

**Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на
наследствените невромускулни заболявания**

под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р И. Търнев,
д.м.н., доц. д-р Т. Чамова, д.м.

София, 22.06.2021 г.

По инициатива на:

Българско дружество по невромускулни заболявания

Българско дружество по неврология

**Българско дружество по детска неврология, психиатрия и психология на
развитието**

**Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на
наследствените невромускулни заболявания**

**Днес, 22.06.2021 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме
до консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените
невромускулни заболявания:**

Акад. проф. И. Миланов	
Проф. И. Търнев	
Акад. проф. Л. Трайков	
Проф. П. Стаменова	
Проф. В. Божинова	
Проф. И. Литвиненко	
Проф. И. Иванов	
Проф. П. Переновска	
Проф. Е. Василева	
Проф. П. Атанасова	
Проф. Л. Хараланов	
Проф. Д. Масларов	
Проф. П. Цветанов	
Проф. К. Генов	
Проф. А. Капрелян	
Доц. Д. Богданова	
Доц. В. Гергелчева	
Доц. И. Пачева	
Доц. Т. Чамова	
Доц. С. Иванова	
Доц. М. Господинова	

Съдържание

Използвани съкращения.....	3
Увод.....	5
Заболявания на мускулите.....	5
Вродени мускулни дистрофии.....	5
Вродени миопатии.....	13
Прогресивни мускулни дистрофии тип Duchenne/Becker.....	17
Прогресивни мускулни дистрофии тип пояс-крайник.....	28
Фациоскапулохумерална дистрофия.....	40
Emery-Dreifuss мускулна дистрофия.....	41
Метаболитни миопатии.....	42
Дистални миопатии.....	49
Миотонии и миотонични дистрофии.....	52
Периодични парализи.....	55
Заболявания на периферния двигателен неврон.....	59
Спинална мускулна атрофия.....	59
Заболявания на невро-мускулното предаване	77
Вродени миастенни синдроми.....	77
Заболявания на периферните нерви.....	85
Наследствени сетивни и моторни полиневропатии.....	85
Наследствени моторни невропатии.....	101
Наследствени сетивни и автономни невропатии.....	102
Профилактика на НМЗ.....	103
Насочване към национални клинични регистри за невромускулни заболявания и към пациентски организации.....	103

Използвани съкращения:

АД- автозомно-доминантен
АР-автозомно-рецесивен
АЛАТ- Аланин аминотрансфераза
АСАТ- Аспартат аминотрансфераза
АТФ- Аденозин трифосфатаза
ВМД- Вродени мускулни дистрофии
ВМ- Вродени миопатии
ДАГК- Дистрофин-асоцииран гликопротеинов комплекс
ЕЗТ- Ензим заместителна терапия
ЕКГ- Електрокардиография
ЕМГ- Електромиография
ЕНГ- Електроневрография
ЕхоКГ- Ехокардиография
КЗМ- Калий-зависимата миотония
КФК- Креатин фосфокиназа
КС- Кортикостероиди
ММТ- Мануално мускулно тестване
МРТ- Магнитно-резонансна томография
НМЗ- Невромускулни заболявания
НГС- Назогастрална сонда
НСМН- наследствени сетивни и моторни полиневропатии
ПМД- Прогресивни мускулни дистрофии
ПКМД- Пояс-крайник мускулни дистрофии
СМА- Спинална мускулна атрофия
СП- скорост на провеждане
ФВК- Форсиран витален капацитет
ФЕО1- Форсиран експираторен обем на 1 s
ФИД- Функционално изследване на дишането
ЦНС- централна нервна система
СМТ- Charcot-Marie-Tooth
ГАА- кисела алфа-глюкозидаза
MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification

Увод: Наследствените невромускулни заболявания са редки, прогресиращи и инвалидизиращи заболявания със засягане на периферните нерви и мускулите. Те се дължат на генетични дефекти (мутации) в гени, кодиращи мускулни протеини или ензими, участващи в енергийния метаболизъм, както и на възпалителни и автоимунни процеси.

Протичат с прогресираща слабост и атрофия на мускулите на крайниците в някои случаи и на паравертебралната и дихателна мускулатура рядко с хипертрофия. Разделят се на заболявания на мускулите (вродени мускулни дистрофии и миопатии, прогресиращи мускулни дистрофии, миотонии, метаболитни); невропатии (наследствени); преднорогови заболявания (спинални мускулни атрофии); болести с нарушено невромускулно предаване.

Диагностицират се на базата на прецизна анамнеза за начало на заболяването, локализация на слабостта, наличието на други болни в семейството; клиничната характеристика; неврологичното изследване с установяване на вялопаретичен синдром с различна локализация и степен на изразеност, хипотрофии, със или без фибрилации; ЕМГ изследване за разкриване на миогенно, неврогенно, преднорогово увреждане или нарушено невромускулно предаване; биохимични изследвания за разкриване на увеличени стойности на креатинкиназа, АСАТ, АЛАТ, друг ензимен дефицит; генеалогични и молекулярно-генетични изследвания за определяне на генния дефект на заболяването. В хода на диагностичния процес се разграничават мускулно заболяване (вродена миопатия, мускулна дистрофия, миотонична дистрофия, обменна миопатия, възпалителна миопатия), невропатия (наследствена), преднорогово увреждане (различни типове спинална мускулна атрофия).

Наследствените невромускулни заболявания следва да бъдат разграничени от придобити заболявания - възпалителни и инфекциозни миопатии, възпалителни, токсични и други полиневропатии, остри или хронични заболявания на периферния двигателен неврон и автоимунни миастении.

Действия на общо практикуващия лекар: анамнеза за началото, наличие на възпалително заболяване, вродена или бавно-прогресираща мускулна слабост, наличие на фамилност; соматичен статус, ПКК, КФК, АСАТ, АЛАТ; ЕКГ; насочване към невролог; проследяване на соматичния статус на пациента - кардиологични, дихателни проблеми.

Действия на специалиста невролог в доболничната помощ: неврологичен статус за наличие на вяла пареза, анализ на лабораторните изследвания за повишени стойности на КФК, АСАТ, АЛАТ; ЕМГ за локализацията на увреждането (миогенно, неврогенно, преднорогово, нарушение в невро-мускулното предаване). Насочване към клиника по нервни болести за уточняване на вида на заболяването, специализирани изследвания за генетично верифициране; проследяване на хода на заболяването.

Действия на невролога в болничната помощ: Изясняване на вида на заболяването (мускулно, неврогенно, преднорогово, с нарушено невро-мускулно предаване), изясняване типа на унаследяване, насочване на пациента за генетично изследване и консултация.

А. Заболявания на мускулите: вродени мускулни дистрофии, вродени миопатии, прогресиращи мускулни дистрофии, метаболитни миопатии.

1. Вродени мускулни дистрофии (ВМД)

Представяват генетично и клинично хетерогенни наследствени миопатии с преобладаващ автозомно-рецесивен път на унаследяване, които се характеризират с проявяващи се от раждането или от ранно детство мускулна хипотония, забавено двигателно развитие, прогресиращата мускулна слабост, ставни контрактури и дистрофични промени при хистологично изследване на мускулите.

Класифицират се в четири основни групи въз основа на молекулярно-генетичните, клиничните и биохимичните им особености:

- ВМД, вследствие дефект на ламинин 2 α , водещ до първично засягане на базалната мембрана (ВМД с мерозинов дефицит MDC1A)
- ВМД, обусловени от абнормно гликозилиране на α -дистрогликана (Walker-Warburg, Fukuyama, ВМД мускул-око-мозък)
- ВМД, свързани с нарушения, водещи до тежки контрактури (ВМД с ригиден гръбнак, ВМД на Ullrich)
- ВМД, поради първичен или вторичен дефицит на α -7-интегрин

Друга класификация разделя ВМД на две групи в зависимост от наличието или липсата на засягане на ЦНС

- Чисти форми на ВМД, които се разделят на мерозин-позитивни и мерозин-негативни
- ВМД със засягане на ЦНС (синдром на Walker-Warburg, синдром на Fukuyama, ВМД мускул-око-мозък)

Епидемиология. Най-често срещаните форми са ВМД с мерозинов дефицит и ВМД на Ullrich, въпреки че етническите и регионални различия по отношение на заболяемостта и болестността. MDC1A съставляват около 30-40% от случаите с ВМД в Европа и Бразилия, а ВМД на Ullrich – 9,4% от случаите на ВМД в Европа. В Япония ВМД на Fukuyama е със заболяемост 1/10 000 новородени, поради мутация с ефект на родоначалника. Във Финландия по аналогични причини болестността от ВМД тип мускул-око-мозък е 1/ 50 000.

Етиология. През последните години се изясни наличието на множество гени и генни локуси, чиито мутации водят до изявата на вродени мускулни дистрофии (Таблица 1).

Таблица 1. Класификация на ВМД.

Вид на ВМД и начин на унаследяване	Мутантен ген/засегнат протеин
<u>ВМД с мерозинов дефицит (АР)</u>	LAMA2 (6q22-q23) Ламинин 2-α верига на мерозин
<u>ВМД с дефицит на мерозин (АР)</u>	? – (1q42)
<u>ВМД с нарушена гликозилизация на α-дистрогликана 1C (АР)</u>	FKRP (19q13.33) fukutin свързан протеин
<u>ВМД с нарушена гликозилизация на α-дистрогликана 1D (АР)</u>	LARGE(22q12.3-q13.1)
<u>Fukuyama ВМД – (АР)</u>	FCMD (9q31-q33) fukutin
<u>Walker-Warburg синдром – (АР)</u>	FCMD (9q31-q33) fukutin POMT1 (9q34.1) протеин-О-манозил трансфераза 1 POMT2 (14q24.3) протеин-О-манозил трансфераза FKRP (19q13.33) fukutin свързан протеин
<u>ВМД Мускул-око-мозък – (АР)</u>	POMGNT1 (1p34.1) О-свързана манозо-бета,2-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза FKRP (19q13.33) fukutin свързан протеин

	POMT2 (14q24.3) протеин-О-манозил трансфераза 2
<u>ВМД с ригиден гръбнак- (АР)</u>	SEPN1 (1p36.13) selenoprotein N1
<u>Ullrich ВМД – (АР)</u>	COL6A1 (21q22.3) Алфа 1 тип колаген VI COL6A2 (21q22.3) Алфа 2 тип колаген VI COL6A3 (2q37) Алфа 3 тип колаген VI
<u>Bethlem миопатия – (АД)</u>	COL6A1 (21q22.3) Алфа 1 тип колаген VI COL6A3 (2q37) Алфа 3 тип колаген VI COL6A2 (21q22.3) Алфа 2 тип колаген VI
<u>ВМД с дефицит на интегрин</u>	ITGA7 (12q13) Интегрин алфа 7 прекурсор

По-голямата част от гените, обуславящи патогенезата на ВМД, са свързани с функцията на дистрофин-гликопротеин асоциирания комплекс на сарколемата, вследствие на което се установяват абнормности в екстрацелуларните матриксни протеини (колаген и мерозин) и гликозилиране на α -дистрогликана. Мерозиновият дефицит води до по-лесно увреждане на миофибрите и дистрофични промени в мускулите.

Клинични прояви: Тежестта на засягане на мускулите варира в широки граници от тежка неонатална хипотония (floppy baby), съпроводена с дихателни и гълтателни смущения с ранен летален изход до умерено тежко забавяне в моторното развитие и лека до умерена мускулна слабост тип пояс крайник, появяващи се в първите години от живота. Пациентите често са с множествени контрактури (артрогрипоза). Клиничният ход е бавно прогресиращ или липсва прогресия.

ВМД с мерозинов дефицит се дължи на мутации в Lamin α -2 гена (LAMA), локализиран в 6q2.

Тежката форма, дължаща се на пълна липса на мерозин, се характеризира с:

- Изразена мускулна слабост и атрофии
- Ставни контрактури
- Невъзможност да се постигне самостоятелна походка
- Дизморфни белези (голяма глава, дълги и тесни лица, отворена уста, високо небце)
- Значително повишена креатин фосфокиназа в серума
- Специфични обширни промени на бялото мозъчно вещество при МРТ – изследване

Леките клинични варианти се дължат на намалено количество на мерозин.

Те протичат с:

- По-късно начало и бавна прогресия
- Пациентите прохождат
- Мускулна слабост по типа пояс-крайник
- МРТ данни за конфлуирани лезии в бялото мозъчно вещество

Когнитивни нарушения, епилептични пристъпи и нарушения в невронната миграция се описват рядко при пациенти с ВМД с мерозинов дефицит.

Колаген VI-свързани нарушения. Голямо разнообразие от мутации в един от трите колагенови гена COL6A1, COL6A2, COL6A3, кодиращи респективно $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ веригите на колаген 6, причиняват два вида ВМД: *mup Bethlem* и *mup Ullrich*. При тези заболявания са нарушени синтезата, структурата, секрецията или функцията на колаген 6. Това са заболявания, които се характеризират клинически с различна степен на тежест на мускулната слабост, хипотрофии, ставни контрактури, хлабави дистални стави и дихателна недостатъчност.

Миопатията *mup Bethlem* е наследствено заболяване с АД-тип на унаследяване, дължащо се на мутации на COL6A1, COL6A2 или COL6A3- гените. Характеризира се с бенигнен ход и бавна прогресия.

- Клинично начало в неонаталния период, детската или юношеската възраст
- Бавно прогресираща проксимална и аксиална мускулна слабост
- Ранни контрактури в областта на интерфалангеалните стави на ръцете лакътните и глезенните стави
- Фоликуларна хиперкератоза и келоидни образувания

Миопатията тип Ullrich се дължи на АД или АР унаследени мутации в гените, кодиращи веригите на колаген VI. При тази миопатия клиниката е значително по-тежка, по-хомогенна в сравнение с ВМД тип Bethlem, като включва:

- Мускулна слабост от раждането
- Лицева слабост
- Тортиколис
- Дислокация на бедрата
- Контрактури на проксималните стави, хлабави дистални стави
- Прогресираща сколиоза
- Дихателни нарушения, развиващи се до края на първата година
- Невъзможна самостоятелна походка
- Нормален интелект
- Фоликуларна хиперкератоза, папиларен обрив, хиперхидроза,
- Дизморфни белези (проминиращи уши, високо небце)
- Раните заздравяват дефектно с формиране на келоиди.

ВМД, дължащи се на нарушена гликозилирането на α -дистрогликана
Дефектите в гликозилирането на α -дистрогликана могат да се дължат на мутации в шест гена, кодиращи специфични и предполагаеми гликозилтрансферази: POMT1, POMT2, POMGnT, fukutin, FKRP, LARGE, като мутации в един и същи ген могат да обусловят различни варианти на ВМД. Тези мускулни дистрофии се унаследяват АР, като показват генетична и клинична хетерогенност от изолирано засягане на мускулите до ангажиране и на ЦНС и очите в различна степен.

ВМД тип Fukuyama е най-често срещаната ВМД в Япония, поради мутация с ефект на родоначалника. Дължи се на мутации в гена, кодиращ fukutin, локализиран в 9q31-33. Фукутинът е гликозилтрансфераза, чиято функция и връзка с останалите гликозилиращи ензими, не е добре проучена. Налице са:

- Редуцирани фетални движения и неонаталната асфиксия
- Генерализирана мускулна слабост и хипотония, с по-изразено засягане на проксималната мускулатура от ранна детска възраст
- Умствено изоставане и епилептични пристъпи (най-често генерализирани тонично-клонични)
- Хипертрофия на мускулите на езика, подбедриците и m. quadriceps

- Дилатативна кардиомиопатия, най-често през втората декада от живота
- Очното засягане включва дисплазия, стопяване, отлепване на ретината, понякога съпътствани от абнормни очни движения, страбизъм, миопия и микрофталмия
- Аномалии на ЦНС: мозъчна и малкомозъчна полимикрогирия, разширени мозъчни вентрикули, хипоплазия на мозъчния ствол, фиброглиална пролиферация на меките мозъчни обвивки, хидроцефалия, хипоплазия на кортикоспиналните пътища

От невроизобразяващите изследвания се установяват аномалии в бялото мозъчно вещество, които намаляват с възрастта, абнормности в окципиталната кора, хипоплазия на моста и церебеларния vermis, малкомозъчни кисти.

ВМД тип „Мускул-око-мозък” е заболяване с АД тип на унаследяване, при което освен мускулно засягане се описват още очни и корови мозъчни аномалии. Обусловено е от мутации в POMGnT1 гена, локализиран в 1p34-p32, кодиращ гликозилтрансфераза. При тези пациенти се установява:

- Генерализирана мускулна слабост и хипотония, с преобладаващо проксимално засягане
- Умствено изоставане, епилептични пристъпи
- Конгенитални очни аномалии: миопия, глаукома, хипоплазия на зрителния нерв и ретината
- Аномалии на ЦНС: пахигирия, полимикрогирия, агирия, плосък мозъчен ствол, церебеларна хипоплазия
- Други особености са хидроцефалия, дизморфен фациес (тясна основа на носа, микрогнатия, лицева хипоплазия).

Синдром на Walker-Warburg е генетично и клинично хетерогенно заболяване с AP-тип на унаследяване. Дължи се на мутации по-често засягащи POMT1, POMT2, POMGnT-гените и по-рядко, fukutin, FKRP и LARGE.

- Полихидрамнион и намалени фетални движения по време на бременността
- Тежко засягане на мускулите, мозъка и очите с преживяемост до 2-3 години
- Тежка мускулна хипотония и слабост
- Умствено изоставане

- Засягане на ЦНС - лизенцефалия тип 2, обструктивна хидроцефалия, невронни хетеротопии, агенезия на corpus callosum, неразделяне на мозъчните хемисфери, лептоменингеални глио-мезодермални пролиферации, понтоцеребеларна хипоплазия с дилатация на IV мозъчен вентрикул, рядко окципитално енцефалоцеле и малформации тип Dandy-Walker, хипомиелинизация
- Епилептични пристъпи
- Очни аномалии - отлепване на ретината с последваща слепота, микрофталмия, буфталм, хипоплазия на зрителния нерв, колобома, и други ирисни малформации, конгенитална глаукома, катаракта, мегалокорнея
- Дизморфни белези като цепки на устните и небцето, проминиращи уши

При тези пациенти палиативно се налага поставянето на назогастрална сонда, вентрикулоперитонеален шънт, хирургична корекция на енцефалоцеле.

Вродена мускулна дистрофия тип 1 C е форма на ВМД, обусловена от мутации в FKRP-гена, които могат да причинят и мускулна дистрофия тип пояс-крайник. Тежестта на клиничната картина корелира с експресията на а-дистрогликана. Тези болни не прохождат и имат типични хипертрофии на мускулите на бедрата и подбедриците. Тази форма на заболяването е с прогресиращ ход, със засягане на дихателната мускулатура и сърцето през втората декада от живота. Установяват се високи стойности на КФК.

Вродена мускулна дистрофия тип 1 D се дължи на мутации в LARGE-гена и клинично се характеризира с изразена мускулна хипотония (floppy baby) и тежко умствено изоставане, обусловени от дефекти в невронната миграция.

Вродената мускулна дистрофия с ригиден гръбнак. При засегнатите болни се откриват хомо- или хетерозиготни мутации в SEPN1-гена. Заболяването клинично се характеризира с:

- Ограничена флексия на гръбначния стълб
- Прогресивно развиваща се сколиоза, редуцираща виталния капацитет и водеща до дихателна недостатъчност
- Слабост на лицевата мускулатура, булбарна мускулна слабост
- Ставни контрактури в областта на лактите и колената, scapulae alatae, pectus excavatus

- Ограничено наддаване на тегло

По-често се засягат аддукторите на бедрата, m. biceps femoris, m. sartorius, докато m. rectus femoris и m. gracilis остават сравнително съхранени. Въпреки тежката аксиална мускулна слабост и генерализираната мускулна атрофия, пациентите с това заболяване дълго време запазват способността за самостоятелна походка.

