJ, Simpson E, Scheuerle A, Yasick M, Hoffman S, Blouin R, Brandt C, Coppola G, Biesecker LG, Batish SD, Meisler MH (2011) Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: a severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P(2) phosphatase FIG4. *Brain* 134:1959–1971.
- 360.** Nicholson G, Nash J: Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993;43:2558-2564.
- 361.** Nicholson G, Nash J: Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993;43:2558-2564.
- 362.** Nicholson GA, Dawkins JL, Blair IP, Kennerson ML, Gordon MJ, Cherryson AK, et al. The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.1-q22.3. *Nat Genet*. 1996;13:101–4
- 363.** Nicolaou P, Cianchetti C, Minaidou A, Marrosu G, ZambaPapanicolaou E, Middleton L, et al. A novel LRSAM1 mutation is associated with autosomal dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet* 2013;21:190–4.

- 364.** Noack R, Frede S, Albrecht P, Henke N, Pfeiffer A, Knoll K, Dehmel T, Meyer Zu Horste G, Stettner M, Kieseier BC, Summer H, Golz S, Kochanski A, Wiedau-Pazos M, Arnold S, Lewerenz J, Methner A (2012). Charcot-Marie-Tooth disease CMT4A: GDAP1 increases cellular glutathione and the mitochondrial membrane potential. *Hum Mol Genet* 21:150–162.
- 365.** Nolano M, Biasiotta A, Lombardi R, Provitera V, Stancanelli A, Caporaso G, et al. Epidermal innervations morphometry by immunofluorescence and bright-field microscopy. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20:387–91.
- 366.** Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Familial dysautonomia (Riley-Day syndrome): when baroreceptor feedback fails. *Auton Neurosci.* 2012;172:26–30. Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Axelrod F, Kaufmann H. Hyperdopaminergic crises in familial dysautonomia: a randomized trial of carbidopa. *Neurology.* 2013;80:1611–7.
- 367.** Nouioua S, Hamadouche T, Funalot B, Bernard R, Bellatache N, Boudierba R, Grid D, Assami S, Benhassine T, Levy N, Vallat JM, Tazir M. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord.* 2011;21:543–50.
- 368.** Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology.* 2001;56:861–8.
- 369.** Okamoto Y, Goksungur MT, Pehlivan D, et al. Exonic duplication CNV of NDRG1 associated with autosomal-recessive HMSN-Lom/CMT4D. *Genet Med* 2014;16:386–94.
- 370.** Okuda T, Higashi Y, Kokame K, et al: Ndr1-deficient mice exhibit progressive demyelinating disorder of peripheral nerves. *Mol Cell Biol* 2004;24:3949-3956.
- 371.** Ota M, Ellefson RD, Lambert EH, Dyck PJ. Hereditary sensory neuropathy, type II. Clinical, electrophysiologic, histologic, and biochemical studies of a Quebec kinship. *Arch Neurol.* 1973;29: 23–37.
- 372.** Othmane KB, Johnson E, Menold M, Lennon-Graham F, Ben Hamida M, Hasegawa O, Rogala A, Ohnishi A, Pericak-Vance M, Hentati F, Vance JM. Identification of a new locus for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with focally folded myelin on chromosome 11p15. *Genomics.* 1999;62:344–9.

- 373.** Ouvrier RA, McLeod JG, Conchin TE. The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy. A study of hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease (HMSN type I) and Dejerine-Sottas disease (HMSN type III) in childhood. *Brain*. 1987;110:121-48.
- 374.** Ouvrier, R. A., McLeod, J. G., & Conchin, T. E. (1987). The hypertrophic forms of hereditary motor and sensory neuropathy. A study of hypertrophic Charcot-Marie-Tooth disease (HMSN type I) and Dejerine-Sottas disease (HMSN type III) in childhood. *Brain*, 110(Pt 1), 121–148.
- 375.** Parman Y, Plante-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Eraksoy M, Said G. Recessive inheritance of a new point mutation of the PMP22 gene in Dejerine-Sottas disease. *Ann Neurol*. 1999;45:518-22.
- 376.** Peddareddygari LR, Oberoi K, Vellore JR, Grewal RP. Factors affecting phenotype variability in a family with CMT2B: gender and LRSAM1 genotype. *Case Rep Neurol* 2016;8:120–6.
- 377.** Peeters K, Palaima P, Pelayo-Negro AL, García A, Gallardo E, GarcíaBarredo R, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2G redefined by a novel mutation in LRSAM1. *Ann Neurol* 2016;80:823–33.
- 378.** Peeters, K., Chamova, T., Tournev, I., & Jordanova, A. (2016). Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(4), aww301.
- 379.** Pehlivan D., Z. Coban Akdemir, E. Karaca et al., “Exome sequencing reveals homozygous TRIM2 mutation in a patient with early onset CMT and bilateral vocal cord paralysis,” *Human Genetics*, vol. 134, no. 6, pp. 671–673, 2015
- 380.** Per H, Canpolat M, Bayram AK, Ulgen E, Baran B, Kardas F, et al. Clinical, electrodiagnostic, and genetic features of Tangier disease in an adolescent girl with presentation of peripheral neuropathy. *Neuropediatrics*. 2015;46:420–3.
- 381.** Peretti A, Perie M, Vincent D, Bouhour F, Dieterich K, Mallaret M, et al. LRSAM1 variants and founder effect in French families with ataxic form of Charcot-Marie-Tooth type 2. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1406–18.
- 382.** Pestronk A. Neuromuscular Disease Center. St. Louis, MO: Washington University. <https://neuromuscular.wustl.edu/index.html>.
- 383.** Pfister KK, Shah PR, Hummerich H, Russ A, Cotton J, Annuar AA, et al. Genetic analysis of the cytoplasmic dynein subunit families. *PLoS Genet*. (2006) 2:e1.