Основна особеност на тази форма на заболяването е контрастът между сравнително запазената мускулна сила на крайниците и тежката мускулна слабост на аксиалната шийна и туловищна мускулатура. Прогнозата зависи от тежестта на ангажиране на дихателната мускулатура. При по-голямата част от пациентите сколиозата прогресира и става тежка в края на първото десетилетие. Дихателната недостатъчност налага сравнително ранното използване на неинвазивна вентилация с начало между 4 и 10-годишна възраст.

ВМД тип 1В се характеризира с генерализирана хипотония, забавено моторно развитие, проксимална мускулна слабост, с тежко засягане на шийната мускулатура и ранно развитие на дихателна недостатъчност. Невропсихичното развитие е в норма.

ВМД с дефицит на интегрин α -7. Клинично се характеризира със забавено моторно развитие като при вродена миопатия, ментална ретардация без промени в МРТ на главен мозък, вроден тортиколис.

ВМД, дължащи се на мутации в LMNA-гена. Ламините са протеини, влизащи в състава на ядрената мембрана, които определят нейната форма и големина. Мутации в Lamin A/C-гена водят до различни невромускулни заболявания, вкл. мускулни дистрофии като АД форма на мускулна дистрофия тип Emery-Dreifuss, Мускулна дистрофия тип пояс-крайник 1В, аксонна моторна и сензорна полиневропатия. Болните условно се разделят на две групи: първата са по-малки с тежка мускулна слабост и много слабо моторно развитие, а втората са по-големи с изразена слабост на шийната мускулатура при нормално ранно моторно развитие. Всички деца са с начална бързо прогресираща слабост на аксиалната мускулатура и последващата липса на прогресия. Дихателната недостатъчност се проявява клинически по-рано при първата група, но и при втората група е налице преди 8-годишна възраст. Четири от пациентите са със сърдечно засягане - аритмии. По-тежко са засегнати проксималните мускули на

горни крайници и дисталните на горни. Рано се проявява ригиден гръбнак с торакална лордоза.

Диагнозата се базира на следните изследвания:

- Клинични прояви за начало в неонаталния период или ранна детска възраст
- Наличие на други аномалии на очи, умствено изоставане, епилептични пристъпи
- Повишени стойности на КФК
- ЕМГ данни за миогенна увреда
- Хистологичното изследване на мускули
- МРТ на главен мозък
- Генетичното изследване

Лечение. Въпреки големия брой терапевтични стратегии (основно в рамките на генна терапия), които се проучват по отношение на терапията на ВМД, на този етап утвърдени са палиативните грижи в зависимост от възрастта и състоянието на пациентите. За тази цел е необходим мултидисциплинарен екип, включващ невролози (лечение на епилептичните пристъпи), ортопеди (хирургично лечение на ставните контрактури и сколиоза), физиотерапевти, реаниматори (дихателна реанимация - неинвазивна и инвазивна, поставяне на назогастрална сонда).

2. Вродени миопатии. Група от наследствени мускулни заболявания, които се диагностицират на базата на структурни промени в мускулните влакна, видими след оцветяване на мускулния биопсичен материал с хистохимични методи. На таблица 2 са представени гените, мутациите, в които обуславят развитието на различните форми на вродени миопатии. Класифицират се на следните видове:

2.1. Миотубуларна/центронуклеарна миопатия

Изключително рядка форма, включваща обикновено тежката X-свързана рецесивна форма с пре- или неонатално начало, автозомно-рецесивна форма с начало в ранна или по-късна детска възраст и сравнително леката автозомно-доминантна форма с късно начало. Характерна хистологична картина.

Диагностични критерии за X-свързаната форма:

- Мъжки пол
- Перинатално начало
- Тежка генерализирана мускулна слабост и хипотония с дихателна недостатъчност и често фатален изход.
- Може да са налице: полихидрамнион, гълтателни нарушения, тънки ребра, контрактури на бедрени и коленни стави, офталмоплегия, голяма глава, издължено лице, тънки пръсти.
- КФК нормална или леко повишена

Диагностични критерии за АР форма:

- Начало в ранна, по-късна детска възраст или при възрастни под 30 год.
- При ранно начало може да е налице офталмоплегия
- Проксималната слабост е по-тежка от дисталната
- Лицева слабост
- Преживяват след ранния детски период

Диагностични критерии за АД форма:

- Начало в късна детска възраст или зрелост
- Проксималната слабост е по-тежка от дисталната
- Крампи в подбедриците
- КФК нормална или леко повишена
- При някои фамилии – офталмопареза, птоза, лицева слабост, дистална мускулна слабост, контрактури, ригиден гръбнак

2.2. Немалинова миопатия

Невро-мускулно заболяване, характеризиращо се с мускулна слабост при наличието на немалинови телца (пръчици) в мускулните влакна при отсъствието на други известни състояния, понякога свързани с пръчици. Съществуват АД, АР и спорадични форми.

Диагностични критерии:

- Началото е обикновено в ранно детство, но може и в по-късна детска възраст или в зрелостта.
- Мускулната слабост е най-тежка в лицето, флексорите на шията и проксималните мускули на крайниците, понякога може да има и дистално

засягане. Често има дихателни нарушения, а при малките деца – гълтателни.

- При конгениталните форми - артрогрипоза
- КФК е нормална или леко повишена
- ЕМГ показва миопатни промени, но при някои по-възрастни в дисталните мускули – невропатни. ЕНГ е в норма.

2.3. “Central core” вродена миопатия

Вродена миопатия с АД или AP унаследяване. Установяват се мутации в рианодиновия рецептор върху 19q13.1. Някои от мутациите водят до “Central core” вродена миопатия и склонност към малигнена хипертермия, а други само до малигнена хипертермия. Характерна хистологична картина.

Диагностични критерии:

- Възраст на начало в ранно детство и по-рядко – в късна възраст
- Хипотония и забавено двигателно развитие
- Генерализирана мускулна слабост, повече проксимално и повече за долни крайници
- Може да се наблюдава слабост на лицеви мускули, стерноклеидомастоидеус и трапециус и скелетни аномалии
- Непрогресиращ или бавно прогресиращ ход
- КФК е нормална или леко повишена
- ЕМГ е миопатна или нормална
- Риск от малигнена хипертермия при употреба на някои инхалационни анестетици и деполяризиращи миорелаксанти като succinylcholine

Лечение: Основно значение имат системната рехабилитация и приложението на ортези при необходимост.

2.4 Вродена миопатия с диспропорция на влакната е форма със значимо различие в размерите между тип 1 и тип 2 мускулните влакна.

Диагностични критерии:

- Начало в първата 1 г. от живота
- Изоставане в двигателното развитие и мускулна хипотония
- Лицева и слабост, изразена в раменния и тазовия пояс

- Непрогресиращ или бавно прогресиращ ход
- Рестриктивен тип дихателни нарушение
- Булбарна слабост
- Славни контрактури
- КФК е нормална или леко повишена
- ЕМГ е миопатна или нормална

Лечение: Основно значение имат системната рехабилитация и приложението на ортези при необходимост.

2.4. Миопатия с натрупване на миозин е форма, дължаща се на мутации в MYH7 гена

Диагностични критерии:

- Начало в детска възраст
- Изоставане в моторното развитие
- Дистална слабост в горните и долните крайници и псевдохипертрофия на подбедриците
- Кардиомиопатия
- Бавно прогресиращ ход
- Славни контрактури
- КФК е нормална или леко повишена
- ЕМГ е миопатна или нормална

Лечение: Основно значение имат системната рехабилитация и приложението на ортези при необходимост.

Таблица 2. Гени, мутациите, в които обуславят развитието на различни форма на вродени миопатии.

	ACTA1	NEB	MTM1	MYH7	DNM2	RYR1	TPM2	TPM3	TNNT1	CFL2	SEPN1	BIN1	TTN
Немалинова миопатия	X	X				X	X	X	X	X			
Central core миопатия				X		X					X		
Центронуклеар на миопатия			X		X	X						X	X

Миотубуларна миопатия			X										
Вродена миопатия с диспропорция на влакната	X			X		X	X	X			X		
Миопатия с натрупване на миозин				X									

3. Прогресивни мускулни дистрофии тип Duchenne/Becker

Представяват наследствени заболявания, обусловени от мутации, засягащи дистрофиновия ген, локализиран в X хромозомата, които се проявяват клинично с прогресираща мускулна слабост до тежка инвалидизация, кардиомиопатия, а в някои от случаите и с умствено изоставане и нанизъм. Различават се помежду си по началото, тежестта на клиничната симптоматика и скоростта на прогресия на заболяването.

Епидемиология: ПМД тип Duchenne се среща с честота 1 на 3500 живородени момчета. При 30% от тях мутацията възниква *de novo*. ПМД тип Becker се появява с честота 1 на 30 000 живородени момчета. При 50% мутациите са *de novo*.

Етиология: Дистрофиновият ген се намира на X-хромозомата в локус Хр21 и е един от най-големите гени в човешкия геном. Разнообразни мутации са отговорни за ПМД тип Duchenne. Най-често това са:

- Делеции- около 60%
- Дупликации - около 10%. Концентрирани са главно в проксималната част на гена, около интрон 7.
- Точкови мутации: еднонуклеотидни замени, инсерции, малки делеции и дупликации - около 30%. Точковите мутации могат да бъдат в splice site или в екзона (безсмислени).

При пациенти с ПМД тип Becker 80% от мутациите, отговорни за болестта, са делеции в дистрофиновия ген.

Патогенеза: Дистрофинът е протеин с молекулна маса от 427 kDa. В различните си изоформи се открива в мускулите, ретината, невроните на ЦНС. Дистрофинът е цитоскелетен протеин, намиращ се по вътрешната повърхност на сарколемата, като основен елемент от дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс (ДАГК). ДАГК е сложна надмолекулна организация-мост между цитоскелета, сарколемата и базалната мембрана, който

стабилизира сарколемата при мускулна контракция и предпазва миофибрилите от некроза.

Клинична картина на ПМД тип Duchenne се проявява с:

- Начало преди 5-годишна възраст, при някои от пациентите с данни за закъснение в проходаването и тромава походка още преди дебюта на болестта или глобално изоставане в НПР
- Прогресираща мускулна слабост, ангажираща предимно проксималната мускулатура първо на долните крайници, а в последствие и на горните крайници
- Затруднено изкачване на стълби, чести падания, затруднено изправяне от клекнало положение или извършване на други движения, натоварващи мускулатурата на тазовия пояс (*m. iliopsoas* и глутеалната мускулатура) и проксималните мускули на долни крайници (*m. quadriceps*)
- Феномен на Gowers (при изправяне на пациента от клекнало положение той се опира в бедрата си, катерещо се изправяне с помощта на ръцете)
- Клатушкаща се походка, впоследствие пациентите започват да ходят на пръсти, поради атрофия на претибиялната мускулатура
- Псевдохипертрофия на *m. triceps surae*
- Поясна хиперлордоза с изпъкване на корема
- *Scapulae alatae*
- Ставни контрактури, с първоначално ангажиране на глезенните стави и Ахилово сухожилие (*pes equinovarus*), а в последствие и коленни, лакътни, раменни, тазобедрени и интервертебрални стави. Развиват кифосколиоза
- Загуба на самостоятелна походка преди 13 г.
- Дихателните нарушения са много типични при момчетата с ПМД тип Duchenne и се установяват скоро след загубата на самостоятелна походка. Кифосколиозата, слабостта на интеркосталните мускули и диафрагмата нарушават външното дишане. Развива се рестриктивен тип нарушение на дишането, като при 73% от пациентите непосредствена причина за летален изход е дихателната недостатъчност. Първоначалните клинични симптоми, следствие от хипоксемията и хиперкапнията, могат да са много леки, като редукция на телесната маса,

лесна уморяемост, по-лоша успеваемост в училище и нарушения на съня. В следствие белодробните инфекции стават по-чести и по-трудно лечими. Ако развиващата се хиперкапния не бъде лекувана, се добавят главоболие, общо неразположение и рискът от смърт, поради остра дихателна недостатъчност, провокирана от интеркурентни инфекции, нараства значително. Пациентите са със снижен витален капацитет, чести пневмонии и развиват дихателна недостатъчност, което налага дихателно подпомагане в напредналите стадии на болестта.

- Сърдечно засягане (дилатативна кардиомиопатия) се установява при 50% до 80% от пациентите в хода на заболяването, като са налице сърдечна недостатъчност, персистираща тахикардия, ритъмни и проводни нарушения и остри миокардни инфаркти.
- Симптомите от дисфункция на гладката мускулатура са резултат от некроза на мускулните влакна, дегенерация на клетъчните им ядра и мастна инфилтрация. Стомашният хипомотилитет се манифестира с тежест, коремни болки и повръщане. При малка част от пациентите се установява малабсорбционен синдром с диария, мегаколон или мотилитетни смущения на хранопровода. Констипацията е резултат не само на ангажиране на гладката мускулатура на червата, но и на слабост на напречнонабраздената коремна мускулатура, което води до намаляване на интраабдоминалното налягане при дефекация.
- При голяма част от пациентите с ПМД тип Duchenne се установяват когнитивни нарушения с непрогресиращ характер.

Клиничната картина на ПМД тип Becker е сходна, но по-лека от колкото при ПМД тип Duchenne. Наличието на дистрофин в редуцирани количества или абнормен по структура обуславя по-късното начало и по-леката клинична картина при пациенти с ПМД тип Becker.

- Начало на заболяването е след 7-годишна възраст
- Постепенно развиваща се прогресивна мускулна слабост като проксималните мускули са по-тежко засегнати от дисталните, а долните крайници - по-рано от горните
- Псевдохипертрофия на подбедриците

- Слабостта в m. quadriceps femoris може дълго време да бъде единствената изява на заболяването.
 - Болезнени крампи при физическо натоварване, съпроводени или не с миоглобинурия при някои болни
 - Загуба на самостоятелна походка след 16-годишна възраст. Някои пациенти запазват способността си за самостоятелна походка и до 30-35 годишна възраст. При тези пациенти кардиомиопатиите и умственото изоставане са по-редки и по-леки.
 - Сърдечно засягане може да се развие независимо от мускулната слабост
- Диагнозата** се поставя въз основа на характерната клиника и параклинични изследвания.
- Съществуват различни скали за оценка и проследяване на прогресията на мускулната слабост при пациентите с дистрофинопатии и ефекта от провежданата терапия
 - Medical Research Council (MRC) скала за мануално мускулно тестване
 - The North Star Ambulatory Assessment
 - Тест за 6 минутно ходене (6-minute walk test)
 - Тест за 10-метрово ходене (10 meter walk test)
 - Биохимичните изследвания са с данни за повишени стойности на КФК, АСАТ, АЛАТ и ЛДХ. При пациентите с ПМД тип Duchenne КФК се повишава най-малко 10 пъти над нормата (най-често между 25 и 200 пъти), а при ПМД тип Becker - най-малко 5 пъти.
 - Електромиография (ЕМГ)
 - Мускулна биопсия - с вариабилност в размерите на мускулните влакна (атрофични и хипертрофични), некротични и регенериращи влакна, ендо- и перимизиялна фиброза, както и хиалинизирани мускулни влакна. Имунохистохимичното изследване и Western blot показват липса на дистрофин при ПМД тип Duchenne и редуциран при тип Becker.
 - ЕКГ и ЕхоКГ се препоръчва да се провеждат веднъж годишно
 - Функционално изследване на дишането се провежда веднъж в годината
 - Генетично изследване на болните и техните майки и сестри
 - MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) за откриване на делеции и дупликации

- Секвениране на дистрофиновия ген за детекция на малки делеции, инсерции, точкови и сплайсинг мутации, на които се падат около 35% от мутациите при ПМД тип Duchenne

Лечение и грижи при пациентите с дистрофинопатии. Основните цели на комплексната терапия, осъществявана от мултидисциплинарен екип от специалисти, при тези пациенти са удължаването на периода на запазена самостоятелна походка, отсрочване на усложненията, като ставни контрактури, сколиоза, дихателна и сърдечна недостатъчност, нарушен гастроинтестинален мотилитет.

В настоящия момент основно приложение намира терапията с кортикостероиди, АСЕ-инхибитори, в-блокери, ортопедичната хирургия, дихателната рехабилитация и физиотерапията, чрез които се цели подобряване на качеството и удължаване на живота на пациентите.

Ataluren е малка молекула, медикамент за перорално приложение, одобрен от European Medicines Agency за лечение на пациенти с nonsense мутации на възраст 2 години и повече, способни да ходят. Той действа на ниво рибозоми, за да осигури игнорирането на стоп кодона и синтеза на пълноверижан протеин.

Препоръчителната доза е 10mg/kg телесно тегло сутрин, 10mg/kg телесно тегло по обед и 20 mg/kg телесно тегло вечер (за обща дневна доза 40 mg/kg телесно тегло).

Ефектът от лечението се проследява чрез провеждане на мануално мускулно тестуване (MRC скала), функционално изследване на дишането. Установено е, че продължаването на лечението и след загуба на самостоятелна походка води да забавяне на прогресията на слабостта на дихателната мускулатура. Пациенти с pmDMD, способни да ходят или загубили способността си да ходят, показват сходен профил на безопасност.

Няма очевидни разлики в относителната бионаличност в стационарно състояние и клирънса поради загуба на способността за ходене. Не се изисква корекция на дозата при пациенти, загубили способност за ходене.

По време на терапията се проследяват АН, бъбречните, чернодробните функции и липидния профил.

Кортикостероиди (КС). Prednisolone и Deflazacort са златен стандарт в лечението на мускулната слабост при дистрофиопатиите. Prednisolone/Prednisone се дозира 0,75 mg/kg/ден с максимална доза до 30 mg/ден, а Deflazacort – 0,9 mg/kg/ден с максимална доза до 36 mg/ден. Ежедневното им приложение или използването на алтерниращи схеми временно подобрява или забавя прогресията на мускулната дистрофия (6 месеца до 2 години), стабилизира мускулната сила и функция, намалява честотата на усложненията като сколиоза, подобрява дихателната функция и намалява честотата на сърдечните усложнения. Механизмите на действие на КС на клетъчно ниво, които водят до забавяне на прогресията на заболяването, остават неясни. Съществуват различни теории, проучени при експериментални модели на мишки. Кортикостероидната терапия се започва в стадия на „плато“ на двигателните функции между 4 и 8 г., когато не се установява нито прогрес, нито регрес на двигателните умения. Ежедневният прием е с доказано по-добър ефект от алтерниращия. Продължаване на лечението с дози 0,3-0,6 mg/kg/ден след загуба на самостоятелна походка се препоръчва с цел да се запази мускулната сила на горните крайници, забави развитието на сколиоза, дихателна и сърдечна недостатъчност. След започване на терапията пациентът се проследява на всеки 3-6 месеца, за да се отчете ефекта от лечението, както и нежелани лекарствени реакции (НЛР), което дава възможност за корекция на дозата. Продължителната кортикостероидна терапия има много НЛР като наддаване на тегло, артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, язвена болест, чернодробна стеатоза, панкреатит, ятрогенен хиперкортицизъм с центрипетално затлъстяване, facies lunata, акне, хирзуитизъм, стероиден диабет, дислипидемия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза, остеопороза с компресионни фрактури, конвулсии, бенигна интракраниална хипертензия, емоционална лабилност и психози, катаракта и имunosупресия с рецидивиращи инфекции. Препоръчва се на всеки 3 месеца при пациентите на кортикостероидна терапия да се оценява мускулната функция, да се проследява телесната маса, артериалното налягане, дихателните капацитети. При поява на НЛР може да се намали дозата или да се премине към алтерниращи схеми с 15 дни прием, 15 дни почивка.

Пациентите с ПМД Duchenne са с по-ниска костна плътност, дори преди да загубят способността за самостоятелна походка. Хроничната кортикостероидна

терапия допълнително намалява костната плътност, което налага прием на калций (1000 mg/ден) и витамин D (400 Е/ден). Бифосфонати се препоръчват при деца с фрактури. Преди да се започне кортикостероидната терапията е важно детето да е имунизирано според имунизационния календар на страната и да има имунитет срещу варицела и туберкулоза.