- 384.** Piscosquito, G., Magri, S., Saveri, P., Milani, M., Ciano, C., Farina, L., Taroni, F., & Pareyson, D. (2017). A novel NDRG1 mutation in a non-Romani patient with CMT4D/HMSN-I form. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*, 22(1), 47–50.
- Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et
- 385.** al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007;69:693-698. <http://www.neurology.org/cgi/content/full/69/7/693>.
- 386.** Previtali SC, Zhao E, Lazarevic D, et al. Expanding the spectrum of genes responsible for hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(10):1171-1179.
- 387.** Protocole National de Diagnostic et de soins. [Neuropathies héréditaires sensitivomotrices de Charcot-Marie-Tooth]. PNDS. 2020:31. Available from: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/pnds-cmt-sa-v2-converti.pdf>
- 388.** Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003;33:455e6.
- 389.** Puntoni M, Sbrana F, Bigazzi F, Sampietro T. Tangier disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:303–11.
- 390.** Quattrone A, Gambardella A, Bono F, Aguglia U, Bolino A, Bruni AC, Montesi MP, Oliveri RL, Sabatelli M, Tamburrini O, Valentino P, Van Broeckhoven C, Zappia M. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths: clinical, electrophysiologic, and genetic aspects of a large family. *Neurology*. 1996;46:1318–24.
- 391.** Rauchenzauner M, Fruhwirth M, Hecht M, Kofler M, Witsch-Baumgartner M, Fauth C. A Novel variant in the HINT1 gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. *Neuropediatrics* 2016; 47: 119–22.
- 392.** Reilly MM, Murphy SM, Laurá M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(1):1-14. *Rev Med (Paris)* 1886; 6: 97–138.
- 393.** Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare Disease Terminology and Definitions – A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health* 2015,18, 906-914.

- 394.** Riley CM, Day RL, et al. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation; report of five cases. *Pediatrics*. 1949;3: 468–78.
- 395.** Rodríguez-Muñoz, M., Cortés-Montero, E., Onetti, Y., Sánchez-Blázquez, P., & Garzón-Niño, J. (2021). The  $\sigma_1$  Receptor and the HINT1 Protein Control  $\alpha_2\delta_1$  Binding to GlutamateNMDA Receptors: Implications in Neuropathic Pain. *Biomolecules*, *11*(11), 1681.
- 396.** Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, et al: A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am J Hum Genet* 2000;67:664-671.
- 397.** Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231–43.
- 398.** Rossi, A.; Paradiso, C.; Cioni, R.; Rizzuto, N.; Guazzi, G. Charcot-Marie-Tooth disease: study of a large kinship with an intermediate form. *J. Neurol.* 1985;232:91-98.
- 399.** Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L, Reilly MM. The distal hereditary motor neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):6-14.
- 400.** Rossor AM, Tomaselli PJ, Reilly MM. Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):537-548.
- 401.** Rossor, A.M.; Tomaselli, P.J.; Reilly, M.M. Recent advances in the genetic neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* **2016**, *29*, 537–548.
- 402.** Rozear MP, Pericak-Vance MA, Fischbeck K, Stajich JM, Gaskell PC Jr, Krendel DA, Graham DG, Dawson DV, Roses AD. Hereditary motor and sensory neuropathy, X-linked: a half century follow-up. *Neurology*. 1987;37:1460-5.
- 403.** Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:8245–50.
- 404.** Safka Brozkova D, Lassuthova P, Neupauerova J, Krutova M, Haberlova J, Stejskal D, Seeman P. Czech family confirms the link between FBLN5 and Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy. *Brain : a journal of neurology*. 2013; 136:e232.
- 405.** Sahuc, P., Chiche, L., Dussol, B., Pouget, J., & Franques, J. (2016). Sudoscan as a noninvasive tool to assess sudomotor dysfunction in patients with Fabry disease: results from a case-control study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *12*, 135–138.

- 406.** Salvatierra J, Diaz-Bustamante M, Meixiong J, Tierney E, Dong X, Bosmans F. A disease mutation reveals a role for NaV1.9 in acute itch. *J Clin Invest.* 2018;128:5434–47. The authors studied the role of NaV1.9 in itching by using a NaV1.9<sup>-/-</sup> and NaV1.9L799P/WT mouse models. In the latter, pruritogens altered action potential parameters. NaV1.9<sup>-/-</sup> mice exhibited reduction in scratching behavior in response to pruritogens, whereas NaV1.9L799P/WT mice had increased spontaneous scratching.
- 407.** Sambuughin N, de Bantel A, McWilliams S, Sivakumar K. Deafness and CMT disease associated with a novel four amino acid deletion in the PMP22 gene. *Neurology.* 2003;60:506-8.
- 408.** Sambuughin N, Sivakumar K, Selenge B, Lee HS, Friedlich D, Baasanjav D, Dalakas MC, Goldfarb LG. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. *J Neurol Sci.* 1998;161:23-8.
- 409.** Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol.* 2011; 69:22–33.
- 410.** Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69: 22–33
- 411.** Saraiva, MJ, Birken SP, Costa P. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest.*, 1984;74(1):104-19.
- 412.** Saraiva, MJ, Birken SP, Costa P. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest.*, 1984;74(1):104-19.
- 413.** Sato K, Kubo S, Fujii H, et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy of transient cerebral white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci.* 2012;316(1-2):178-180.
- 414.** Scherer SS, Deschenes SM, Xu YT, et al. Connexin32 is a myelinrelated protein in the PNS and CNS. *J Neurosci.* 1995;15(12): 8281-8294.
- 415.** Scherer SS, Kleopa KA. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17 Suppl 3(s3):9–13. Available from:

- 416.** Seeman P, Mazanec R, Huehne K, SuEslíkova P, Keller O, Rautenstrauss B. Hearing loss as the first feature of late-onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology*. 2004;63:733-5.
- 417.** Seeman P, Mazanec R, Huehne K, SuEslíkova P, Keller O, Rautenstrauss B. Hearing loss as the first feature of late-onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology*. 2004;63:733-5.
- 418.** Senderek J, Hermanns B, Lehmann U, Bergmann C, Marx G, Kabus C, Timmerman V, Stoltenburg-Didinger G, Schroder JM. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2 and P0 point mutations: two novel amino acid substitutions (Asp61Gly; Tyr119Cys) and a possible "hotspot" on Thr124Met. *Brain Pathol*. 2000;10:235-48.
- 419.** Senderek J, Hermanns B, Lehmann U, Bergmann C, Marx G, Kabus C, Timmerman V, Stoltenburg-Didinger G, Schroder JM. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2 and P0 point mutations: two novel amino acid substitutions (Asp61Gly; Tyr119Cys) and a possible "hotspot" on Thr124Met. *Brain Pathol*. 2000;10:235-48.
- 420.** Sereda MW, Nave K-A. Animal models of Charcot-MarieTooth disease type 1A. *NeuroMol Med* 2006;8:205–15.
- 421.** Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, Mayordomo F, Pedrola L, Palau F, Vilchez JJ. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the GDAP1 gene. *Brain*. 2003;126:2023-33.
- 422.** Sevilla T, Martínez-Rubio D, Márquez C, Paradas C, Colomer J, Jaijo T, Millán JM, Palau F, Espinós C (2013) Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet* 83(6):565–570
- 423.** Shahani, B.T., Halperin, J.J., Boulu, P., Cohen, J., 1984. Sympathetic skin response—a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 47, 536–542.
- 424.** Shchagina OA, Milovidova TB, Murtazina AF, et al. HINT1 gene pathogenic variants: the most common cause of recessive hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patients. *Mol Biol Rep*. 2020;47(2):1331-1337.