При пациенти с ПМД тип Becker ефектът на терапия с кортикостероиди не е проучен, поради по-бавната прогресия и по-късната инвалидизация.

Медикаментозна терапия на сърдечните прояви. Дилатативната кардиомиопатия е често усложнение при пациентите с дистрофинопатии. По-късната ѝ изява в сравнение със засягането на скелетните мускули се обуславя от намалената физическа активност при пациентите, вследствие загубата на способността за самостоятелна походка. Сърдечното засягане е непосредствена причина за смърт при около 10% от тези пациенти.

Препоръчваните медикаменти, които забавят сърдечното засягане и подобряват прогнозата: АСЕ-инхибитори (ангиотензин конвертиращ ензим) или ангиотензин-рецепторни блокери, β -блокери и spironolactone. Този ефект се постига чрез превенция на ремоделирането и дилатацията на лявата камера и развитието на фиброза, което намалява риска от развитие на сърдечна недостатъчност, камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт и увеличава продължителността на живота при пациентите с дистрофинопатии. Те се препоръчват като медикаменти на първи избор при пациенти с намалена фракция на изтласкване без клинични прояви. При изява на сърдечна недостатъчност се препоръчва симптоматично лечение с бримкови диуретици и spironolactone.

Физиотерапията е важен елемент от комплексното лечение на дистрофинопатиите. Прилага се във всеки един момент от прогресията на заболяването както при подвижни, така и при загубили способността си да ходят пациенти. Основите ѝ цели са да забави намалението на мускулната сила и маса, да поддържа дихателните обеми, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на живот на болните. Физиотерапия следва да се започне непосредствено след поставянето на диагнозата. Първоначален приоритет е превенцията на възникването на асиметрични контрактури на Ахиловите сухожилия, коленните и тазобедрените стави, като по този начин се намалява риска от последваща сколиоза. Пасивните

разтягания и използването на глезенни ортези са основен момент от лечението в етап, когато пациентите са все още подвижни. Глезенните ортези се поставят нощем, защото затрудняват ходенето през деня. Приложението на гореописаните методи на разтягане следва да се извършва 4-5 дни в седмицата. Момчетата следва да се стимулират да практикуват подходящи физически упражнения и хидротерапия. Използването на колянно-глезенни ортези може да удължи във времето способността за самостоятелно ходене и стоене прав. Не рядко тяхната употреба се предшества от тендоелонгации на Ахилевите сухожилия.

Ортопедична хирургия. Около 90% от момчетата с дистрофинопатия развиват клинично значима сколиоза. Подходящата профилактика срещу гръбначните изкривявания при тези пациенти трябва да започне преди да са изгубили способността си да се движат и включва физиотерапевтични процедури и подходяща поза, избягваща тазовата асиметрия. Веднъж появила се, сколиозата може да бъде коригирана хирургично. С най-добър ефект са тези интервенции, извършени на етап, когато гръбначният стълб е все още подвижен и ъгълът на Cobb е 20-40°. В тези по-ранни стадии на заболяването дихателната и сърдечната функции на тези болни са достатъчно съхранени, за да може организъмът им да понесе оперативна интервенция. При пациенти, контраиндицирани за операции се използват съответни стабилизиращи колани и корсети. Тендоелонгациите на Ахилевите сухожилия също имат значение за удължаване във времето на способността на тези болни да ходят самостоятелно.

Поддържане на дихателните функции. Честите дихателни инфекции и прогресиращата дихателна недостатъчност в по-напредналите стадии на ПМД тип Duchenne налагат периодично мониториране на дихателните функции чрез спирометрия и измерване на кръвните газове, както и съответна терапия. Обезпокояващи симптоми, налагащи терапия са: белези на нощна хиповентилация (нарушения в съня, дневна умора, нарушена концентрация), намален апетит, $SO_2 < 92\%$, $ФВК < 60\%$ от очаквания, чести дихателни инфекции. В по-ранните стадии добър имат дихателната гимнастика и постуралният дренаж.

Честите дихателни инфекции изискват използването на пневмококова ваксина и ежегодно приложение на противогрипна ваксина, както и адекватна

антибиотична терапия за лечение. Изкуствената вентилация с позитивно налягане най-често започва да се прилага около 17-годишна възраст. Основна индикация за приложението на неинвазивна нощна вентилация (ННВ) е установяването на клинично изявена нощна хиповентилация. В напредналите стадии на заболяването при установена дневна хиперкапния неинвазивната вентилация се прилага и през деня. Приложението на ННВ води до подобрене на качеството на съня, намаляване на дневната сънливост, забавяне на прогресията на дихателната слабост и подобряване качеството на живот. Емпирично е установено, че нощната вентилация (неинвазивна или инвазивна чрез трахеостомия) води до дългосрочна стабилизация на дихателните функции, редукция на дихателните инфекции и увеличение на продължителността на живота. С напредване на заболяването периодите на изкуствена вентилация в рамките на денонощието се удължават.

Кислородотерапията трябва да се прилага изключително внимателно, защото въпреки привидното подобрене на хипоксемията, може да маскира подлежащата причина, като ателектаза или хиповентилация и до засили хиперкапнията. При хипоксемия, обусловена от хиповентилация се препоръчва възстановяване и подобряване на проходимостта на дихателните пътища чрез мануални или механични методи. Препоръчват се и методи за подобряване на откашлянето – мануално, чрез Амбу или апарати за cough assist.

Фигура 1. Алгоритъм на проследяване на дихателните функции при пациенти с ПМД тип Duchenne.



Фигура 2. Дихателни интервенции при пациенти с ПМД тип Duchenne

Стъпка 1:

При ФВК <40% използване на мануални техники или механичен инсуфлатор/ексуфлатор

Стъпка 2: мануални и механични техники за откашляне

Необходими при:

- При дихателни инфекции и peak cough flow <270 L/min*
- Базов peak cough flow <160 L/min или максимално експираторно налягане <40 cmH₂O
- Базов FVC <40% или <1.25 L при възрастни

Стъпка 3: нощна хиповентилация

- Прояви на хиповентилация (пациенти с ФВК <30%)
 - Базисно SpO₂ <95% и/или CO₂ >45 mm Hg в будно състояние
 - Апнея/хипопнея индекс >10 на час от полисомнография или 4 или повече епизода на спадане на SpO₂ <92% или спадане на SpO₂ с 4% на час по време на сън
- Техниките на подобряване на обема на белите дробове и възстановяване на проходимостта на дихателните пътища следва да предшестват неинвазивната вентилация.

Стъпка 4: Дневна вентилация

При пациенти на нощна вентилация, дневната се включва при горепосочените условия:

- Самостоятелно удължаване на периодите на нощна вентилация и в часовете на събуждане
- Нарушено преглъщане, всл. на диспнея, което се облекчава при вентилация
- Затруднен говор, всл. диспнея
- Симптоми на хиповентилация с базисно SpO₂ <95% и/или CO₂ >45 mm Hg в будно състояние

Продължителното приложение на неинвазивна вентилация с подпомагане на откашлянето може да улесни ендотрахеалната екстубация при интубирани в хода на инфекция или оперативна интервенция пациенти.

Стъпка 5: Трахеостома

- Ефектът от неинвазивната вентилация не е оптимален
- Три неуспешни опита за екстубация, въпреки употреба на оптимален режим на неинвазивна вентилация и откашляне
- Невъзможност на методите на неинвазивна вентилация и откашляне да профилактират аспирация и спадане на сатурацията под 95%, налагащо аспирация

Хранене. Пациентите с ПМД тип Duchenne са с повишен риск от недोхранване и *obesitas*, което налага оптимален контрол на приема на хранителни вещества, така че BMI да се поддържа между 10 и 85 персентиля. Хранителният режим следва да се оценява за прием на енергия, белтъци, течности, калций и витамин D. Оценка на преглъщането следва да се извършва при загуба на тегло повече от 10%, удължаване периодите на хранене с повече от 30 мин., задавяния, аспирационна пневмония. Констипацията и

гастроезофагеалният рефлукс са едни от най-честите гастроинтестинални усложнения при пациентите с ПМД тип Duchenne. В тези случаи се препоръчват лаксативи - лактулоза, полиетилен гликол или механични методи за почистване. За гастроезофагеалния рефлукс се прилагат - H2 блокери, инхибитори на протонната помпа, прокинетици.

Анестезия: При необходимост от обща анестезия следва да се има предвид повишения риск от подобно на малигнена хипертермия състояние при пациенти с дистрофинопатия и използване на инхалационни анестетици от групата на халотан и миорелаксанти от групата на сукцинилхолин. Силно се препоръчва обща венозна анестезия. Абсолютно противопоказани са деполяризиращи миорелаксанти като сукцинилхолин. Пациентите са под риск от потенциално фатална рабдомиолиза и хиперкалиемия при прилагане и на някои инхалаторни анестетици. Преди и след хирургични процедури са необходими консултации с кардиолог и пулмолог и анестезиологът трябва да е подготвен за възможна сърдечна и дихателна декомпенсация по време и след хирургичната интервенция.

4. Прогресивни мускулни дистрофии тип пояс-крайник (Пояс-крайник мускулни дистрофии ПКМД)

ПКМД са група от генетично хетерогенни мускулни дистрофии, които се унаследяват по автозомно-доминантен (АД) или автозомно-рецесивен (АР) начин, имат вариабилна възраст на начало - от детска до зряла и се характеризират с начална, преобладаваща и прогресираща слабост на мускулите на тазовия и раменния пояс. Всички болни са придобили самостоятелна походка в даден етап от живота си, като за да се счита за нова форма дадена ПКМД, мутациите в съответен нов ген, трябва да се установяват в поне две несвързани помежду си семейства. Промените от хистологичното изследване на мускулите и изобразяващите техники са дистрофични. Дегенеративните промени на МРТ на мускули се определят като замяна на мускулната тъкан с мастна или съединителна на T₁ секвенциите, а дистрофичните хистологични промени включват некроза с регенерация и фибрози. КФК в серума трябва да е увеличена.

Болестността на ПКМД се оценява на 1,63 на 100 000 души население с вариация 0,56–5,75/100 000 в различните популации.

Класификация: На базата на старата класификация от 1995 г. формите на ПКМД се разделяха на АД тип 1 и АР тип 2, следвани от съответната буква, като поредност на идентифицираните в годините гени (таблица 3). На базата на развитие на молекулярно-генетичните изследвания броят на формите силно нарасна, което доведе до изчерпване на буквите на АР форми. Освен това се оказва, че част от формите могат да се класифицират в други групи заболявания-вродени миопатии, метаболитни миопатии и т.н., което наложи предложението за нова класификация пред 2018 г. Според нея с D се означават АД форми, а с R- АР, следвани от съответна цифра. С X ще се обозначават X-свързани форми, ако такива бъдат идентифицирани. На таблица 3 се представени формите според двете класификации и причините за отпадане на някои от тях при тази от 2018 г.

Етиология: Различните форми на ПКМД са обусловени от мутации в различни гени, кодиращи протеини, които имат структурна функция или участват в метаболизма или сигналната трансдукция на мускулните клетки (таблица 3).

Таблица 3. Генетична класификация на ПКМД (1995 г. и 2018 г.)

Заболяване по класификацията от 1995 г.	Ген/локус/белтък	Субгрупа	Заболяване по класификацията от 2018 г.	Причина за изключване от групата на ПКМД
ПКМД1А	<i>MYOT/Myotilin</i>	Z-диск протеинопатии	Миофибрилерни миопатии	Наличие на дистална слабост
ПКМД1В	<i>LMNA/Lamin A/C</i>	Заболявания на ядрената мембрана	Emery-Dreifuss мускулна дистрофия (EDMD)	Сърдечни аритмии, отнесени към EDMD
ПКМД1С	<i>CAV3/ Caveolin-3</i>	Кавеоло-асоциирани мускулни дистрофии	Rippling muscle disease	rippling muscle disease, миалгии
ПКМД1D	<i>DNAJB6/DNAJ/Hsp40 homolog, subfamily B, member 6</i>	Z-диск протеинопатии	ПКМД D1 DNAJB6-related	

ПКМД1Е	<i>DES/Desmin</i>	—	Миофибрилерни миопатии	Кардиомиопатия, дистална слабост
ПКМД1F	<i>TNPO3/ Transportin-3</i>	Заболявания на ядрената мембрана	ПКМД D2 TNPO3- свързана	
ПКМД1G	<i>HNRNPDL/ Heterogeneous ribonucleoprotein D-like protein</i>	—	ПКМД D3 HNRNPDL- свързана	
ПКМД1H	3p23-p25.1/ Неизвестен	—	Не е потвърдена	Погрешен линкидж
ПКМД1I	<i>CAPN3/ Calpain-3</i>	Калпаинопатия	ПКМД D4 calpain3- свързана	
ПКМД2A	<i>CAPN3/ Calpain-3</i>	Калпаинопатия	ПКМД R1 calpain3- свързана	
ПКМД2B	<i>DYSF/ Dysferlin</i>	Мускулни дистрофии с нарушено възстановяване на клетъчната мембрана	ПКМД R2 dysferlin- свързана	
ПКМД2C	<i>SGCG/ γ-sarcoglycan</i>	Саркогликанопатии	ПКМД R5 γ - sarcoglycan- свързана	
ПКМД2D	<i>SGCA/ α-sarcoglycan</i>	Саркогликанопатии	ПКМД R3 α – sarcoglycan- свързана	
ПКМД2E	<i>SGCB/ β-sarcoglycan</i>	Саркогликанопатии	ПКМД R4 β- sarcoglycan- свързана	
LGMD2F	<i>SGCD/ δ-sarcoglycan</i>	Саркогликанопатии	ПКМД R6 δ – sarcoglycan- свързана	
ПКМД2G	<i>TCAP/ Telethonin</i>	Z-диск протеинопатии	ПКМД R7 telethonin- свързана	

ПКМД2Н	<i>TRIM32/Tripartite motif containing-32</i>	—	ПКМД R8 TRIM 32-свързани	
ПКМД2I	<i>FKRP/ Fukutin-related protein</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R9 FKRP-свързани	
ПКМД2J	<i>TTN/ Titin</i>	Z-диск протеинопатии	ПКМД R10 Titin-свързана	
ПКМД2K	<i>POMT1/ Protein-O-mannosyl transferase-1</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R11 POMT1-свързана	
ПКМД2L	<i>ANO5/ Anoctamin-5</i>	Мускулни дистрофии с нарушено възстановяване на клетъчната мембрана	ПКМД R12 anoctamin5-свързана	
ПКМД2M	<i>FKTN/ Fukutin</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R13 Fukutin-свързана	
ПКМД2N	<i>POMT2/ Protein-O-mannosyl transferase-2</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R14 POMT2-свързана	
ПКМД2O	<i>POMGNT1/ Protein-O-mannose b-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R15 POMGnT1-свързана	
ПКМД2P	<i>DAG1/ Dystrophin-associated glycoprotein-1 (α-dystroglycan)</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R16 α-dystroglycan-свързана	
ПКМД2Q	<i>PLEC1/ Plectin</i>	Z-диск протеинопатии	ПКМД R17 plectin-свързана	
ПКМД2R	<i>DES/ Desmin</i>	Z-диск протеинопатии	Миофибрилерни миопатии	Дистална слабост
ПКМД 2S	<i>TRAPPC11/ Transport protein particle complex 11</i>	α-дистрогликанопатии	ПКМД R18 TRAPPC11-свързана	

ПКМД 2Т	GMPPB/ GDP-mannose pyrophosphorylase B	α-дистрогликанопатии	ПКМД R19 GMPPB-свързана	
ПКМД 2U	ISPD/ Isoprenoid synthase domain-containing protein	α-дистрогликанопатии	ПКМД R20 ISPD-свързана	
ПКМД 2V	GAA/ α-1,4-glucosidase	—	Болест на Pompe	Метаболитна миопатия
ПКМД2W	LIMS2/ LIM и senescent cell antigenlike domains 2	—	PINCH-2 свързана миопатия	При 1 семейство
ПКМД2X	POPDC1/ Popeye domain-containing protein 1 Nuclear envelopathies	Заболявания на ядрената мембрана	BVES- свързана миопатия	При 1 семейство
ПКМД2Y	TOR1AIP1/ Torsin-A interacting protein 1 или lamin-associated protein 1	Заболявания на ядрената мембрана	TOR1AIP1-свързана миопатия	При 1 семейство
ПКМД2Z	POGLUT1/ Protein O-glucosyltransferase 1	α-дистрогликанопатии	ПКМД R21 POGLUT1-свързана	
Bethlem миопатия- AP	COL6A1, COL6A2, COL6A3		ПКМД R22 collagen 6-свързана	
Bethlem миопатия- АД	COL6A1, COL6A2, COL6A3		ПКМД D5 collagen 6-свързана	
Laminin α2-свързана мускулна дистрофия	LAMA2		ПКМД R23 laminin α2-свързана	
POMGNT2-Свързана мускулна дистрофия	POMGNT 2		ПКМД R24 POMGNT2-свързана	

Патогенеза: Въз основа на патогенетичните механизми, които водят до мускулното увреждане се разграничават следните субгрупи на ПКМД:

α-дистрогликанопатии: α-дистрогликанът е гликозилиран сарколемен гликопротеин с основополагаща роля в поддържането на сарколемната цялост чрез осигуряване на връзка между дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс и екстрацелуларните структури. При тази подгрупа ПКМД е налице абнормно гликозилиране на α-дистрогликана с намалена имунореактивност в мускулните биопсии. α-дистрогликанопатиите са следствие от мутации в гена, кодиращ самия протеин или мутации в гени, кодиращи протеини, участващи в неговото гликозилиране (таблица3). α-дистрогликанопатиите включват 10 форми ПКМД. Те имат широк клиничен спектър със засягане на мускулите, очите и мозъка, вариращи от тежкия мускул-око-мозък синдром или синдром на Walker–Warburg през умерено тежка вродена мускулна дистрофия с дефект в невронната миграция до леката ПКМД с или без интелектуален дефицит и дискретни мозъчни аномалии.

Калпаинопатия: CAPN3 кодира мускулно-специфична калций-активирана неутрална протеаза calpain-3, която се свързва с титина и дисферлина и има основна роля в саркомерното ремоделиране. Въпреки че калпаинопатиите са с рецесивно унаследяване, в последните години се описват и доминантни форми.

Кавеолинопатии: Кавеолите са малки инвагинации в клетъчната мембрана на различни видове клетки, вкл. мускулните, които имат основна роля за поддържане на сарколемната цялост, регулацията на транспорта на везикули и сигналната трансдукция. Кавеолите са изградени от два основни вида протеини- кавеолини и кавини, нарушената функция на които, води до дегенерация на мускулните влакна. Те са отделени от групата на ПКМД в класификацията от 2018 г.

Мускулни дистрофии с нарушено възстановяване на клетъчната мембрана: Към тази група се отнасят дисферлинопатията и аноктаминопатия-5. Dysferlin има значение за сливането на везикули при възстановяването на клетъчната мембрана, подобна функция макар и не напълно изяснена се предполага, че има anoctamin-5.

Заболяванията на ядрената мембрана се дължат на мутации в гени, кодиращи протеини, изграждащи тази мембрана. Към тази група ПКМД отнасяме формата с нарушена функция на transportin 3 (TNPO3, ПКМД1F, ПКМДD1).

Саркогликанопатии: Саркогликановият субкомплекс е елемент на дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс, състоящ се от четири елемента(α -, β -, γ -, and δ -sarcoglycan), които участват в сарколемния интегритет.

Z-дискпротеинопатии: Z-дискът е структура за свързване на тънките филаменти, която определя границите на саркомера. Мутациите в гените, кодиращи протеини от Z-диска водят да т.нар. миофибрилерни миопатии, характеризирани се със саркоплазмени агрегати от миофибрилерни деградационни продукти.

Клинични характеристики: При пациентите с ПКМД е налице мускулна слабост, засягаща първоначално мускулите на тазовия и раменния пояс и проксималните мускули на крайниците със затруднено изкачване на стълби, изправяне от клекнало положение и промяна на походката - „клатушкаща“. При различните форми се наблюдават специфични особености по отношение на възрастта на начало, скоростта на прогресия, възрастта на загуба на самостоятелна походка, наличието на рабдомиолиза, асоциирани белези като сърдечно и дихателно засягане.