- 425.** Shchagina, O. A., Milovidova, T. B., Murtazina, A. F., Rudenskaya, G. E., Nikitin, S. S., Dadali, E. L., & Polyakov, A. V. (2020). HINT1 gene pathogenic variants: The most common cause of recessive hereditary motor and sensory neuropathies in Russian patients. *Molecular Biology Reports*, *47*(2), 1331–1337.
- 426.** Shekarabi M, Girard N, Riviere JB, Dion P, Houle M, Toulouse A, et al. Mutations in the nervous system—specific HSN2 exon of WNK1 cause hereditary sensory neuropathy type II. *J Clin Invest*. 2008;118:2496–505.
- 427.** Shy ME, Siskind C, Swan ER, Krajewski KM, Doherty T, Fuerst DR, Ainsworth PJ, Lewis RA, Scherer SS, Hahn A. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology*. 2007; 68:849–855.
- 428.** Sivera, R., Frasquet, M., Lupo, V., García-Sobrino, T., Blanco-Arias, P., Pardo, J., Fernández-Torrón, R., de Munain, A. L., Márquez-Infante, C., Villarreal, L., Carbonell, P., Rojas-García, R., Segovia, S., Illa, I., Frongia, A. L., Nascimento, A., Ortez, C., García-Romero, M. D. M., Pascual, S. I., Sevilla, T. (2017). Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAP1 mutations in Spain. *Scientific Reports*, *7*(1), 6677.
- 429.** Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Gill SP, Leyne M, Mull J, Cuajungco MP, et al. Tissue-specific expression of a splicing mutation in the IKBKAP gene causes familial dysautonomia. *Am J Hum Genet*. 2001;68:598–605.
- 430.** Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet* 1995;60:512-521.
- 431.** Spring PJ, Kok C, Nicholson GA, Ing AJ, Spies JM, Bassett ML, et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastro-oesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24. *Brain*. 2005;128: 2797–810.
- 432.** Starr A, Michalewski HJ, Zeng FG, Fujikawa-Brooks S, Linthicum F, Kim CS, Winnier D, Keats B. Pathology and physiology of auditory neuropathy with a novel mutation in the MPZ gene (Tyr145->Ser). *Brain*. 2003;126:1604-19.
- 433.** Stendel C, Roos A, Deconinck T, Pereira J, Castagner F, Niemann A, Kirschner J, Korinthenberg R, Ketelsen UP, Battaloglu E, Parman Y, Nicholson G, Ouvrier R, Seeger J, De Jonghe P, Weis J, Kruttgen A, Rudnik-Schoneborn S, Bergmann C, Suter U, Zerres K,

- Timmerman V, Relvas JB, Senderek J (2007) Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 81:158–164.
- 434.** Stojkovic T, Latour P, Vandenberghe A, Hurtevent JF, Vermersch P. Sensorineural deafness in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutation (R142Q). *Neurology*. 1999;52:1010-4.
- 435.** Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, Lipe HP, Scherer SS, Bird TD, Chance PF. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology*. 2003;60:22-6.
- 436.** Suter MR. What are the treatment options for paroxysmal extreme pain disorder? *Pain Manag*. 2015;5:229–32.
- 437.** Suter U, Snipes GJ, Schoener-Scott R, Welcher AA, Pareek S, Lupski JR, Murphy RA, Shooter EM, Patel PI. Regulation of tissue-specific expression of alternative peripheral myelin protein-22 (PMP22) gene transcripts by two promoters. *J Biol Chem*. 1994;269:25795-808.
- 438.** Szabó A, Siska E, Molnár MJ (2007) Hereditary motor and sensory Lomneuropathy—first Hungarian case report. *Ideggyogy Sz* 60(1–2):51–55
- 439.** Takashima H, Boerkoel CF, De Jonghe P, Ceuterick C, Martin JJ, Voit T, Schroder JM, Williams A, Brophy PJ, Timmerman V, Lupski JR. Periaxin mutations cause a broad spectrum of demyelinating neuropathies. *Ann Neurol*. 2002;51:709–15.
- 440.** Tanaka BS, Nguyen PT, Zhou EY, Yang Y, Yarov-Yarovoy V, Dib-Haji SD, et al. Gain-of-function mutation of a voltage-gated sodium channel Nav1.7 associated with peripheral pain and impaired limb development. *J Biol Chem*. 2017;292:9262–72.
- 441.** Tang BS, Luo W, Xia K, Xiao JF, Jiang H, Shen L, Tang JG, Zhao GH, Cai F, Pan Q, Dai HP, Yang QD, Xia JH, Evgrafov OV. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet*. 2004;114:527-33.
- 442.** Tantau A, Avram I, Cozma A, Sampelean D. Cardiac amyloidosis with gastrointestinal involvement: a case report. *Medical Ultrasonography*. Mar 2015; 17(1):123-5.
- 443.** Taylor R, Simon E, Marks H, et al. The CNS phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: more than a peripheral problem. *Neurology*. 2003;61(11):1475-1478.

- 444.** Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat J-M. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 21];18(2):113–29.
- 445.** Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fiber neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16:934–44.
- 446.** Tétreault M, Gonzalez M, Dicaire MJ, Allard P, Gehring K, Leblanc D, Leclerc N, Schondorf R, Mathieu J, Zuchner S, Brais B. Adult-onset painful axonal polyneuropathy caused by a dominant NAGLU mutation. *Brain*. 2015;138:1477–83.
- 447.** Thaisetthawatkul P, Fernandes JA, Herrmann DN. Autonomic evaluation is independent of somatic evaluation for small fiber neuropathy. *J Neurol Sci*. 2014;344:51–4.
- 448.** Thomas PK, Calne DB, Stewart G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy). *Ann Hum Genet*. 1974;38:111-53.
- 449.** Thomas PK, Kalaydjieva L, Youl B, et al: Hereditary motor and sensory neuropathy-Russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol* 2001;50:452-45
- 450.** Thomas PK, King RH, Small JR, Robertson AM. The pathology of charcot-marie-tooth disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1996;22:269-84.
- 451.** Timmerman V, Clowes VE, Reid E. Overlapping molecular pathological themes link Charcot-Marie-Tooth neuropathies and hereditary spastic paraplegias. *Exp Neurol*. 2013;246:14-25.
- 452.** Timmerman V, De Jonghe P, Ceuterick C, De Vriendt E, Lofgren A, Nelis E, Warner LE, Lupski JR, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Novel missense mutation in the early growth response 2 gene associated with Dejerine-Sottas syndrome phenotype. *Neurology*. 1999;52:1827-32.
- 453.** Timmerman V, De Jonghe P, Spoelders P, Simokovic S, Lofgren A, Nelis E, Vance J, Martin J-J, Van Broeckhoven C: Linkage and mutation analysis of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2 families with chromosomes 1p35-p36 and Xq13. *Neurology* 1996;46:1311-1318.
- 454.** Timmerman V, Strickland AV, Zuchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease within the frame of the human genome project success. *Genes (Basel)* 2014;5:13–32.

- 455.** Tomaselli PJ, Kapoor M, Cortese A, Polke JM, Rossor AM, Reilly MM. Severe cognitive impairment in a patient with CMT2A. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23: 147–8.
- 456.** Tooth HH: *The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy*. London, H.K. Lewis,
- 457.** Tournev I., L. Kalaydjieva, B.Youl, B. Ishpekova, V. Guerguelcheva, O. Kamenov, M. Katarova, Z. Kamenov, M. Raicheva-Terzieva, R.H.M. King, K. Romanski, R. Petkov, A. Schmarov, G.Dimitrova, N.Popova, M.Uzunova, S.Milanov, J. Petrova, I.Petkov, G.Kolarov, L.Aneva, O.Radeva & P.K.Thomas. The Congenital Cataracts Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel complex genetic disease in Balkan Gypsies. *Annals of Neurology*, 1999 Jun; 45 (6): 742-750.
- 458.** Tournev I., P.K. Thomas, R. Gooding, D. Angelicheva, R. King, B. Youl, V. Guerguelcheva, B. Ishpekova, K. Blechsmidt, K. Swoboda, R. Petkov, M. Molnar, Z. Kamenov, E. Siska, N. Taneva, P. Borisova, C. Lupu, M. Raycheva, N. Trifonova, A. Popova, A. Corches, I. Litvinenko, M. Katarova, B. Tzankov, G. Popa, P.A. Akkari, A. Rosenthal and L. Kalaydjieva. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome - clinical, neuropathological and genetic investigations. *Acta Myologica*, vol.XX, N.3, 2001.
- 459.** Tseng M.-T., Pan C.-L., Hsieh S.-T. , *Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration*.2019, бр.1 стр.6.
- 460.** Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2013 Sep; 20(3):156-63,
- 461.** Tufano M, Cappuccio G, Terrone G, Manganelli F, Pisciotta C, Geroldi A, et al. Early onset Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A and severe developmental delay: expanding the clinical phenotype of MFN2- related neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20: 415–8.
- 462.** Üçeyler N, Vollert J, Broll B, Riediger N, Langjahr M, Saffer N, et al. Sensory profiles and skin innervations of patients with painful and painless neuropathies. *Pain*. 2018;159:1867–76.
- 463.** Van Genderen PJ, Michiels JJ, Drenth JP. Hereditary erythromelgia and acquired erythromelgia. *Am J Med Genet*. 1993;45:530–2.
- 464.** Varon R, Gooding R, Steglich C, Marns L, Tang H, Angelicheva D, Yong KK, Ambrugger P, Reinhold A, Morar B, Baas F, Kwa M, Tournev I, Guerguelcheva V,



- Kremensky I, Lochmüller H, Müllner-Eidenböck A, Merlini L, Neumann L, Bürger J, Walter M, Swoboda K, Thomas PK, von Moers A, Risch N, Kalaydjieva L. Partial deficiency of the C-terminal domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nature Genet* 2003, 35:185-189.
- 465.** Veilleux M, Salvi F, Plasmati R, Celesia GG (1990) Factors affecting sympathetic skin responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75 (suppl):S157–158.
- 466.** Verhoeven K, Claeys KG, Zuchner S, Schroeder JM, Weis J, Ceuterick C, et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006; 129: 2093–102.
- 467.** Verhoeven K, Timmerman V, Mauko B, Pieber TR, De Jonghe P, Auer-Grumbach M. Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2006;19:474–80.
- 468.** Verhoeven, K.; Villanova, M.; Rossi, A.; Malandrini, A.; De Jonghe, P.; Timmerman, V. Localization of the gene for the intermediate form of Charcot-Marie-Tooth to chromosome 10q24.1-q25.1. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;69:889-894.
- 469.** Villanova, M.; Timmerman, V.; De Jonghe, P.; Malandrini, A.; Rizzuto, N.; Van Broeckhoven, C.; Guazzi, G. G.; Rossi, A. Charcot-Marie-Tooth disease: an intermediate form. *Neuromusc. Disord.* 1998;8:392-393.
- 470.** Wakil SM, Monies D, Hagos S, Al-Ajlan F, Finsterer J, Al Qahtani A, et al. Exome sequencing: mutilating sensory neuropathy with spastic paraplegia due to a mutation in FAM134B gene. *Case Reports in Genetics.* 2018;2018:9468049.
- 471.** Wang Y, Yin F. A review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Child Neurol.* 2016;31(6):761–72.
- 472.** Warner LE, Hilz MJ, Appel SH, Killian JM, Kolodry EH, Karpati G, Carpenter S, Watters GV, Wheeler C, Witt D, Bodell A, Nelis E, Van Broeckhoven C, Lupski JR. Clinical phenotypes of different MPZ (P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron.* 1996;17:451-60.
- 473.** Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, Lupski JR. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet.* 1998;18:382-4.