α -дистрогликанопатии: Мускулна псевдохипертрофия, сърдечно засягане и различни по тежест когнитивни нарушения са типични при пациентите с ПКМД2 α -дистрогликанопатии. Рабдомиолиза може да се установи при болни с мутации в FKRP-гена (ПКМД2I; ПКМД R9) и GMPPB-гена (ПКМД2T; ПКМД R19), докато мутациите в TRAPPC11 обуславят допълнителни прояви на хиперкинетични двигателни нарушения и хепатостеатоза.

Калпаинопатия: AP калпаинопатия се характеризира с ранно засягане на аддукторите и екстензорите в ТЗБС и флексорите в коленната става. Налице са криловидни лопатки, възможно е лека лицева слабост и ранни ставни контрактури. В някои случаи се описва рабдомиолиза при физическо натоварване. Сърдечното засягане не е типично, а рестриктивен тип дихателни нарушения са налице при около 20% от болните, но в редки случаи налагат неинвазивна вентилация.

Кавеолинопатии: Мутации в гена, кодиращ caveolin-3, обуславят развитието на ПКМД1C, rippling muscle disease, асимптомно повишена КФК, дистална миопатия и кардиомиопатия. При тези пациенти са налице болезнени мускулни крампи, „вълноподобни“ движения на мускулите, които могат да се

провокират и при перкусия. Тези феномени не се асоциират с ЕМГ активност. По новата класификация (2018 г.), те са отделени от ПКМД.

Мускулни дистрофии с нарушено възстановяване на клетъчната мембрана: При ПКМД2В, (ПКМД R2) и ПКМД2L, (ПКМД R12) е типично наличието на асиметрична атрофия m. quadriceps femoris и m. biceps brachii. И при двете форми нарушеният толеранс при физически натоварвания и рабдомиолизата могат да предшестват мускулната слабост. Жените са с по-лек клиничен фенотип. Кардио-пулмоналното засягане не е типично.

Саркогликанопатии: Повечето пациенти със саркогликанопатии са с Дюшен-подобен фенотип или по-лек подобен на ПМД тип Бекер. Налице е нарушен толеранс към физически натоварвания и епизоди на рабдомиолиза. Сърдечните и дихателните нарушения са типични.

Z-диск протеинопатии: При тези форми е налице изразено клинично разнообразие по отношение на мускулната слабост- тип пояс-крайник, дистална, скапуло-перонеална или аксиална. Периферната невропатия и кардиомиопатията са налице при около 20% от болните. Дихателната недостатъчност в ранните фази е типична при мутациите в TTN гена. При ПКМД2G са типични засягането на проксимални и дистални мускули на долните крайници и сърдечно засягане. При ПКМД2Q (ПКМД R17) мускулната слабост се асоциира с epidermolysis bullosa.

Таблица 4.Сравнително представяне на основните характеристики на АД и АР форми на ПКМД.

Характеристики	ПКМД1/D	ПКМД2/R
Начин на унаследяване	АД	АР
Подтипове	1A–1H	2A–2Z
Типична възраст на начало	Юношеска до късна зряла възраст ПКМД1D/D1 може да имат начало в детска възраст	Детска до зряла възраст
Слабост в крайниците	Лека	Умерена до тежка
КФК в серум	Нормална до леко повишена, с изкл. ПКМД 1C, където КФК е силно повишена	От леко до силно повишена

Намален толеранс към физически натоварвания/рабдомиолиза		2A (R1), 2B–2E (R2-R4), 2I(R9), 2L (R12) и 2T (R19)
--	--	---

Диагноза: Основните етапи при поставяне на диагнозата включват:

- Определяне на характеристиките на мускулно засягане - пояс-крайник, хумероперонеална, дистална слабост
- Определяне на типа на унаследяване
- Изясняване на принадлежността към етнически или религиозни малцинства
- Изследване на КФК в серум
- ЕМГ
- Оценка на сърдечния статус - ЕКГ, ехоКГ
- Оценка на вентилаторните показатели
- МРТ на мускулите
- Мускулна биопсия
- Молекулярно-генетично изследване - за мутации в конкретен ген, секвениране на екзома или генома.

МРТ на мускули:

При ПКМД2A/R1 паравертебралните мускули се засягат в ранните фази на заболяването. В областта на бедрата най-рано атрофични промени се откриват в аддукторите и *m. semimembranosus*. Характерна особеност е ранното ангажиране на *m. gastrocnemius medialis* и *m. soleus*.

При ПКМД2B/R2 *m. gluteus minimus* се засяга рано. Една от първите наблюдавани промени е миоедема в областта на мускулите аддуктори на бедрата и *m. gastrocnemius med.*

При ПКМД2I/R9 *mm. glutei* са едни от първите, които се засягат в хода на заболяването. В областта на бедрата задната мускулатура е най-силно ангажирана, най-вече - *m. biceps femoris*, *m. semitendinosus* и *m. semimembranosus*. В областта на подбедриците ранни атрофични промени се откриват в *m. gastrocnemius* и *m. soleus*.

При ПКМД2J/R10 се установява ранно и тежко засягане на *m. tibialis ant.*

При ПКМД2L/R12 се установява ранно засягане на задната бедрена мускулатура. На m. semitendinosus, при относителна съхраненост на m. sartorius, m. gracilis и m. rectus femoris. В областта на подбедриците m. soleus, m. gastrocnemius medialis са засягат рано.

При саркогликанопатиите аддукторите на бедрата, глутеалните мускули са най-рано и тежко засегнати при относително съхранени дистални мускули на подбедриците и дистални части на m. quadriceps femoris.

При ПКМД 2Z/R21 в областта на бедрената мускулатура се установява дегенерация отвътре навън.

Особености от мускулната биопсия:

Мускулната биопсия е с данни за дистрофични промени. При някои форми може да се установят и други специфични особености. При калпаинопатията в мускулната биопсия може да са налице еозинофилни инфилтрати, без еозинофилия в кръвта. Лобулираните мускулни влакна се установяват в по-напредналите стадии на заболяването. При ПКМД2В и ПКМД2L/R12 се откриват интерстициални и васкуларни амилоидни отлагания в скелетните мускули без системни такива. Rimmed вакуолите са типични при transportinopathy-3.

При саркогликанопатиите наред с дистрофичните промени са налице и изразени еозинофилни инфилтрати.

При имунохистохимично изследване се установява намалена до липсваща експресия на определен протеин, обусловени от мутации в съответния ген.

Лечение и грижи

Кардиологично лечение: Пациентите с ПКМД с известно кардиологично засягане и тези, при които липсва генетична верификация се насочват за кардиологична оценка- ЕКГ, ехоКГ. При тези с анамнеза за синкопи, аритмии се препоръчва провеждане на холтер ЕКГ. В зависимост от резултата кардиолог преценява необходимостта от поставяне на постоянен кардиостимулатор и приложението на АСЕ-инхибитори, бета-блокери и диуретици.

Дисфагия: При дисфагия, загуба на тегло, пациентът се насочва към гастроентеролог за оценка на риска за аспирация, обучение в техники за преглъщане и преценка на необходимостта от поставяне на гастро- или йеюностома.

Белодробни усложнения: Предвид факта, че пациентите с НМЗ може да нямат типичните симптоми на дихателна недостатъчност, като диспнея, при

всички болни се препоръчва ежегодна оценка на вентилаторните показатели чрез спирометрия в изправено и легнало положение. Пулмолог/анестезиолог преценява необходимостта от дихателно подпомагане чрез инвазивна или неинвазивна вентилация.

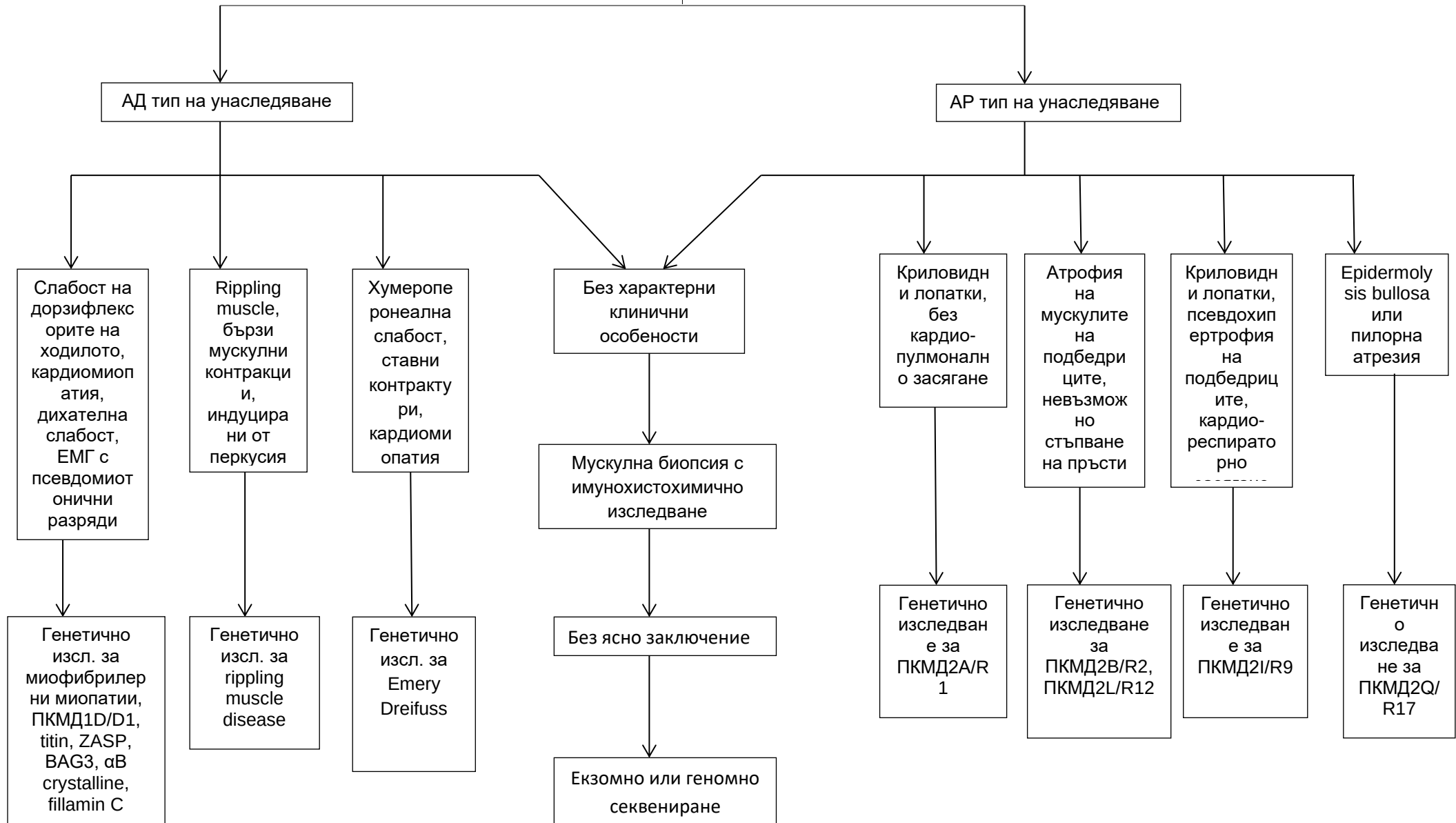
Сколиоза - необходимо е ежегодно проследяване на сколиозата чрез провеждане на рентгенографии. При необходимост пациентите се насочва за провеждане на ортопедични операции с цел да се поддържа позата, подвижността, да се поддържа кардиопулмоналната функция и да се подобри качеството на живот.

Рехабилитация - системно се провежда от рехабилитатор с опит в областта на НМЗ

До момента в България най-често диагностицираните форми са ПКМД2A/R1 – калпаинопатията, с мутации в екзони 4 и 7 на гена. Сред ромската популация се установява тип 2C/R5 с мутация с ефект на родоначалника C283Y в хомозиготно състояние, с фенотип близък до този при ПМД тип Duchenne. Сред българомохамедани най-честата форма е 2G/R7, обусловена от хомозиготната мутация p.Trp25X в TCAP.

Фигура 3. Диагностичен алгоритъм при пациенти с пояс-крайник мускулни дистрофии

Мускулна слабост тип пояс крайник



5. Фациоскапулохумерална дистрофия (ФСХД)

Това е третата по честота миопатия след ПМД тип Duchenne и миотоничната дистрофия тип Steinert. Тя е автозомно-доминантно заболяване.

Етиология и патогенеза. Заболяването е картирано върху дългото рамо на 4-та хромозома – 4q35, където е локализиран *DUX4*-гена в областта на макросателитните повтори D4Z4. Те в норма са между 11 и 100. При пациентите фрагментите са по-малки от 35 kb, а броят на повторите е от 1 до 10. Намалената дължина на D4Z4 води до хроматинова релаксация и супресия активността на *DUX4* при 95% от болните. При около 5%, т.нар. ФСХД 2 са без намален фрагмент и се установява мутация в *SMCHD1*, която води до хроматинова релаксация на D4Z4. При пациентите с най-големи известни делеции се развива конгенитална ФСХД. Когато размерът на оставащия ДНК фрагмент е 10-13 kb, началото е между 1 и 16 годишна възраст. При средно големи делеции (16 kb размер на оставащия фрагмент) - между 8 и 22 години. При малки делеции и размер на оставащия фрагмент 35 kb началото е 15-23 години. Част от индивидите, носители на генетичния дефект, са с асимптомно или субклинично протичане.

Клинична картина. ФСХД протича в шест стадия:

I -засягане на лицевите мускули

Първоначалната мускулна слабост засяга лицевите мускули, особено mm. orbicularis oculi, zygomatici и orbicularis oris. Характерно за болестта е съхраняването на: mm. masseter, temporalis и външните очни мускули. В по-късните стадии, клепачите не се допират, като част от склерата остава видима. При усмихване, устните ъгли се придвижват напречно. Засягането на лицевата мускулатура често е асиметрично и води до необичаен изглед на пациентите. С прогресиране на болестта, лицето губи нормалните си гънки и придобива безизразен вид.

II -засягане на мускулите на раменния пояс

В началото на болестта е характерна слабост на мускулите, фиксиращи лопатката. Ангажират се m. latissimus dorsi, pars ascendens на m. trapezius, mm. rhomboidei и m. serratus ant. “Криловидните лопатки” могат да се наблюдават, но в покой могат и да липсват. При абдукция и особено при отвеждане на ръцете напред, наличието им става по-видимо. Засягането на m. pectoralis major,

особено неговата стернокостална глава, води до характерно продължение напред и нагоре на аксиларните гънки и плосък изглед на предната гръдна стена.

III – засягане на екстензорите на стъпалото. *M. tibialis anterior* е особено тежко засегнат с развитие на степажна походка

IV - засягане на тазовия пояс

V - нарушена способност за изкачване на стълби

VI - загуба на самостоятелна походка.

При ФСХД могат да се наблюдават също:

- Леки ритъмно-проводни нарушения в 5% от пациентите (предсърдни тахиаритмии)
- Невросензорно намаление до пълна загуба на слуха
- Съдови промени в ретината
- Епилепсия
- Умствена изостаналост
- Психотични прояви

Диагноза. Диагностичните критерии включват:

- Първоначално засягане мускулите на лицето и раменния пояс, при съхранени външни очни мускули, фарингеални мускули и мускули на езика;
- Лицева слабост се установява при повече от 50% от засегнатите членове на фамилиите;
- АД тип на унаследяване при фамилните случаи;
- Данни за миогенни увреди от ЕМГ и мускулната биопсия.
- КФК са леко повишени - до 5 пъти над нормата.
- Молекулярният анализ с данни за мутации *DUX4*- гена или *SMCHD1* гена

Лечение и профилактика. Лечението е симптоматично чрез физиотерапия, кардиопротективни медикаменти.

6. Emery-Dreifuss мускулна дистрофия

Представява наследствена миопатия със специфичен фенотип и два типа на унаследяване: Х-рецесивен и автозомно-доминантен.

Етиология. Причинява се от мутации в три различни гена: емеринов *EMD* ген, намиращ се върху Xq28 хромозома, *FHL1* върху Xq26.3 и ламинов *LMNA* ген,

намиращ се върху 1q21 хромозома. Мутациите в EMD и FHL1 се унаследяват по Х-рецесивен начин, а мутациите в ламиновия ген – по автозомно-доминантен начин.

Патогенеза. Генетичните дефекти в емериновия ген водят до липса на ядрения белтък емерин, а дефектите в ламиновия ген – до липса на друг ядрен белтък ламин А/С. Двата ядрени белтъка са в общ комплекс и независимо от това кой от двата белтъка е дефицитен, клиничният фенотип е един и същ. FHL1 в своите три изоформи е експресиран в ядрото и цитоплазмата.

Клинична картина.

- Начало в детска възраст
- Ранни контрактури на глезенните, лакътните стави и гръбначния стълб
- Прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура приблизително симетрична
- По-късна слабост в раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура.
- Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия преди 30 год. възраст

Диагнозата се основава на клиничната триада: ранни контрактури, бавнопрогресираща хумероперонеална мускулна слабост и развитие на кардиомиопатия. За верифицирането и типизирането на заболяването е важно изследването на мускулна биопсия и молекулярно-генетично изследване. Биохимичното изследване открива умерено повишена или нормална КФК. ЕМГ показва миогенни промени. Провеждането на ЕКГ и ехокардиография е важно с оглед оценката на сърдечния статус на болните. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С. Генеалогичният анализ показва Х-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в един от трите гена.

Лечение и профилактика. Лечението е симптоматично, при някои от тях се налага поставянето на постоянен електрокардиостимулатор.

7. Метаболитни миопатии

Тази група от заболявания се характеризира с нарушения в биохимичните процеси, свързани с участието на АТФ и се проявяват с мускулна уморяемост, слабост, повишен мускулен тонус при натоварване и болки.

Класификация. Разделят се на три основни групи:

- Нарушения на въглехидратната обмяна
- Нарушения на липидната обмяна
- Митохондриални миопатии

7.1. *Нарушения на въглехидратната обмяна – мускулни гликогенози*

Най-общо мускулните гликогенози се делят на два основни вида: А/ причиняващи нарушена толерантност при физически упражнения и Б/ причиняващи постоянна мускулна слабост.

- *Мускулни гликогенози, причиняващи нарушена толерантност при физически упражнения*

Клинична картина. Обикновено възникват след интензивни физически упражнения. Най-честите признаци са мускулни болки, бърза уморяемост, “втвърдяване на мускулите”, крампи и миоглобинурия. Дължат се на различни специфични мускулни ензимни дефекти:

- Фосфорилаза В киназа

Х-свързана: Хq12

Рецесивна: 16q12

- Фосфорилаза (Болест на McArdle) - 11q13
- Фосфофруктокиназа (Болест на Tarui) : 1cen-q32
- Фосфоглицерат киназа - Хq13
- Фосфоглицерат мутаза – 7p12
- В-енолаза – 17pter
- Лактатдехидрогеназа – 11p15

- *Мускулни гликогенози, причиняващи постоянна мускулна слабост:*

Клинична картина. Установява се хипотония и постоянна мускулна слабост. Сухожилните рефлексии са отслабени. Често се придружават от сърдечни нарушения: кардиомегалия, застойна сърдечна недостатъчност, аритмия или дихателни нарушения. Обикновено се дължат на генерализирани ензимни дефекти. Степента на ензимната активност корелира с възрастта на началото и тежестта на заболяването.

- Дефицит на алфа глюкозидаза (гликогеноза тип 2; болест на Pompe): 17q23
- Алдолаза A: 16q22
- Амило-1,6 глюкозидаза (гликогеноза тип 3): 1p21
- Lamp 2: Xq24

Болест на Pompe

Наречена е още гликогеноза тип II или дефицит на кисела малтаза. Рядко метаболитно, мултисистемно, лизозомно заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване.

Епидемиология. Честотата на заболяването варира в различните популации от 1 на 40000 до 1 на 300000. В Южен Китай и Тайван честотата ѝ достига до 0,5-1% от общата популация, поради което се провежда и масов неонатален скрининг. В България до този момент са диагностицирани 8 болни с късна форма.

Етиология и патогенеза. Болестта е резултат от мутации в ген, локализиран върху 17q25, кодиращ ензима кисела алфа-глюкозидаза (GAA), който метаболизира лизозомния гликоген до глюкоза. Намалената или липсваща активност на този ензим води до натрупване на гликоген в лизозомите на мускулните клетки на скелетните мускули, сърцето и гладките мускули и в по-малка степен в други тъкани и органи с последваща структурна дезорганизация и клетъчна дисфункция в различни тъкани.

Клинична картина. Установява се клинично разнообразие по отношение на възрастта на начало, скоростта на прогресия и тежестта на органно засягане, корелиращи с дефицита на ензима кисела алфа-глюкозидаза. Описват се следните форми: класическа и некласическа инфантилна, с начало в ранна детска възраст, ювенилна и с начало в зряла възраст.

Класическата инфантилна форма на болестта на Pompe е най-тежка. Характеризира се с:

- Генерализирана мускулна хипотония – „синдром на отпуснато бебе”
- Забавено моторно развитие и бързо прогресираща мускулна слабост.
- Засягане на сърцето в рамките на хипертрофична кардиомиопатия, кардиомегалия с възможна обструкция на изходящия тракт на лявата камера и сърдечна недостатъчност

- Чести дихателни инфекции, дихателната недостатъчност и нарушеното дишане по време на сън
- Затруднено хранене
- Други признаци, които могат да се открият са макроглия и миопатен фациес, тремор, мускулни спазми, умствено изоставане, нарушение на слуха, дължащо се на отлагане на гликоген в сензорните клетки на кохлеата

Тези прояви се развиват най-често през втория месец, средно 1,6 мес. (0-6,8). Пациентите обикновено се диагностицират до 5-я месец. Леталният изход настъпва до 7-я месец. Много малък процент преживяват до 1-годишна възраст.

Пациентите с неklasическата инфантилна форма на болестта на Pompe имат по-лек фенотип, с начало на симптомите около 5-месечна възраст, по-лека кардиомиопатия и по-дълга преживяемост, средно 19 месеца.

Формите с късно начало - в детска, юношеска или по време на зрелостта са хетерогенни по възраст на начало и тежест на протичане с прогресиращо ангажиране на скелетните и дихателните мускули. Симптомите и признаците в началото на заболяването могат да се класифицират като:

- Пояс-крайник мускулна слабост, аксиална мускулна слабост
- Затруднения при бягане, изкачване на стълби, изправяне от легнало положение
- Миопатна походка
- Миалгии и асимптоматично покачване на КФК
- Дихателните нарушения - рестриктивен тип
- Някои пациенти развиват изразена скованост на гръбнака, известна като "ригиден гръбнак" и наподобяват клиничната картина на вродена миопатия. Засягането на сърцето и при късната форма е много по-рядко, като се установяват ритъмни и проводни нарушения. При няколко пациенти са описани и аневризми на базиларната артерия, вследствие на отлагане на гликоген в гладките мускули на кръвоносните съдове.

Диагнозата се основава на клинични, биохимични, хистологични и генетични изследвания

Изследвания. ЕМГ е с данни за миогенна увреда. Установяват се повишени стойности на креатин фосфокиназа (КФК), аспартат

аминотрансфераза (ASAT), аланин аминотрансфераза (ALAT), лактат дехидрогеназа (ЛДХ). При инфантилната форма рентгенографията е с данни за изразена кардиомегалия, а ЕхоКГ доказва хипертрофична кардиомиопатия. Функционално изследване на дишането (ФИД), оксиметрия и капнография, полисомнография за оценяване тежестта на дихателните нарушения.

Заболяването се потвърждава с доказването на дефицит на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв на филтърна бланка, в култивирани фибробласти и мускулна биопсия и се верифицира генетично с цел последваща пренатална диагностика в засегнатите семейства. Хистологичното изследване на мускул с имунохистохимия и електронна микроскопия е допълващ метод, особено при трудни случаи с клинична изява на неясна пояс-крайник мускулна дистрофия у възрастни. Хистологичното изследване на мускули установява ограничена дегенерация на миоцитите с по-тежко засягане на I тип мускулни влакна, както и гликогенно натрупване, под формата на PAS (Periodic Acid Schiff) - позитивни вакуоли. Електронно-микроскопското изследване установява гликоген в цитоплазмата и аутофагични вакуоли.

Лечението е комплексно: патогенетично ензим-заместително лечение, кардиологично лечение, лечение на белодробното възпаление и дихателни грижи (при обструктивна сънна апнея назален С-РАР, при нощна хиповентилация Bi-РАР, O₂-през нощта или постоянно при хипоксия); умерена рехабилитация; общи социални и психологични грижи, генетично консултиране и пренатална диагностика. Ензим-заместителната терапия (ЕЗТ) с кисела алфа-глюкозидаза в доза 20 mg/kg, приложена венозно всеки 2 седмици е патогенетичното лечение. При пациенти с детските форми на заболяването е установено подобрене на двигателните, дихателните и сърдечните функции с редукция на левокамерната хипертрофия, което води до удължаване на преживяемостта. При късните форми на заболяването ЕЗТ води до стабилизиране на мускулната сила и дихателната функция, с изразена вариабилност на ефекта при отделните болни

7.2. *Нарушения на липидната обмяна – липидни миопатии*

Липидните миопатии се дължат на генетични дефекти, водещи до липидни биохимични нарушения в мускулите. Повечето от тях са свързани с метаболизма на карнитина. Карнитинът е важен компонент в мастната обмяна – пренася

мастни киселини с дълги вериги през митохондриалната мембрана. Той се приема с храната, освен това се синтезира в черния дроб и бъбреците, транспортира се и участва в мускулното съкращение (90% от карнитина се намира в мускулите).

Класификация. Най-общо се разделят на две групи: липидни миопатии с нарушена толерантност при физически натоварвания, крампи, миоглобинурия и липидни миопатии с постоянна мускулна слабост.

- *Липидни миопатии с нарушена толерантност при физически натоварвания.*

Представяват липидни миопатии с дефектен транспорт на карнитин.

Етиология. Най-често се дължи на карнитин-палмитоил трансфераза II дефицит, причинен от мутации в CPT2 гена, локализиран върху 1p32 хромозома. Описани са, както автозомно-рецесивни, така и автозомно-доминантни форми. Това е най-честата причина за рецидивираща миоглобинурия.

Клинична картина. Началото на заболяването варира от юношеска до зряла възраст. Характерно е възникването на рабдомиолиза след дейности, изискващи оксидиране на мастните киселини (продължителни упражнения, излагане на студ, подлагане на диета, бедна на въглехидрати и богата на мазнини, инфекции, лечение с валпроати). Появяват се мускулна слабост и миалгии.

Изследвания. Серумната КФК е нормална или леко увеличена между епизодите, и е висока по време на рабдомиолизата. Активността на ензима карнитин-палмитоил трансфераза II е понижена до 80-90% от нормата.

Лечението е с чести хранения, с богата на въглехидрати и бедна на мазнини храна. Необходимо е да се избягват по-големи физически натоварвания.

- *Липидни миопатии с постоянна мускулна слабост.*

Представяват липидни миопатии, при които липсва карнитин.

Етиология. Дължат се най-често на дефицит на ензима ацетил-коА дехидрогеназа, причинен от мутации в различни гени.

Клинична картина. Началото обикновено е в детството или в ранната зрялост. Характеризира се с развитието на симетрична проксимална слабост.

Може да е налице и лицева слабост. Липсват болки и рабдомиолиза. При някои пациенти се развиват кардиомиопатия и застойна сърдечна недостатъчност. Прогресията е бавна.

Изследвания. Серумната КФК е умерено повишена. ЕМГ показва миогенни промени. Мускулната биопсия установява ниски нива на карнитин.

Лечението е с диета, бедна на масти, L-carnitine, 2-4 g/дневно, Riboflavin, 5-20 mg/дневно.

7.3. Митохондриални миопатии

Крайните метаболити на мастната и въглехидратната обмяна участват в цикъла на трикарбоновата киселина, а краят на оксидацията включва дихателните вериги в митохондриите. При митохондриални дефекти възниква нарушена митохондриална оксидация. Това води до включване в обмяната и на анаеробни механизми с повишаване на серумните нива на лактата и пирувата.

Класификация. Разграничават се различни клинични фенотипове: синдром на Kearns-Sayre, конгенитална мускулна дистрофия с митохондриални структурни промени, прогресираща външна офталмоплегия, енцефаломиопатии, кардиомиопатии и др.

Етиология. Причиняват се от различни мутации в митохондриалния геном.

Клинична картина. Началото е в детска възраст, с постепенно засилване на симптоматиката. Освен прогресираща мускулна слабост, пациентите могат да имат и редица други признаци: птоза на клепачите, сърдечни нарушения, глухота, ендокринни нарушения (хипопаратиреоидизъм, дизменорея), ментална ретардация и др.

Диагнозата се основава на провеждането на клинични, биохимични, хистологични и молекулярно-генетични изследвания.

Изследвания. Установяват се повишени серумни стойности на лактат и пируват. ЕМГ показва миогенни промени. Мускулната биопсия демонстрира характерните парцаливи червени влакна. При ехокардиографско изследване на сърцето може да се установи наличие на кардиомиопатия, най-често хипертрофична, но също така е възможно наличието на дилатативна или рестриктивна кардиомиопатия. Хистохимичните изследвания установяват

различните нарушения на окислителното фосфорилиране. Молекулярният анализ открива различни мутации в митохондриалната ДНК.

Лечение – Creatine 2 x 10 g/дневно, витамини, рехабилитация

8. Дистални миопатии

Представяват клинически и генетично хетерогенна група от заболявания, при които първоначално и предилекционно се засягат дисталните мускули на ръцете и/или краката.

Класификацията се основава на клинични, хистологични, имунохистохимични и молекулярно-генетични критерии. Отдиференцирани са над 15 различни форми на дистални миопатии (таблица 5).

Таблица 5. Видове дистални миопатии и клинични характеристики

Вид на дисталната миопатия	Тип на унаследяване	Ген/Локус	Ранно засягане	Стойности на КФК	Находки от мускулната биопсия
тип Wellander	Автозомно-доминантен	TIA1/2p13	> 40 г., екстензори на ръцете	Нормални или леко повишени	Миопатни ± вакуоли
Тибиална мускулна атрофия, Udd, /финландска/	Автозомно-доминантен	TTN/2q31	40-50 г., предните дистални мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Тип Gowers-Laying	Автозомно-доминантен	MYH7, 14q11	1.5 – 25 г., предните дистални мускули на краката	Повишени – до 3 пъти над нормата	Леки миопатни, вакуоли
KLHL9-свързана дистална миопатия	Автозомно-доминантен	KLHL9	8-16 г., предни дистални мускули на краката	1.5-14	Миопатни
Дистална ABD-филаминопатия	Автозомно-доминантен	7q32.1/FLNC	Дистални мускули на ръцете	Нормални или леко повишени	Групирани атрофични влакна

Дистална дистрофия + rimmed vacuoles	Автозомно-доминантен	19p13.3	10-50 г., дисталните мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Окулофарингеална дистална	Автозомно-доминантен	?	40 г., екстраокуларни	3 пъти по-високи	Миопатни, вакуоли
Дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост	Автозомно-доминантен	MATR3/5q31	35-57 г., дистални мускулни, гласни връзки	Нормални или повишени до 8 пъти	Миопатни, вакуоли
Миопатия + болестта на Pageti деменция	Автозомно-доминантен	VCP/9p13	20-40 г., проксимални и дистални мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Миопатия + болестта на Paget	Автозомно-доминантен	?	35-42 г., дистални мускули на краката; скапуларни	Нормални или високи	Миопатни
Миопатия с цитоплазматични телца	Автозомно-доминантен	?	40-50 г., ръце	Нормални или леко повишени	Миофибрилерни включвания
Наследствена миопатия с телца на включвания + ранна дихателна недостатъчност	Автозомно-доминантен	6q27	32-75 г., дистални мускули, дихателна мускулатура	Нормални или леко повишени	Миопатни, Еозинофилни включвания, вакуоли
Дистална миопатия със запазване на предните дистални мускули	Автозомно-доминантен	?	0-30 г., дистални мускули на крака и ръце	Нормални или леко повишени	Вариращи по размер влакна, няма вакуоли
Дистална миопатия с pes cavus и арефлексия	Автозомно-доминантен	19p13	15-50 г., дистални мускули на долните крайници,	2-6 пъти	Дистрофични, вакуоли

			дисфония, дисфагия		
Нова финландска дистална миопатия (MPD3)	Автозомно- доминантен	8p22-q11 and 12q13- q22	Над 30 г., ръце и предна мускулатура на подбедрицит е	1-4 пъти	Дистрофични, вакуоли, еозинофилни включвания
Дезмин	Автозомно- доминантен или рецесивен	DES/2q35	20-40 г., краката	Леко повишени	Миопатни, повишен дезмин
α B- кристалинопатия	Автозомно- доминантен	CRYAB/11q 22	Зряла възраст, краката	Леко повишени	Миопатни, повишен дезмин
Миофбрилерна + кардиомиопатия	Автозомно- доминантен	10q22.3	20-60 г., дистални мускули	Нормални или леко повишени	Миопатни, миофбрилерни
Скапулоперонеал на	Автозомно- доминантен	12q13.3	20-58 г., краката	От 1.5 до 10 пъти по- високи	Миопатни, фокални дезминови включвания
Тип Марксбъри- Григ	Автозомно- доминантен	LDB3/10q22. 3-q23.2	44-73 г.	От нормални до 6 пъти по-високи	Миопатни, дезминови включвания, малки вакуоли
Тип Miyoshi	Автозомно- рецесивен	DYSF, 2p13	20-50 г., задните дистални мускули на краката	Повишени - от 10 до 50 пъти	Миопатни. Липсват вакуоли
GNE миопатия /Тип Nonaka, AP наследствена миопатия с телца на включвания/	Автозомно- рецесивен	GNE/9p12- p11	20-40 г., предните дистални мускули на краката	Повишени – до 5 пъти над нормата	Миопатни, вакуоли
NEB-свързана дистална миопатия	Автозомно- рецесивен	NEB/ 3p22.1	Детска възраст, предна тибиална	Нормална, леко повишена	Атрофични влакна, nemaline rods

			мускулатура, екстензори на пръстите		
Дистална аноктаминопатия	Автозомно- рецесивен	ANO5/ <u>11p14.3</u>	Асиметрично ангажиране на подбедриц е	Над 10 пъти	Неспецифични промени

В България при ромски пациенти е диагностицирана GNE миопатията, вследствие хомозиготна мутация с ефект на родоначалника p.Ile587Thr в киназния домейн на GNE гена. При българските пациенти заболяването започва в третото десетилетие, но в редки случаи и значително по-рано. Дисталната слабост в долните крайници е водещ начален симптом при по-голямата част от засегнатите, като само при малка група в началото се установява дистална слабост в ръцете. M. quadriceps femoris и дихателните мускули остават слабо засегнати дори в напредналите стадии на болестта. При проследяване на пациентите с GNE- миопатия за самостоятелната походка се губи средно за $10,34 \pm 4,31$ г. от началото на заболяването. В сравнение с други кохорти пациенти с това заболяване в нашата група е налице висока честота на сърдечното засягане. Установява се изразена интер- и интра- фамилна вариация по отношение на клиничния ход и тежестта на заболяването, предполагаща влиянието на гени модификатори и фактори на околната среда.

9. Миотонии и миотонични дистрофии

Това са заболявания, обединени в обща група поради наличие на миотоничен феномен – затруднена релаксация след силно мускулно съкращение. Той е симптом на дистрофични и недистрофични миотонични заболявания.

Миотоничните дистрофии тип 1 (болест на Steinert) и тип 2 (PROMM) са генетични мултисистемни заболявания с автозомно-доминантен тип на унаследяване и непълна пенетрантност, които се характеризират клинично с миотонични феномени (затруднена релаксация след силно мускулно съкращение), прогресираща мускулна слабост и атрофия, катаракта, кардиомиопатия, гонадна атрофия и когнитивни нарушения. При болестта на

Steinert (МД 1) по-типична е слабостта на дисталните мускули, докато при PROMM (МД 2) клиничната картина е по-лека и се засягат преобладаващо проксималните мускули. По отношение на възрастта на началото и тежестта на клиничните симптоми се наблюдават изразени интер- и интра-фамилни вариации.

9.1. Миотоничната дистрофия (Болест на Steinert) е автозомно-доминантно заболяване с непълна пенетрантност.

Класификация. Разграничават се четири основни форми според началото на заболяването и тежестта на симптоматиката: конгенитална миотонична дистрофия, миотонична дистрофия на ранното детство, класическа миотонична дистрофия и лека форма.

Епидемиология. Болестта на Steinert е най-често срещаната форма на мускулна дистрофия при възрастни. Честотата ѝ в общата популация варира от 1/100 000 в някои области на Япония до 1/10 000 в Ирландия, а поради ефекта на родоначалника в Канада (Квебек) честотата ѝ достига до 1/530.

Етиология. Причинява се от динамични мутации - амплификация на тринуклеотидни (CTG) повторения в DMPK гена, локализиран върху 19q13.3 хромозома.

Патогенеза. Началото и тежестта на заболяването зависят от броя на амплифицираните повторения. Колкото по-голям е той, толкова по-рано започва и по-тежко протича заболяването. Установена е и полово-диференцирана експресия на гена. Заболяването е по-тежко, ако се унаследява от майката.

Клинична картина. Началото на заболяването и клиничните прояви имат широка вариабилност в зависимост от формата.

Конгенитална миотонична дистрофия се наблюдава по-често при новородените на майки с миотонична дистрофия. Характеризира се с генерализирана и тежка мускулна слабост от раждането, хипотония, затруднения при сучене и гълтане, дихателна недостатъчност. Липсва клинично миотония, но често може да се установи с ЕМГ. Мускулната хипотония и двигателната слабост може да се подобрят с годините, но по-късно се развиват симптомите на класическата форма. До 11 год. възраст се появява и клинически миотоничен феномен. Умственото изоставане с непрогресиращ характер е много характерно за конгениталната форма.

Миотоничната дистрофия на ранното детство обикновено започва между 5 и 10 г. Развива се генерализирана слабост, засягаща особено лицето и дисталните части на крайниците. Установява се и ментална ретардация.

Класическа миотонична дистрофия. Установява се изразен миотоничен феномен, както и слабост на следните мускули: m. orbicularis oculi, фарингеалните мускули, дистални мускули на крайниците. Характерна е атрофията на дъвкательните мускули. При прогресиране на заболяването се развива по-генерализирано мускулно засягане, но то никога не е тежко за проксималните мускули на крайниците и туловищната мускулатура. Други признаци на заболяването са катаракта, кардиомиопатия, ендокринни нарушения, стерилитет, когнитивен дефицит с нарушение в екзекутивните и езиковите функции, вниманието, зрителната перцепция и паметта.

Леката форма се характеризира клинически с катаракта, фронтално оплешивяване, минимален до липсващ мускулен дефицит или захарен диабет.

Диагнозата се основава на клинични, ЕМГ и генетични изследвания.

Изследвания. КФК е леко повишена. ЕМГ показва миотонични феномени и миогенни промени в няколко мускула. Невропсихологичното изследване може да установи степента на когнитивното нарушение. Молекулярно-генетичното изследване открива амплификация на тринуклеотидни повторения.