474. Watanabe, M.; Yamamoto, N.; Ohkoshi, N.; Nagata, H.; Kohno, Y.; Hayashi, A.; Tamaoka, A.; Shoji, S. Corticosteroid-responsive asymmetric neuropathy with a myelin protein zero gene mutation. *Neurology* 2002;59:767-769.
475. Weedon MN, Hastings R, Caswell R, Xie W, Paszkiewicz K, Antoniadis T, et al. Exome sequencing identifies a DYNC1H1 mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Am J Hum Genet.* (2011) 89:308–12.
476. Weiske J, Huber O. The histidine triad protein Hint1 triggers apoptosis independent of its enzymatic activity. *J Biol Chem* 2006; 281: 27356–66.
477. Weterman MAJ, Sorrentino V, Kasher PR, Jakobs ME, van Engelen BGM, Fluiter K, et al. A frameshift mutation in LRSAM1 is responsible for a dominant hereditary polyneuropathy. *Hum Mol Genet* 2012;21:358–70.
478. Weterman, M. A. J., Kuo, M., Kenter, S. B., Gordillo, S., Karjosukarso, D. W., Takase, R., Bronk, M., Oprescu, S., van Ruissen, F., Witteveen, R. J. W., Bienfait, H. M. E., Breuning, M., Verhamme, C., Hou, Y.-M., de Visser, M., Antonellis, A., & Baas, F. (2018). Hypermorphic and hypomorphic AARS alleles in patients with CMT2N expand clinical and molecular heterogeneities. *Human Molecular Genetics*, 27(23), 4036–4050.
479. Whybra C *et al.* (2001) Anderson–Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* **24**: 715–724
480. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004;36:271e6.
481. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltagegated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol.* 2004;61:55–71.
482. Woods CG, Babiker MO, Horrocks I, Tolmie J, Kurth I. The phenotype of congenital insensitivity to pain due to the Nav1.9 variant p.L811P. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1434.
483. Worman, H. J. & Bonne, G. (2007) “Laminopathies”: a wide spectrum of human diseases. *Exp Cell Res* **313**, 2121–2133.
484. Wu B, Zhang Y, Tang H, Yang M, Long H, Shi G, et al. A novel *SCN9A* mutation (F826Y) in primary erythromelalgia alters the excitability of Nav1.7. *Curr Mol Med.* 2017;17:450–7.

485. Xu WY, Gu MM, Sun LH, Guo W, Zhu H, Ma J, et al. A nonsense mutation in DHTKD1 causes Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large Chinese pedigree. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1088-94.
486. Xu, J., Yang, Y., & Liu, Y. (2019). [Analysis of HINT1 gene variant in a case with neuromyotonia and axonal neuropathy]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics*, 36(8), 817–820.
487. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in *SCN9A*, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet.* 2004;41:171–4.
488. Yger, M., Stojkovic, T., Tardieu, S., Maisonobe, T., Brice, A., Echaniz-Laguna, A., Alembik, Y., Girard, S., Cazeneuve, C., Leguern, E., & Dubourg, O. (2012). Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*, 17(1), 112–122.
489. Yiangou Y, Facer P, Chessell IP, Bountra C, Chan C, Fertleman C, et al. Voltage-gated ion channel Nav1.7 innervation in patients with idiopathic rectal hypersensitivity and paroxysmal extreme pain disorder (familial rectal pain). *Neurosci Lett.* 2007;427:77–82.
490. Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, et al. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. *Neurology.* 2011;76(5):461-466.
491. Yiu, E. M., & Ryan, M. M. (2012). Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 17, 32–52.
492. Yiu, E. M., Brockley, C. R., Lee, K. J., Carroll, K., de Valle, K., Kennedy, R., Ryan, M. M. (2015). Peripheral nerve ultrasound in pediatric Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology*, 84, 569–574.
493. Ylikallio E., R. Poyhonen, M. Zimon et al., “Deficiency of the E3 ubiquitin ligase TRIM2 in early-onset axonal neuropathy,” *Human Molecular Genetics*, vol. 22, no. 15, pp. 2975– 2983, 2013.
494. Young ID, Harper PS. Hereditary distal spinal muscular atrophy with vocal cord paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43(5):413- 418.
495. Yuan J, Matsuura E, Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakamura T, Nozuma S, et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IID caused by an *SCN9A* mutation. *Neurology.* 2013;80: 1641–9.

- 496.** Zambelli, D., Zuntini, M., Nardi, F., Manara, M. C., Serra, M., Landuzzi, L., Lollini, P.-L., Ferrari, S., Alberghini, M., Llombart-Bosch, A., Piccolo, E., Iacobelli, S., Picci, P., & Scotlandi, K. (2010). Biological indicators of prognosis in Ewing's sarcoma: An emerging role for lectin galactoside-binding soluble 3 binding protein (LGALS3BP). *International Journal of Cancer*, 126(1), 41–52.
- 497.** Zhang LL, Lin ZM, Ma ZH, Xu Z, Yang YL, Yang Y. Mutation hotspots of *SCN9A* in primary erythralgia. *Br J Dermatol*. 2007;156:767–9.
- 498.** Zhang S, Malik Sharif S, Chen YC, Valente EM, Ahmed M, Sheridan E, et al. Clinical features for diagnosis and management of patients with PRDM12 congenital insensitivity to pain. *J Med Genet*. 2016;53:533–5. The authors provide a thorough description of the phenotype and natural history of HSAN-VIII in five cases of PRDM12 mutations following the initial description in 2015 by Chen et al.
- 499.** Zhao G, Song J, Yang M, Song X, Liu X. A novel mutation of LRSAM1 in a Chinese family with Charcot-Marie-Tooth disease: a novel mutation of LRSAM1 in a Chinese family with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23:55–9. doi:10.1111/jns.12247.
- 500.** Zhao H, Race V, Matthijs G, De JP, Robberecht W, Lambrechts D, et al. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 847–50.
- 501.** Zhao H, Race V, Matthijs G, De JP, Robberecht W, Lambrechts D, et al. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet* 2014; 22:847–50.
- 502.** Zhao ZH, Chen ZT, Zhou RL, Wang YZ. A Chinese pedigree with a novel mutation in GJB1 gene and a rare variation in DHTKD1 gene for diverse Charcot-Marie-Tooth diseases. *Mol Med Rep*. 2019;19:4484-90. Yuan JH, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, et al. Genetic and phenotypic profile of 112 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Eur J Neurol*. 2018;25:1454-61.
- 503.** Zhao, C.; Takita, J.; Tanaka, Y.; Setou, M.; Nakagawa, T.; Takeda, S.; Yang, H. W.; Terada, S.; Nakata, T.; Takei, Y.; Saito, M.; Tsuji, S.; Hayashi, Y.; Hirokawa, N. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B-beta. *Cell* 2001;105:587-597.

- 504.** Zheng W, Yan Z, He R, Huang Y, Lin A, Huang W, et al. Identification of a novel DNMT1 mutation in a Chinese patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IE. *BMC Neurol.* 2018;18:174.
- 505.** Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, De VE, Nikodinovic J, Parman Y, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012; 44: 1080–3.
- 506.** Zimon M, Baets J, Auer-Grumbach M, et al. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. *Brain* 2010;133:1798e809.
- 507.** Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys KG, Guergueltcheva V, Cherninkova S, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006; 59: 276–81.
- 508.** Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, Zappia M, Nelis E, Patitucci A, Senderek J, Parman Y, Evgrafov O, Jonghe PD, Takahashi Y, Tsuji S, Pericak-Vance MA, Quattrone A, Battaloglu E, Polyakov AV, Timmerman V, Schroder JM, Vance JM. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet.* 2004;36:449-51.
- 509.** Zuchner S, Mersiyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, Zappia M, Nelis E, Patitucci A, Senderek J, Parman Y, Evgrafov O, Jonghe PD, Takahashi Y, Tsuji S, Pericak-Vance MA, Quattrone A, Battaloglu E, Polyakov AV, Timmerman V, Schroder JM, Vance JM. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet.* 2004;36:449-51.
- 510.** Zuchner S, Nouredine M, Kennerson M, Verhoeven K, Claeys K, De Jonghe P, Merory J, Oliveira SA, Speer MC, Stenger JE, Walizada G, Zhu D, Pericak-Vance MA, Nicholson G, Timmerman V, Vance JM. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Genet.* 2005;37:289-94.
- 511.** Zyss J, Béhin A, Couvert P, Bouhour F, Sassolas A, Kolev I, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of neuropathy associated with Tangier disease. *J Neurol.* 2012;259:1222–6.