Лечение и профилактика. Провежда се лечение за миотонията с Procainamid 500-1000 mg/дневно, 3-4 пъти/дневно, Chinine 500-600 mg/12 ч., Phenytoin 300-400 mg/дневно, Mexiletine 200 mg/8 ч., Carbamazepin, 600 mg/дневно. Важно значение имат проследяването на кардиологичния статус и дихателните капацитети, както и периодичната физиотерапия. При необходимост се прилагат кардиопротективни медикаменти, а при проводни нарушения, може да си постави и пейсмейкър. При силно намалени витални капацитети инвазивна и неинвазивна вентилация може да бъде прилагана. Във връзка с установената антиципация при заболяването (във всяко следващо поколение започва по-рано и протича по-тежко), е препоръчително провеждането на пренатална диагностика в засегнатите фамилии.

9.2. PROMM – Проксималната миотонична миопатия представлява автозомно-доминантно заболяване.

Причинява се от транскрибирана, но нетранслирана експанзия на CCTG-нуклеотидни повтори в интрон 1 на ZNF9 (Zinc Finger protein 9) гена. Липсва корелация между размера на амплификацията и възрастта на началото на заболяването и тежестта на клиничната картина.

Клиничната картина е подобна на тази при миотонична дистрофия, но обикновено е по-лека. Наблюдават се проксимална и дистална мускулна слабост, миотония, сърдечно засягане, катаракта. Не е описана конгенитална форма.

Диференциалната диагноза с класическата миотонична дистрофия не винаги е лесна. При проксималната миотонична дистрофия са характерни по-изразени мускулни болки, проксимална слабост на бедрените мускули и по-леки когнитивни нарушения.

9.3. Недистрофичните миотонии спадат към групата на каналопатиите.

Наследствените нарушения на йонните канали (каналопатиите) са група от заболявания, причинени от мутации в гени, кодиращи йонни канали. Миотонията е симптом, който може да е налице и при натриеви и при хлорни каналопatii. Хлорните каналопatii включват доминантната myotonia congenita (Thomsen) и рецесивна генерализирана миотония (Becker).

- **Конгениталната миопатия тип Thomsen** е автозомно-доминантно заболяване със 100% пенетрантност. Причинява се от алелни мутации в гена за мускулните хлорни канали. Заболяването може да започне от раждането до ранно детство. Клиничните признаци са стегнатост на мускулатурата, особено след почивка. Мускулната функция се подобрява при продължителни упражнения. Заболяването не прогресира. Въпреки, че пациентите често съобщават за засилване на миотонията от студено, това не се доказва от обективното измерване на мускулните релаксационни времена.

Диагнозата се основава на клинични, ЕМГ и резултат от молекулярно-генетичното изследване.

- **Генерализираната миотония тип Becker** е автозомно-рецесивно заболяване. Причинява се от мутации в гена, кодиращ хлорните мускулни канали. Заболяването обикновено започва в първото, значително по-рядко - във второто или третото десетилетие. Клинични признаци са стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, но при продължителни упражнения

мускулната функция се подобрява. При някои пациенти е налице значителна, преходна слабост след почивка, която се подобрява няколко минути след извършване на упражнения. Слабостта е по-изразена в горните крайници, а миотонията - в долните. В много случаи е налице хипертрофия на бедрата и подбедриците. Оплакванията обикновено са прогресиращи няколко години след появата, а след това са без промяна.

Диагнозата се основава на клинични, ЕМГ и генетични данни.

Лечението е с мембранни стабилизатори като Procainamid 500-1000 mg/дневно, 3-4 пъти/дневно, Chinine 500-600 mg/12 ч., Phenytoin 300-400 mg/дневно, Mexiletine 200 mg/8 ч., и др. Препоръчва се избягване на физическо обременяване, излагане на студ, деполяризиращи миорелаксанти.

- **Конгениталната парамиятония** е автозомно-доминантно заболяване със 100 % пенетрантност. Причинява се от мутации в гена, кодиращ натриевите канали. Началото на заболяването е от раждането. Клиничните признаци са миотония, задълбочаваща се от неколkokратни съкращения (парадоксална миотония). При много фамилии парамиятонията, която значително се влошава при извършване на упражнения на студено, може да бъде последвана от слабост. Възстановяването от слабостта може да продължи няколко часа. При някои фамилии е налице миотония, зависима от студ и упражнения, но без слабост. Те често се диагностицират погрешно като myotonia congenita. Съществуват фамилии с класическите симптоми на конгенитална парамиятония, съчетани с епизоди от хиперПП. Не се наблюдава перманентна слабост.

Лечението е с антиаритмични медикаменти като mexiletine. Преди началото на антимиотоничната терапия с mexiletine се препоръчва изследване на сърдечния статус и изследване на серумните му концентрации поради тесния му терапевтичен спектър. При парамиятоничната хиперПП комбинираното използване на mexiletine и hydrochlorothiazide може да предотврати спазмите и слабостта, индуцирани от студ и спонтанните атаки на хиперкалиемична периодична парализа.

10. Периодични парализи

Тези заболявания се отнасят към групата на каналопатии, при които се наблюдават периоди на преходна мускулна слабост. Натриевите каналопатии

включват хиперкалиемична периодична парализа (хиперПП), нормокалиемична периодична парализа (нормоПП), конгениталната парамитония (КП) и калий-зависимата миотония (КЗМ). Хипокалиемичната периодична парализа, единственото заболяване в тази група, което не е свързано с миотония, е калциева каналопатия.

10.1. Хиперкалиемичната периодична парализа е автозомно-доминантно заболяване с пълна пенетрантност. Причинява се от мутации в гена, кодиращ натриевите канали. Началото на заболяването е от ранно детство до второ десетилетие. Тежестта му е много вариабилна. Клиничните признаци са епизоди на слабост, обикновено сутрин, продължаващи от 10 min. до около 1 час, много рядко до 1-2 дни. При някои пациенти честотата на епизодите е много рядка, а други имат епизоди на генерализирана слабост почти всеки ден. По време на пристъпите нивото на серумния К е на или над горната граница. Провокиращи тестове за епизодите на слабост са почивка след упражнения, гладуване или орален прием на К. Някои пациенти имат винаги леки признаци на миотония преди или в началото на епизодите. Други показват признаци на парамитония, а при трети, миотоничните признаци отсъстват. В края на паралитичния епизод серумните нива на К могат да паднат под нормата. Пациентите, изследвани по това време, могат да се диагностицират погрешно като хипоПП.

Лечението на по-тежките пристъпи е с интравенозно приложение на 10% Glucosae, Insulin, Calcium gluconicum и инхалации със Salbutamol. Профилактиката е избягване на гладуване и храни богати на калий, увеличение на солта, acetazolamide и калий-губещи диуретици.

10.2. Нормокалиемична периодична парализа. Описани са малък брой фамилии. Епизодите могат да продължат няколко дни без повишаване концентрацията на серумните К. При една от засегнатите фамилии е доказана мутация в гена, кодиращ натриевите канали. Мутации в същия локус при други фамилии причиняват хиперПП. Това дава основание на някои автори да смятат, че нормокалиемичната периодична парализа е вариант на хиперПП.

Калий-зависимата миотония (КЗМ) е автозомно-доминантно заболяване. Причинява се от мутации в гена, кодиращ натриевите канали. До сега са описани пет различни мутации. Клинична картина. Може да протича като флукутираща или перманентна миотония.

Флуктуиращата миотония варира в различните дни и се провокира от физически упражнения. Инфузията на калий засилва миотонията, но не причинява слабост, както при хиперПП. Други деполяризиращи агенти (напр. suxamethonium) също могат да предизвикат или да засилят миотонията с проява на тежки дихателни нарушения по време на обща анестезия, ако пациентът и анестезиологът не знаят за заболяването. Дори и при отсъствие на клинична миотония, латентната може да се верифицира при ЕМГ. При acetazolamide-зависимата форма, описвана също като атипична myotonia congenita, миотонията може също да флуктуира, и при упражнения да се провокира мускулна болка.

Перманентната миотония се проявява с персистираща генерализирана миотония и мускулна хипертрофия, особено в областта на шията и рамената. Епизодите на тежка миотония на торакалните мускули могат да бъдат животозастрашаващи поради нарушената дихателна дейност, особено при деца. Тъй като миотонията е тежка и се засилва от деполяризиращи агенти, никога не трябва да се прилага калий като диагностично средство.

10.3. Хипокалиемична периодична парализа е автозомно-доминанто заболяване с намалена пенетрантност при жените. Съотношението мъже/жени е 3-4 : 1. Две мутации в гена (CACLN 1 A3), кодиращ 1 субединицата на L-тип калциевия канал (DHP рецептор) причиняват клиничната картина при повече от 50% от фамилията. Началото на заболяването при тежките случаи е в ранното детство, като в 60% то е преди 16 годишна възраст. Леките случаи са с късно начало (в трето десетилетие). Проявява се с епизоди на слабост, обикновено във втората половина на нощта или в ранна утрин. Първоначално те са редки, но след няколко месеца или години зачестяват, понякога са ежедневни. Слабостта може да варира по тежест от лека временна слабост на изолирана мускулна група до генерализирана парализа. Обикновено силата постепенно се възстановява в рамките на деня. Понякога слабостта продължава два до три дни. Провокиращи фактори за нощен епизод често са усилената физическа активност или приемането на богата на въглехидрати храна в предхождащия ден. Леката физическа активност обаче може понякога да предотврати или отсрочи леките епизоди. По време на тежките епизоди серумният калий намалява и може да предизвика синусова брадикардия и ЕКГ признаци на хипокалиемия. Липсва, както клинична, така и електрична миотония. Независимо от тежестта и

честотата на паралитичните епизоди, 30% от пациентите развиват прогресивна проксимална миопатия с перманентна остатъчна слабост.

Лечението на по-леките пристъпи е с перорално приемане на Kalnormin 1 g., а при тежки – i.v. Kalium chloride, 0,3 – 0,5 % разтвор в 5% Glucose. Провежда се мониториране на ЕКГ и серумния калий. Профилактика – Acetazolamide, в доза 125-250 mg, 1-3 пъти дневно, калий-съхраняващи диуретици, бета блокери.

Общата анестезия при пациенти с някои мускулни заболявания може да доведе до усложнения, наподобяващи малигнена хипертермия. При миотониите и периодичните парализи succinylcholine и други деполяризиращи миорелаксанти могат да предизвикат силна миотонична реакция в отделни мускули (напр. m. masseter, по-рядко дихателни и други скелетни мускули). Миотонията може да се задълбочи и от прилагане на калий и антихолинестеразни медикаменти, както и при бременност и хипотиреоидизъм. За лечение се използват Mexiletine, 200 mg/8 ч., Lidocaine 50-100 ml 0,5% разтвор и техни производни. При прогресираща криза от малигнена хипертермия или при тежка миотонична реакция се прилага Dantrolene.

Б. Заболявания на периферния двигателен неврон

1. Спинална мускулна атрофия (СМА)

Представяват голяма група генетични заболявания, характеризирани се с дегенерация на алфа мотоневроните в предните рога на гръбначния мозък и двигателните ядра на краниалните нерви, водещи до прогресираща мускулна слабост и атрофии. Най-честата форма на СМА е АР заболяване, обусловено от мутации в гена, кодиращ протеина - survival motor neuron 1 (SMN1), локализиран върху 5q11.2-q13.3. При около 96% от болните е налице делеция на екзони 7 и 8 от SMN1 - гена, в по-редки случаи само на екзон 7. В 3-4% от случаите се установява друга мутация в комбинация с типичната делеция. SMN locusът върху 5 хромозома съдържа и SMN2 ген, който е близък по структура до SMN1. SMN2 е интактен при всички пациенти със СМА, като броят на копията варира от 1 до 4 и може да определи тежестта на заболяването. SMN1 кодира основното количество от пълноверижния SMN протеин, докато 90% от SMN2 иРНК не включва екзон 7, вследствие на което се синтезира бързо разграждащ се SMN протеин.

Патогенеза: SMN протеинът е от особена важност за нормалното функциониране на алфа мотоневроните.

Класифицира се в следните форми на базата на достигнатите моторни функции:

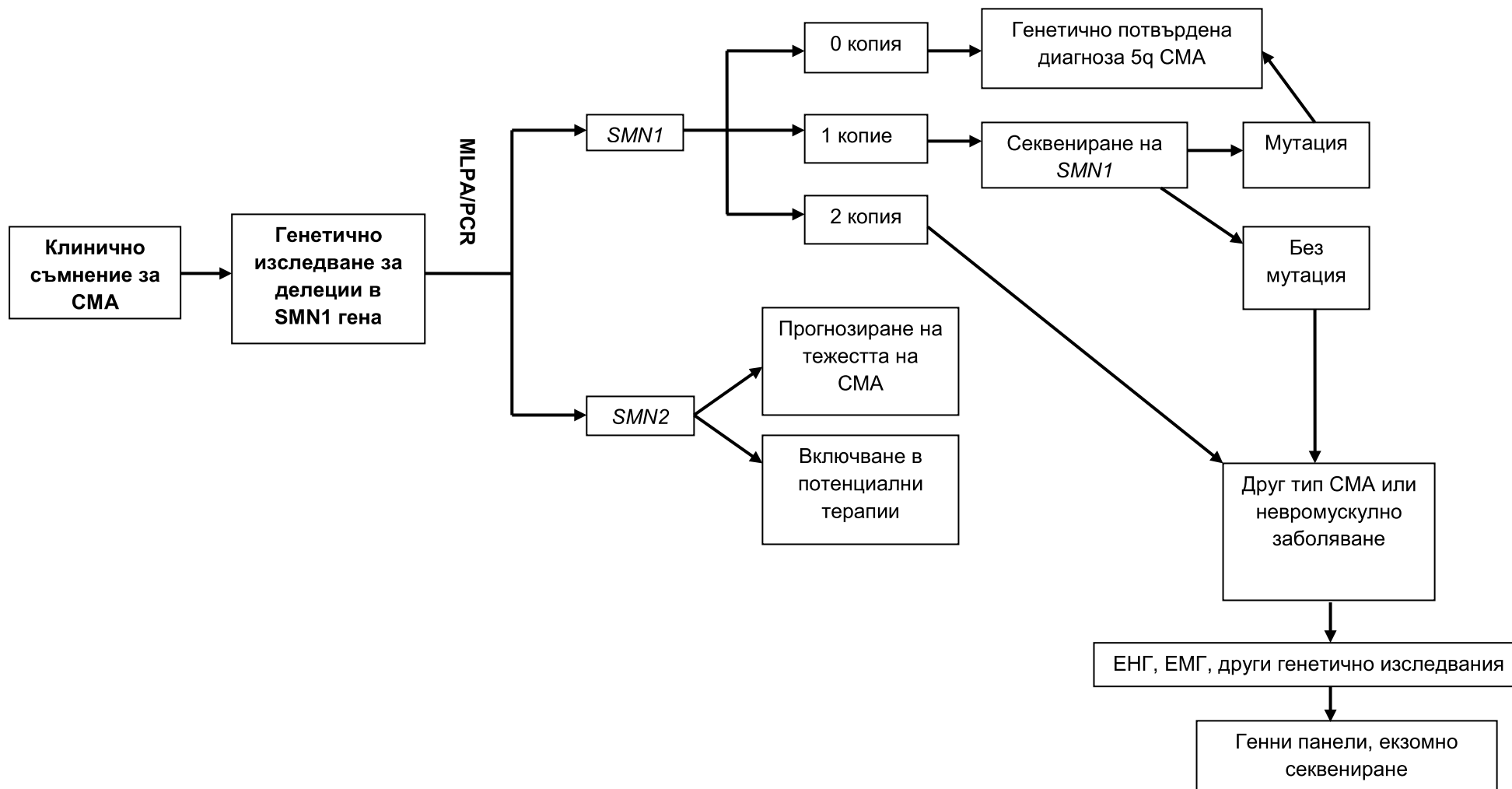
- СМА тип 1, при която децата не могат да седят без опора
- СМА тип 2, при която децата могат да седят, но не могат да ходят
- СМА тип 3, при която пациентите могат да ходят
- СМА тип 4 с начало в зрялата възраст

Клинични характеристики. Основните симптоми на заболяването включват мускулна хипотония, прогресираща проксимална мускулна слабост, по-изразена в долните крайници, булбарна слабост в по-напредналите фази на заболяването. Налице е слабост на междуребрениите дихателни мускули при относителна съхраненост на диафрагмата, което води до „камбаноподобна“ форма на гръдния кош и парадоксално дишане. При формата с начало в детска възраст са налице мускулна хипотония и слабост при по-леко проявени булбарно и дихателно засягане.

Диагнозата се базира на:

- Клиничните характеристики
- ЕМГ изследването с данни за преднорогова увреда
- КФК варира от нормална да леко повишена
- Окончателната диагноза се поставя чрез молекулярно-генетично изследване (фигура 4). Златен стандарт при генетичната верификация е количествената оценка на SMN1 и SMN2, чрез multiplex ligation dependent (MLPA) или количествена полимеразна верижна реакция или чрез секвениране от ново поколение (NGS), (фигура 4).

Броят на SMN2 копията определя тежестта на заболяването в повечето случаи, макар че съществуват и изключения. Болните със СМА тип 1 имат 2 SMN2 копия, тези със СМА тип 2- 3, тези със СМА тип 3- 4, а при болните със СМА тип 4 SMN2 копията са от 4 до 6.



Фигура 4. Диагностичен алгоритъм за пациенти със СМА.

Лечението и проследяването на пациентите със СМА изисква мултидисциплинарен подход.

Лечението на СМА ще се провежда:

- За пациентите на възраст от 0 до 3 г. в Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив
- За пациенти на възраст от 3 до 18 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, Клиника по нервни болести за деца на УМБАЛНП „Св. Наум“ и Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив
- За пациенти над 18 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, в УМБАЛНП „Св. Наум“ и в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив

Неврологът оценява мускулната сила, наличието на ставни контрактури на всеки 6 мес.

Zolgensma (onasemnogene apheresis) е първият медикамент за генна терапия на 5q спинална мускулна атрофия, при който се използва адено-асоцииран вирусен вектор серотип 9 (AAV9) за въвеждане на функционално копие на *SMN1* гена в мотоневроните. AAV9 преминава кръвно-мозъчната бариера. Регистриран е от FDA (Food and drug agency) на 24.05.2019 и от ЕМА (European Medicines Agency) на 18.05.2020 г. Показан е за пациенти със СМА с биалелна мутация в гена *SMN1* и клинична диагноза СМА тип 1, или пациенти с 5q СМА с биалелна мутация в гена *SMN1* и до 3 копия на гена *SMN2*.

Препоръчителната доза на Zolgensma е 1.1×10^{14} векторни геноми (vg) на kg тегло.

Преди приложението на медикамента следва да се изследват:

- AAV9 (анти-аденовирусни антитела)
- ПКК
- чернодробна функция: аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза, (AST) и общ билирубин

- Креатинин
- Тропонин-I

Медикаментът се прилага еднократно (веднъж в живота), като венозна инфузия за 60 мин. Възможна е имунна реакция срещу вирусния капсид, която да доведе до повишаване на чернодробните трансаминази, troponin I или тромбоцитопения. Това налага имуномодулация с кортикостероиди – в денят преди инфузията се започва системно приложение в доза еквивалентна 1 mg/kg/ден prednisolone, което продължава 1 мес. На 30 ден след апликацията се проследяват чернодробните функции. В случай че са нормални дозата на кортикостероида се намалява 0,5 mg/kg/ден - 2 седмици и 0,25 mg/kg/ден - 2 седмици, след което се спира. При повишени трансаминази се продължава приложението на кортикостероиди, като дозата им се преценява спрямо динамиката на трансаминазите.

Броят на тромбоцитите и чернодробните показатели се оценяват всяка седмица през първия месец и веднъж на две седмици през втория и третия месец.

Противопоказан е при свръхчувствителност на пациента към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Ефектът от лечението се проследява чрез CHOP-INTEND скалата при пациентите със СМА тип 1 и Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) скалата при СМА тип 2.

Включващи критерии за започване на терапия със Zolgensma

- Генетично доказана 5q СМА, вследствие мутации в *SMN1*- гена
- Клинична диагноза СМА тип 1 ИЛИ
- Пациенти с 5q СМА с биалелна мутация в гена *SMN1* и до 3 копия на гена *SMN2*
- Възраст до 2 г. ИЛИ
- Телесна маса до 20 kg
- Пациенти, при които се прилагат стандартите за грижи при СМА

Изключващи критерии за започване на терапия със Zolgensma

- Свръхчувствителност на пациента към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Наличие на анти- AAV9 антитела в титър над 1:50. Ако титърът им е над 1:50, изследването се повтаря отново след 2 седмици и ако се е нормализирал, пациентът може да бъде лекуван
- Пациенти с Нарушена чернодробна функция – трансаминази повече от 3 пъти над нормата
- Пациенти с тромбоцитопения

Nusinersen (SPINRAZA) е модифициран антисенс олигонуклеотид, който се свързва с интрона, следващ екзон 7 в пре-информационната РНК на *SMN2*. По този начин модулира сплайсинга на иРНК, за да включи екзон 7 и за да се синтезира по-голямо количество пълноверижан SMN протеин. Това е първият медикамент, одобрен за лечение на всички форми на 5q CMA (през декември 2016 от FDA и през май 2017 от EMA). Препоръчителната доза на медикамента е 12 mg (всеки флакон е 5 ml/12 mg), приложени интратекално. Терапията започва с четири натоварващи дози - три през 14 дни и четвъртата 30 дни след третата. След това поддържащите дози се прилагат през четири месеца. При предсимптоматично започнато лечение при болни със CMA тип се наблюдава двигателно развитие, близко до това на здрави деца. При другите клинични проучвания децата на терапия постигат статистически значимо подобрене на двигателните функции. Наблюдава се статистически значимо повишена преживяемост на пациентите със CMA тип 1. Медикаментът е одобрен за всички форми на заболяването и всички възрасти и вече са налице данни за ефективност и безопасност при пациенти над 18 г.

Най-честите нежелани лекарствени реакции са инфекции на горните и долните дихателни пътища, констипация, белодробни ателектази, протеинурия, както и главоболие, гадене и болка в лумбалната област, свързани със самата процедура.

Включващи критерии за започване на терапия с Nusinersen

- Генетично доказана 5q CMA, вследствие мутации в *SMN1*- гена
- Пациенти, при които се прилагат стандартите за грижи при CMA

- При отделните форми на СМА се изискват в допълнение:

При пациенти със СМА тип 1

- Пациентът е бил без симптоми за СМА на възраст 1 седмица.
- Пациентът трябва да има поне 2 копия на гена SMN 2.
- Пациентът трябва да има $SAO_2 > 95\%$ без нужда от асистирано дишане (включително и с CPAP - постоянно положително въздушно налягане) или от допълнителен кислород.

При пациенти със СМА тип 2

- Пациентът има поне 2 копия на SMN 2 гена.
- Пациентът не е зависим от асистирана вентилация или кислород - $SAO_2 > 96\%$

При пациенти със СМА тип 3

- Пациентът има поне 2 копия на SMN 2 гена.
- Пациентът не е зависим от асистирана вентилация или кислород - $SAO_2 > 96\%$

Исключващи критерии за започване на терапия с Nusinersen

- Анамнеза за заболяване на централната или периферната нервна система, което би затруднило интратекалното приложение
- Тежка сколиоза, която би затруднила интратекалното приложение на медикамент
- Анамнеза за имплантиран шънт
- Участие в клинично проучване за СМА
- Нарушение в кръвосъсирването, което би направило приложението на медикамента опасно за болния

Критерии за оценка на ефекта от лечението и продължаване на лечението:

- 3 месеца след шестата и преди седмата доза и след това на всеки 6 месеца, ако лечението продължава.
- Пациентът не трябва да се влошава по никой от следните параметри:

1. Обща двигателна функция, измерена по скалата за моторно-двигателни функции на Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE).

При пациентите със СМА тип 1 оценката на двигателните функции се извършва по скали:

- Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)
- Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

При пациентите със СМА тип 2 оценката на двигателните функции се извършва чрез:

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) score
- Revised Upper Limb (RULM)
- Мануално мускулно тестване (MRC скала)

При пациентите със СМА тип 3 оценката на двигателните функции се извършва чрез:

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) score
- Revised Upper Limb (RULM)
- Мануално мускулно тестване (MRC скала)
- 6 Minutes walking test (6MWT)- при запазена самостоятелно походка

2. Респираторна функция, оценена чрез спирометрия, оценка на PAO_2 и $PACO_2$ за период от време без допълнително подаване на кислород.

За изпълнението на тези тестове е необходимо предварително обучение.

Необходимите условия за приложение на медикамента в лечебно заведение:

- Помещение за приложение
- Протоколи за интратекално приложение
- Помещение за проследяване след интратекалното приложение
- Персонал с опит в интратекални манипулации, диагностика и проследяване на пациенти със СМА
- Условия и персонал за приложение на анестезия при необходимост
- Условия за реанимация при необходимост

Необходими специалисти за подготовка на пациента, извършване на процедурата и проследяване на пациента:

- Невролог
- Пулмолог
- Кардиолог
- Анестезиолог
- Физиотерапевт
- Медицинска сестра
- При необходимост - радиолог

Продължителност на престоя в болнично заведение - 48 ч.

- В деня преди апликацията на Nusinersen:
 - Оценка на ПКК, коагулация, урея, креатинин
 - Консултация с анестезиолог (ако се предвижда провеждане на манипулацията с анестезия)
 - Изследване за свръхчувствителност от локални анестетици (ако се предвижда локална анестезия)
 - Оценка на моторната функция (преди първата апликация, 3 мес. след шестата доза и впоследствие на всеки 6 мес.)
- В деня на апликацията на Nusinersen
 - Получаване на лекарството от болничната аптека.
 - Попълване на необходимите документи (медицинско досие на пациента, схема на терапия и назначение на Nusinersen).
 - Оценка на антропометрични показатели – височина и тегло.
 - При необходимост и преценка на лекуващия лекар може да се приложи:
 - Локална анестезия с:
 - Lidocain - крем
 - Lidocain инжекционен разтвор 20 mg/ml - 10 ml (локална инфилтрационна анестезия, след скарификационна проба).

- Обща анестезия след предварителна консултация от анестезиолог, пулмолог и кардиолог с Ketamine, Midazolam или Kalinox (компресиран медицински газ 50%/50% - азотен оксид N₂O, кислород O₂)
- Приложение на медикамента:
 - 1-ва апликация (Ден 0): пациентът трябва не да е приемал храна 2 часа преди инжекцията и профилът на коагулация трябва да е в норма (оценява се от лекар).
 - Следващи апликации: на празен стомах 1 час преди инжектирането.
 - Флаконът Nusinersen се изважда от хладилника поне 30 минути преди апликацията.
 - След изтеглянето в спринцовката на Nusinersen, лекарството трябва да се съхранява на тъмно, ако апликацията не се прави веднага (годно до 6 ч.).
 - Подготвяне на операционна количка с необходимото оборудване на лумбална пункция (ЛП):
 - Спринцовки за i.v. (интравенозни инжекции), (3 броя) от 10 ml, трикомпонентни
 - Две черни игли за лумбална пункция (22G 0.7 x 38 mm от 22 G 0.7 x 90 mm).
 - Стерилни компреси x 8 стерилни превръзки (2 пакета), Opsite, постоперативни (6.5 x 5 cm)
 - Три 2 ml епруветки за ликвор.
 - Стерилни ръкавици, престилки, маски, операционни чаршафи без прорези.
 - Дезинфектант.
 - Флаконът не се разклаща.
 - Изтегленото количество ликвор чрез ЛП е идентично с това на Nusinersen за една процедура (5 ml). Изтегленото количество ликвор се разпределя в трите епруветки, които трябва веднага да бъдат означени и прибрани за съхранение при температура -80°C.
 - Nusinersen трябва да се инфузира бавно за 2-3 минути.

- Пациентът трябва да е в легнало на една страна (антидекубитално) положение за 1 час след манипулацията.
- Осигуряване на апаратура за мониторинг на кардио-респираторните функции (при нужда).
- Наблюдение на пациента след процедурата.
 - Проверка на показателите на: час 0/ час 1/ час 2 (Т°/дишане/пулс/сатурация/RR) при първата процедура, а при следващите само на час 1.
 - Позволено е храненето след първия час, ако пациентът е добре.
 - Наблюдение за пост-пункционен синдром
 - Наблюдение на мястото на инжекцията за локални реакции.
 - Общо състояние: температура, повръщане
 - Лекарят разрешава изписването на пациента след преценка на състоянието му. Пациентът може да напусне клиниката след апликацията не по-рано от 2 часа при първа процедура или 1 час при следващите процедури, ако е приел храна, течности и се чувства добре.
 - Подготвяне на медицинската документация на пациента
 - Връщане на празния флакон и неговата опаковка на болничната аптека. Не се изхвърля.

Risdiplam е медикамент за перорално приложение, който модифицира РНК сплайсинга на SMN2, с последващо включване на екзон 7 в иРНК, като по този начин се продуцира пълноверижан и функционален SMN протеин. Медикаментът преминава кръвно-мозъчната бариера и се разпределя както в ЦНС, така и в другите тъкани на организма.

Показан е за пациенти с всички типове на 5q СМА над 2-месечна възраст. Дозира се съобразно телесната маса- 0,2 mg/kg/ден за деца между 2 мес. и 2 г., 0.25 mg/kg/ден за пациенти над 2 г. и телесна маса < 20 kg, и 5 mg на ден при болни ≥ 2 г. и телесна маса ≥ 20 kg.

Най-честите нежелани лекарствени реакции са кожни обриви, разязвявания на лигавиците на устната кухина, гадене, диария, повишаване на температурата, артралгии.

- Генетично доказана 5q CMA, вследствие мутации в *SMN1*- гена
- Пациенти, при които се прилагат стандартите за грижи при CMA
- При отделните форми на CMA се изискват в допълнение:

При пациенти със CMA тип 1

- Пациентът да е на възраст по-голяма от 2 мес.
- Пациентът трябва да има поне 2 копия на гена *SMN 2*.
- Пациентът трябва да има $SAO_2 > 95\%$ без нужда от асистирано дишане (включително и с CPAP - постоянно положително въздушно налягане) или от допълнителен кислород.

При пациенти със CMA тип 2

- Пациентът има поне 2 копия на *SMN 2* гена.
- Пациентът не е зависим от асистирана вентилация или кислород - $SAO_2 > 96\%$

При пациенти със CMA тип 3

- Пациентът има поне 2 копия на *SMN 2* гена.
- Пациентът не е зависим от асистирана вентилация или кислород - $SAO_2 > 96\%$

Исключващи критерии за започване на терапия с Risdiplam

- Алергия към активната субстанция или някои от помощните вещества
- Наличие на тежки гастроинтестинални и чернодробни заболявания
- Пациенти с нарушена чернодробна функция – трансаминази повече от 3 пъти над нормата
- Участие в клинично проучване за CMA

Критерии за оценка на ефекта от лечението и продължаване на лечението преди началото на терапията и на всеки 6 мес. след това:

При пациентите със CMA тип 1 оценката на двигателните функции се извършва по скали:

- Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)
- Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)
- Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition (BSID-III)

При пациентите със СМА тип 2 оценката на двигателните функции се извършва чрез:

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) score
- Revised Upper Limb (RULM)
- Мануално мускулно тестване (MRC скала)

При пациентите със СМА тип 3 оценката на двигателните функции се извършва чрез:

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) score
- Revised Upper Limb (RULM)
- Мануално мускулно тестване (MMT скала)
- 6 Minutes Walking Test (6MWT)- при запазена самостоятелно походка

2. Респираторна функция, оценена чрез спирометрия, оценка на PAO₂ и PACO₂ за период от време без допълнително подаване на кислород.

Физиотерапия - при различните форми от особено значение са следните упражнения: разтягане (вкл. чрез използване на шини и ортези), позициониране, двигателни упражнения, дихателна гимнастика. Те са съобразени с формата и тежестта на СМА и се извършват под контрола на физиотерапевт с опит в областта на НМЗ.

Ортопедични интервенции. При пациентите със СМА тип 1 и 2 сколиозата над 20° трябва да се проследява на всеки 6 мес. преди достигане на костна зрелост и ежегодно след това. Използването на спинални шини се препоръчва при хипотонични деца със сколиоза над 20°, при които има дълъг период до достигане на костната зрелост. Към ортопедична хирургия пациентът се насочва в случаите, когато ъгълът на Cobb $\geq 50^\circ$ или нараства с $\geq 10^\circ$ на година. Оценяват се и допълнителни фактори като влошаване на дихателните функции, изразена кифоза, нарушен баланс на тялото. Оценката на вентилаторните капацитети е от основно значение преди и след оперативната интервенция. При

болните на възраст 8-10 г. се имплантират стабилизатори, позволяващи костен растеж. При пациентите над 12 г. се извършва спинална фузия.

Едностранны или двустранни корекции на тазобедрените стави и ставните контрактури се извършва при пациенти с изразени болки.

Лечение на гастроинтестиналните и гълтателните нарушения. При всички форми на СМА е важна преценката за наличие на гастроезофагеален рефлукс, констипация, забавено стомашно изпразване или повръщане.

При пациентите със СМА тип 1 булбарната слабост с дисфагия и контрактурите на масетерните мускули са типични. Налага се временно поставяне на назогастрална (НГС) или назойеюнна сонда до поставянето на постоянна гастростома. Диетолог преценява необходимите количества хранителни вещества, течности и електролити, които трябва да се приемат за оптимален растеж.

При пациентите със СМА тип 2 гълтателните нарушения са чести и налагат използването на НГС за подпомагане на набавянето на необходимите количества хранителни вещества. Тези болни, както и пациентите със СМА тип 3, загубили самостоятелна походка са с повишен риск от затлъстяване, предвид ограничените движения. В тези случаи те се насочват към диетолог за оптимален хранителен режим. Важно е прецизиране на приема на витамин D за превенция на остеопения и остеопороза.

Дихателни грижи. Дихателните нарушения са типични при пациентите със СМА.

При СМА тип 1 от особена важност е провеждането на оксиметрия и капнография на всеки 3 месеца, като оценката по време на сън е по-обективна. При установяване на хиповентилация е важно да се осигури оптимална проходимост на дихателните пътища- мануално и чрез механични методи-Cough Assist® или VitalCough®. В началото налягането на инсуфлация и ексуфлация следва да се повишава бавно 30–40 cm H₂O позитивно или негативно налягане. Неинвазивната вентилация с позитивно налягане трябва да се използва при всички симптоматични деца със СМА преди изява на симптомите на дихателна недостатъчност. Преценката на режима на вентилация се преценява от анестезиолог-реаниматор с опит в областта на НМЗ. Дихателно подпомагане при показания неинвазивна вентилация с позитивно налягане трябва да се използва при всички симптоматични кърмачета и при не-седящите преди да се развият

белези на дихателна недостатъчност. СРАР не трябва да се използва за лечение на хронична дихателна недостатъчност, но може да се използва временно с внимание за поддържане на функционалния резидуален дихателен капацитет при по-малките пациенти, които не могат да синхронизират с вентилатора в НИВ режим и които не са изразено хиперкапнични. Това се отнася и за по-слабите не-седящи. Изключително важен е подборът на подходяща маска, поне два вида, и използването първоначално на назална. При не-седящите силно се препоръчва започването на НИВ чрез клинично титриране и фокус върху корекция на газовия обмен и намаляване усилията на дихателните мускули. Инвазивна вентилация се прилага при недостатъчен ефект от неинвазивната вентилация. Трахеотомията е възможност при отделни пациенти при които неинвазивната вентилация е недостатъчна или неуспешна или ако липсва подходяща маска. Решението трябва да бъде индивидуално в зависимост от клиничния статус, прогнозата и качеството на живот и да се основава на обсъждане със семейството.

Препоръчват се и методи за подобряване на откашлянето – мануално, чрез Амбу или апарати за cough assist.

Бронходилататори се прилагат при съмнение за астма. Муколитичи не се прилагат за дълъг период от време.

При пациентите със СМА тип 2 и 3 спирометрия се препоръчва на всеки 6 мес., а при съмнение за нощна хиповентилация се препоръчва провеждането на полисомнографско изследване.

При пациентите с неефективно откашляне поддържането на проходимостта на дихателните пътища чрез мануални или апаратни методи, аналогични на тези на СМА тип 1 е от особено значение. При установяване на дихателна недостатъчност се препоръчва bilevel неинвазивна вентилация. Въпреки че при пациентите със СМА тип 2 и 3 рядко се налага, ако са налице белези на дихателна недостатъчност и липса на ефект от неинвазивната вентилация се прибегва към инвазивна.

На фигура 5 е представен алгоритъм за проследяване и дихателни грижи при пациенти със СМА.

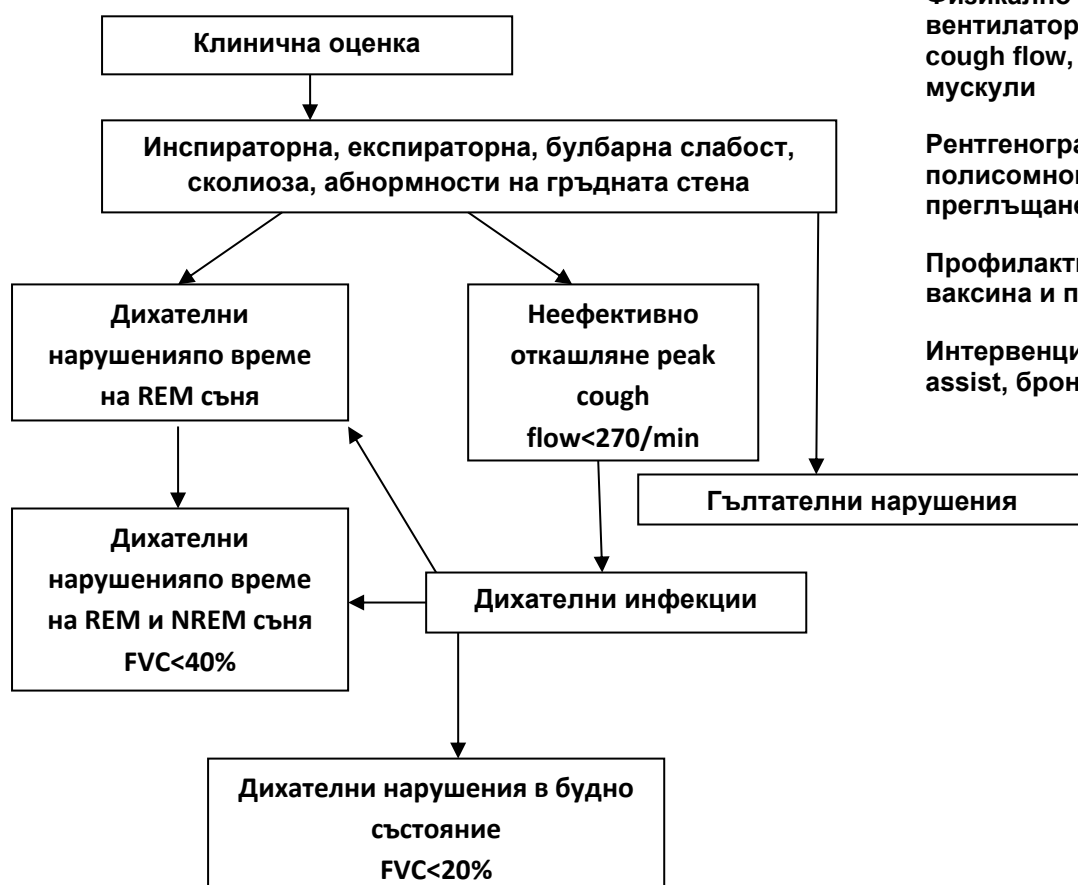
Изследвания

Физикално изследване, оценка на вентилаторните показатели, peak cough flow, сила на дихателните мускули

Рентгенография на бял дроб, полисомнография, оценка на преглъщането

Профилактика: противогрипна ваксина и пневмококова ваксина

Интервенции: физиотерапия, cough assist, бронходилататори



Неинвазивна вентилация в комбинация с cough assist и перкутанна гастростома

Фигура 5. Клиничен алгоритъм за диагностика и дихателни грижи при пациенти със СМА.