## 10. Приложения

### Приложение 1. Neuropathy impairment score (NIS)

#### 1. Оценка на мускулната слабост

0= норма

3.25- движение срещу гравитация

1= 25% слабост

3.50- движение при премажната гравитация

2= 50% слабост

3.75- единична мускулна контракция

3= 75% слабост

4.0- парализа

	Дясно								Ляво							
Черепномозъчни нерви	0	1	2	3	3.25	3.50	3.75	4	0	1	2	3	3.25	3.50	3.75	4
n. oculomotorius																
n. abducens																
Лицева слабост																
Слабост на небцето																
Слабост на езика																
Мускулна слабост																
Дихателна																
Флексия в шията																
Абдукция в раменната става																
Флексия в лакътна става																
m. brachioradialis																
Екстензия в лакътна става																
Флексия в киткова става																

Екстензия в киткова става																	
Флексия пръсти																	
Разперване на пръстите																	
Абдукция на палеца																	
Флексия в тазобедрена става (ТЗБС)																	
Екстензия в ТЗБС																	
Флексия колянна става																	
Екстензия коленна става																	
Флексия глезенна става																	
Екстензия глезенна става																	
Флексия на палеца на крака																	
Екстензия на палеца на крака																	

2. Оценка на сухожилните рефлексите

0= нормални; 1= отслабени; 2= липсващи

	Дясно			Ляво		
	0	1	2	0	1	2
бицепсов						
трицепсов						
стилорадиален						
коленен						
Ахилов						

3. Оценка на сетивността

0= нормална; 1= хипестезия; 2= анестезия

Палец на	Дясно			Ляво		
	0	1	2	0	1	2

ръката						
Допир						
Болка						
Вибрационен усет						
Ставно-мускулен усет						
Палец на крака	0	1	2	0	1	2
Допир						
Болка						
Вибрационен усет						
Ставно-мускулен усет						

## Приложение 2. Оценка на стадия на TTR FAP

I Походката не е нарушена, леки сетивни, моторни или автономни нарушения в долните крайници.

II Самостоятелната походка е възможна само с помощно средство, умерено тежко засягане на долни, горни крайници и трункус.

III Самостоятелна походка- невъзможна, пациентът използва инвалидна количка или е на легло.

## 11. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Асенов О**, Чамова Т, Търнев И. Засягане на тънките нервни влакна при пациенти с наследствени периферни полиневропатии. Методи на оценка. Про медик 2020; 2:32-39.



2. **Асенов О**, Чамова Т, Паскалев Е, Търнев И. Засягане на автономните нервни влакна при пациенти с болестта на Фабри. *GP Medic* 2021; 3:29-34.
3. 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. (2022). Seven years of selective genetic screening program and follow-up of asymptomatic carriers with hereditary transthyretin amyloidosis in Bulgaria. *Frontiers in Neurology*, 13, 844595.
4. **Асенов О.** , Чамова Т., Господинова М., Търнев И. Оценка на засягане на тънките нервни влакна при безсимтомни носители генетично верифицирани с мутации в ТТР гена, чрез използване на Судоскан и симпатиков кожен отговор. *Българска неврология*, 2023, под печат;
5. **Асенов О.** , Чамова Т., Господинова М., Търнев И. Проследяване прогресията на болните с херeditарна транстиретинова амилоидоза за период от 2 г. *Българска неврология*, 2023, под печат;

**Участие в конгреси и конференции с постери и орални презентации:**

1. **Асенов О.** Засягане на автономни нервни влакна при пациенти с автозомно-рецесивна аксонна наследствена моторна и сетивна полиневропатия с невромиотония всл. мутации в *HINT 1* гена. Участие в XVIII Национален конгрес по неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 16-19 май, 2019.
2. **Асенов О.** Засягане на автономни нервни влакна при пациенти с болест на Фабри. Научно- практическа конференция “Ден на редките болести в България” под егидата на Българското дружество по неврология и Българското дружество по ендокринология, София, 28-29 февруари, 2020.
3. **Асенов О.** Засягане на автономни нервни влакна при пациенти с херeditарна транстиретинова амилоидоза. Научно- практическа конференция “Ден на редките болести в България” под егидата на Българското дружество по неврология и Българското дружество по ендокринология, София, 28-29 февруари, 2020.

4. **Асенов О.** Нова форма на наследствена сетивна и моторна невропатия всл. мутация в *SORD1* гена. XIX Национален конгрес по неврология с международно участие, к.к. Златни пясъци, 29 октомври-1 ноември, 2020.
5. **Асенов О.** Наследствени сетивни и моторни невропатии с начало в детската възраст в българската популация. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието, София, 2 септември, 2021.

**Спечелен конкурс „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ”** за научно-изследователски проект на тема:

„ Генетична верификация на пациенти с наследствена моторна и сетивна полиневропатия и оценка на засягане на тънките немиелинизирани и слабо миелинизирани нервни влакна.“