Спешни състояния при пациенти със СМА

Рекурентни инфекции могат да влошат състоянието на болните със СМА и да наложат спешна хоспитализация с последващо възстановяване проходимостта на дихателните пътища, неинвазивна или инвазивна вентилация и кислородотерапия. Кислородната суплементация не бива да се прилага емпирично без мониториране на обмяна на CO_2 и не трябва да се прилага като алтернатива на вентилацията с позитивно налягане. В зависимост от състоянието на болния се прилагат антибиотици, парентерално хранене, възстановяване на водно-електролитния баланс.

На таблица 6 са представени редки форми на проксимална не5q СМА, които влизат в диференциалната диагноза на спиналните мускулни атрофии.

Таблица 6. Генетични причини и клинични характеристики на не5q спинални мускулни атрофии.

(ОМIM)	Ген	Локус	Фенотип	Клинични симптоми
АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ				
<i>Ранно начало</i>				
(181405)	<i>TRPV4</i>	12q24.11	Скапулоперонеална СМА	Прогресираща скапулоперонеална мускулна слабост и ларингеална парализа
(158600)	<i>DYNC1H1</i>	14q32.31	СМА със засягане на долните крайници-1	Проксимална мускулна слабост в долни крайници
(615290)	<i>BICD2</i>	9q22.31	СМА със засягане на долните крайници -2	Проксимална мускулна слабост в долни крайници Вродени ставни контрактури, засягане на централния двигателен неврон
<i>Късно начало</i>				
(182980)	<i>VAPB</i>	20q13.32	СМА с късно начало, тип Finkel	Проксимална мускулна слабост, мускулни крампи и фасцикулации
(615048)	-	22q11.2-q13.2	СМА, тип Jokela	Проксимална мускулна слабост, мускулни крампи и фасцикулации
(604484)	<i>TFG</i>	3q12.2	СМА, тип Okinawa	Леки сетивни нарушения, болезнени мускулни крампи, миотония, дисфагия
(159001)	<i>LMNA</i>	1q22	СМА със сърдечно засягане	Прогресивна мускулна слабост и кардиомиопатия
(602433)	<i>SETX</i>	9q34	Късна СМА с пирамидни белези	Проксимална и дистална мускулна слабост, тремор на ръцете, живи сухожилно-надкостни рефлекс
АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНИ				
<i>Ранно начало</i>				
(159950)	<i>ASAH1</i>	8p22	СМА с прогресивна миоклонична епилепсия	Рефрактерна на терапия миоклонично епилепсия, дисфагия, дихателна слабост

(607596)	<i>VRK1</i>	14q32.2	Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА	Понтоцеребеларна хипоплазия, микроцефалия, умствена изостаналост
(614678)	<i>EXOSC3</i>	9p13.2	Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА	Понтоцеребеларна хипоплазия, микроцефалия, умствена изостаналост
(611890)	<i>GLE1</i>	9q34.11	Артрогрипоза със засягане на периферния двигателен неврон	
(614707)	<i>SLC52A3,</i> <i>SLC52A2</i>		Brown-Vialetto-Van Laere синдром	Понтобулбарно засягане и невросензорна глухота
618323	<i>VAMP1</i>	12p13.31	Вроден миастенен синдром, пресинаптичен, CMS25	Имитира СМА тип 1, глътателни и очедвигателни и глътателни нарушения; увеличаване на амплитудата на моторния потенциал при репетитивна нервна стимулация
Късно начало				
XXXX	<i>HEXB</i>	5q13.3	СМА	Проксимална мускулна слабост в долни крайници
Х-СВЪРЗАНИ				
Ранно начало				
(301830)	<i>UBA1</i>	Xp11.23	Летална инфантилна СМА с артрогрипоза	Хипотония, арефлексия, дизморфични белези, ставни контрактури
Късно начало				
(313200)	<i>AR</i>	Xq12	Булбоспинална СМА, болест на Kennedy	Проксимална и булбарна мускулна слабост, ендокринни нарушения

В. Заболявания на невро-мускулното предаване

1. Вродените миастенни синдроми са група от наследствени вродени заболявания, засягащи невро-мускулното предаване.

До момента са описани 32 гени, мутации в които водят до конгенитални миастенни синдроми. Установяването на точния молекулярен дефект е от изключително значение не само за генетичното консултиране, но и за лечението на тези пациенти.

Класифицират се на пресинаптични, синаптични асоциирани с базалната ламина и постсинаптични в зависимост от локализацията на дефектния протеин в невромускулния синапс.

Клинично се проявяват с абнормна мускулна уморяемост и индуцирана от натоварване мускулна слабост, птоза, офталмопареза, булбарни и дихателни нарушения. Заболяването дебютира обикновено при раждането, в кърмаческа или ранна детска възраст, но е описано и по-късно начало при някои пациенти. Нарушението в невромускулното предаване се демонстрира от патологичния декремент при репетитивна стимулация и увеличения jitter при ЕМГ на единично мускулно влакно. Не се установяват антитела срещу ацетилхолиновия рецептор, както и анти-MuSK антитела.

Имуносупресивната терапия е без ефект. Ацетилхолинестеразните инхибитори имат вариабилен ефект при различните форми.

Таблица 7. Конгенитални миастенни синдроми, гени, мутации, в които водят до конгенитални миастенни синдроми /КМС/:

Вид КМС	Ген	Начало	Начални прояви	Конгенитални контрактури, дизморфичен фациес	Птоза/офталмопареза	Лицева и булбарна слабост	Слабост в крайниците, аксиална слабост и сколиоза	Респираторни кризи	Ефект от антиацетилхолинестеразна терапия
Пресинаптични									
Choline O-Acetyltransferase	CHAT	г.	Хипотония, апнеи	-	+/-	+	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	+	Значим
Unconventional myosin 9	MYO9A	0-1 г.	Птоза хипотония, дихателна и булбарна слабост	-	+/-	+	Мускулна хипотония	+	Значим
PREPL	PREPL	0-1 г.	Хипотония и затруднено преглъщане	-	-	-	Мускулна хипотония	Няма данни	Значим
Vesicular ACh transporter (VACHT)	SLC18A3	0-1 г.	Епизодична апнея	+	-/-	-	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Няма данни	Значим

High-affinity choline transporter 1 (ChT)	SLC5A7	0-5 г.	Епизодична апнея, птоза и офталмопареза	-	+/+	-	Прогресираща мускулна слабост	+	Значим
Synaptosome Associated Protein 25	SNAP25	0-1 г.	Конгенитални контрактури, дихателни нарушения	+	-/-	+	Прогресираща мускулна слабост	+	Значим
Synaptotagmin 2	SYT2	Детска възраст	Проксимална и дистална слабост в крайниците, деформитети на ходилата	+	-/-	-	Прогресираща мускулна слабост	-	Значим
MUNC13-1	UNC13-1	0 г.	Тежка хипотония и дихателна недостатъчност	-	-/-	-	Прогресираща мускулна слабост	+	Липса на ефект
Synaptobrevin 1	VAMP1	0-1 г.	Хипотония, мускулна слабост, гълтателни нарушения	+	-/-	+	Мускулна хипотония	+	Значим
Синаптични									

Collagen Type XIII 1 Chain	COL13A1	0-1 г.	Дихателни и гълтателни нарушения	-	+/-	-	Мускулна хипотония	Прогресивна дихателна слабост	Значим
Endplate AChE дефицит	COLQ	г.	Птоза, хипотония, вяло сукане и плач, респираторна недостатъчност, забавено моторно развитие	-	+/+	+	Генерализирана слабост, понякога с пояс-крайник разпределение, миопатна походка, аксиална слабост, сколиоза.	+	Липсва ефект или влошаване
Laminin 5 дефицит 5	LAMA5	0-1 г.	Дихателни нарушения, птоза, офталмопареза, проксимална мускулна слабост	-	+/+	-	Проксимална мускулна слабост	-	Значим
Laminin 2 дефицит	LAMB2	0-1 г.	Дихателни нарушения, птоза,	-	+/+	-	Проксимална мускулна слабост	-	Значим

			офталмопарез а, проксимална мускулна слабост						
Постсинаптични									
Agrin (neuronal)	AGRN	Ранна детска	Птоза, мускулна слабост	-	+/-	-	Лека проксимална мускулна слабост	-	Липсва ефект
Първичен AChR дефицит	CHRNA, CHRNA, CHRND, CHRNE	Вариаб илна	Птоза, офталмопарез а	-	+/+	-	Проксимална мускулна слабост при някои	-	Частичен
Синдром на бавните канални	CHRNA, CHRNA, CHRND, CHRNE	0-20 г.	Птоза, мускулна слабост	-	+/+	+	Изразена слабост при ранното начало, лека слабост при късното начало, аксиална слабост, сколиоза	Прогресивна дихателна слабост	Липсва ефект или влошаване
Синдром на бързите канални	CHRNA, CHRNA, CHRND, CHRNE	0-1 г	Птоза, офталмопарез а, дихателни кризи	-	+/+	-	Генерализирана мускулна слабост	+	Има ефект, който намалява с времето
Синдром на бавно провеждане	CHRNE	1 г.	Двустранна птоза, затруднения в	-	+/+	+	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Рядко	Значим

			сукането, вял плач						
DOK7	DOK7	2 г., възможно и късно начало	Затруднение в ходенето и тичането, миопатна походка	-	+/-	+	Слабост с разпределение пояс-крайник, миопатна походка, аксиална слабост и сколиоза	Прогресивна дихателна слабост	Липса на ефект, влошаване
LRP4	LRP4	0-1 г.	Дихателни и гълтателни нарушения	-	+/-	+	Проксимална и аксиална мускулна слабост	+	Слаб ефект
MuSK	MuSK	1-3 г.	Птоза и лесна мускулна уморяемост	-	+/-	+	Проксимална мускулна слабост	+	Слаб ефект
Plectin дефицит	PLEC1								
Rapsyn	RAPSN	0-1 г. възможно и късно начало в зряла възраст	Хипотония, мускулна слабост, птоза, респираторни кризи, вродена артрогрипоза При късното начало –	+	+/-	+	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	Да на фона на инфекции	Значим

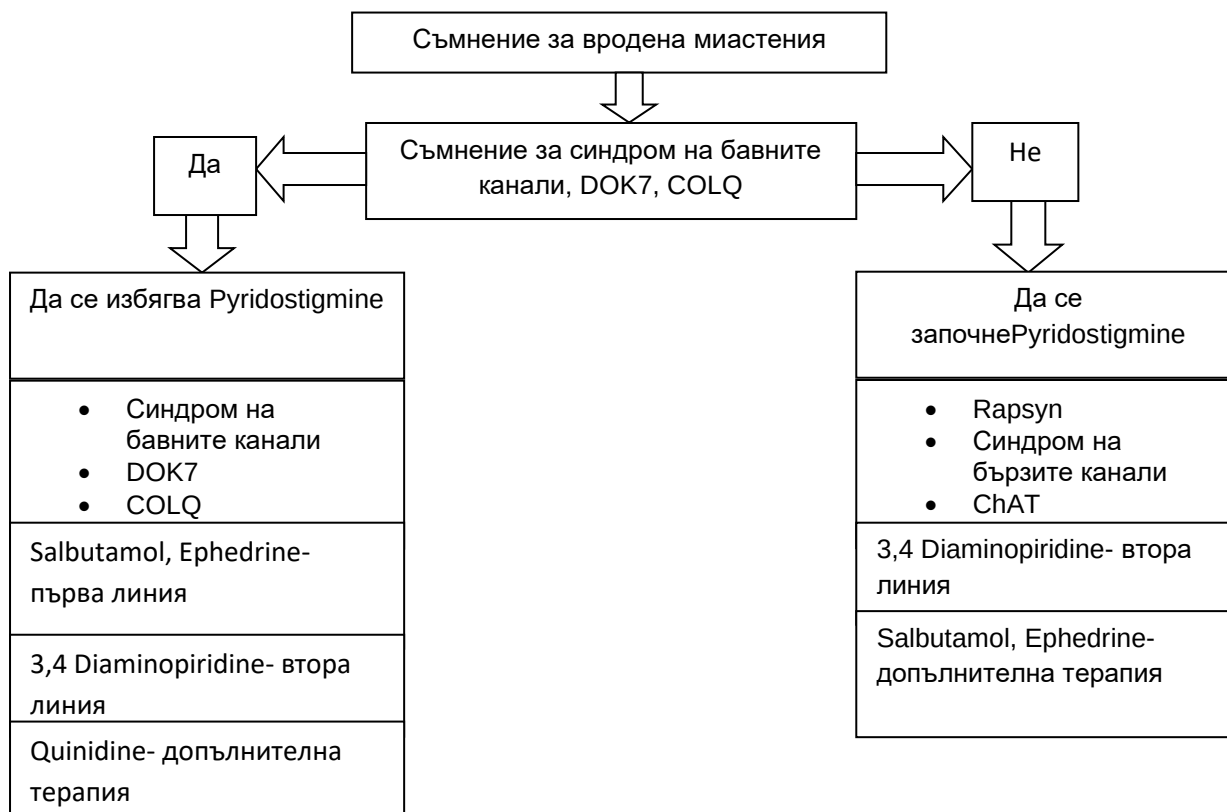
			птоза, лека слабост						
Миастения на натриевия канал	SCN4A	0-1 г.	Забавено моторно развитие, дихателна слабост	+	-/-	+	Генерализирана индуцирана от натоварване слабост	+	Липсва ефект

В България е диагностициран AP конгенитален миастенен синдром при пациенти от ромски произход. Установява се мутацията 1267delG в ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор.

Клиничният фенотип се състои от: начало непосредствено след раждането, птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Миастенната симптоматика е най-тежко проявена в първите години след раждането. Със съзряването настъпва стабилизиране в състоянието на болните, а в по-късна възраст някои от симптомите (булбарна и проксимална мускулна уморяемост) избледняват и изчезват. Външната офталмоплегия е най-постоянния симптом при това заболяване.

Репетитивната стимулация показва декрементен отговор на ниски честоти.

Симптоматиката частично се повлиява от антихолинестеразна терапия.



Фигура 6. Алгоритъм за лечение на най-честите форми на вродени миастенни синдроми

Г. Заболявания на периферните нерви

1. Наследствени сетивни и моторни полиневропатии

Подразделят се на наследствени моторни и сетивни (НМСН), наследствени моторни (НМН), наследствени сетивни (НСН) и наследствени сетивни и автономни (НСАН) невропатии. НМСН се характеризира с прогресираща дистална мускулна слабост и атрофия, първоначално засягащи краката и особено перонеалните мускули. Освен мускулна слабост, може да бъде налице и по-леко изразена загуба на сетивността, а сухожилните рефлекс са липсващи или отслабени. Често е налице висок свод на стъпалата (pes cavus). Фенотипът на НМСН се състои от моторна и сетивна невропатия при отсъствие на друго системно нарушение и без установена придобита причина.

Съвременното класифициране (табл. 8) на несиндромните НМСН запазва основното подразделяне според скоростите на провеждане (СП) по периферните нерви на демиелинизиращи (Де) Charcot-Marie-Tooth (CMT 1) с ниски СП (≤ 38 m/s по n. medianus) и аксонни (Ак) CMT 2 с нормални или близки до нормалните

СП (> 38 m/s по n. medianus). Отдиференцирана е и трета голяма група ШМТ – с междинни СП (Me). С оглед начина на унаследяване се наблюдават автозомно-доминантни, автозомно-рецесивни и Х-свързани форми. По-нататъшното подразделяне на СМТ 1, СМТ 2 и СМТ с междинни СП е според установения генетичен дефект. В групата на демиелинизиращите ШМТ тип 1 са отграничени Х-свързаната доминантна СМТ – конексинопатия и наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП). В тази група са и тежките демиелинизиращи невропатии с ранно начало - синдромът на Dejerine-Sottas и конгенитална хипомиелинизация (КХ).

Напредъкът на молекулярно-генетичните изследвания налага съставянето на нова класификация, ориентирана към генетичните дефекти, представена на таблица 9.

Таблица 8. Форми на НСМН

Тип НСМН	Ген	Хромозома
CMT1A	PMP22	17p11
CMT1B	P0 or MPZ	1q22
CMT1C	LITAF/SIMPLE	16p13.1-12.3
CMT1D	EGR2	10q21
CMT1F	NF-L (NF-68)	8p21
HNPP	PMP22	17p11
NABP/HNA	?	17q25
CMTX1	Cx32	Xq13
CMTX2	?	Xp22.2
CMTX3	?	Xq26
DI-CMTA	?	10q24.1-q25.1
DI-CMTB	DNM2	19p13.2-p12
DI-CMTC	YARS	1p34-P35
DI-CMTD и други	PMP22, P0/MPZ, Cx32	
CMT2A1	KIF1Bb	1p36.2
CMT2A2	MFN2	1p36.2
CMT2B	RAB7	3q13-q22
CMT2B1	LMNA	1q21
CMT2B2	?	19q13.3
CMT2C	TRPV4 gene	12q24.13
CMT2D	GARS	7p15
CMT2E	NF-L (NF68)	8p21

CMT2F	HSPB1	7q11-q21
CMT2G	?	12q12.q13.3
CMT2H	?/ GDAP1	8q21.3
CMT2I	P0/MPZ	1q22
CMT2J	P0/MPZ	1q22
CMT2K	GDAP1	8q21
CMT2L	HSPB8	12q24
CMT2M	DNM2	19p13
CMT2N	AARS	16q22
CMT2O	DYNC1H1	14q32
CMT2P	LRSAM1	9q33
DSS/HMSN3/CMT3	PMP22, EGR2, P0/MPZ, PRX	
CHN	PMP22, EGR2, P0/MPZ	
CMT4A	GDAP1	8q13-21.1
CMT4B1	MTMR2	11q23
CMT4B2	SBF2	11p15
CMT4C	SH3/TPR domain протеин с неизвестна функция	5q32
CMT4D (Lom)	N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1)	8q24.3
CMT4E	EGR2	10q21
CMT4F	PRX	19q13.1-q13.3
CMT4-Russe (4G)	HK1	10q22
CMT4H	Frabin (FGD4)	12p11.21-q13.11
HMN VII	?	2q14
HSN IA	SPTLC1	9q22.1-q22.3
HSNII	HSN2	12p13
HSANIII	IKBKAP	9q31
HSAN IV/CIPA	NTRK1, TrkA	1q21-q22
HMSN-P	?	3q13.1
HMSN-R	?	10q23.2
Giant аксонна невропатия	Gigaxonin	16q21.4

Таблица 9. Генетична класификация и клинични особености на НСМН

Ген	Начин на унаследяване	Тип невропатия			Други фенотипни характеристики	ОМIM	Друго наименование
		А к	Д е	М е			

Най-чести гени							
GDAP1	AP	•			Пареза на гласните връзки	GDAP1-свързана наследствена	CMT2K
	AP	•	•	•		моторна и сензорна невропатия	CMT4A CMT2H CMT2K CMTRIA
	АД, AP	•				OMIM 607831	
GJB1	X-свързано	•			Жените в някои случаи са еднакво тежко засегнати като мъжете	CMT невропатия X тип 1	CMTX1
HINT1	AP	•			Невромиотония	OMIM 601314	
MFN2	АД, AP	•			Оптична атрофия	CMT невропатия тип 2A	CMT2A2 CMT2I/2J
MPZ	АД	•	•	•		OMIM 118200	CMT1B CMT2I/J DI-CMTD
PMP22	АД		•			OMIM 601097	CMT1A CMT1E
SH3TC2	AP	•				CMT невропатия тип 4C	CMT4C
Други гени							
AARS	АД	•				OMIM 601065	CMT2N
ABHD12	AP		•		Глухота, катаракти, пигментен ретинит	OMIM 613599	PHARC

<i>AIFM1</i>	Х- свързано	•			Глухота, когнитивен дефицит	OMIM 300169	CMTX4
<i>ARHGE F10</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	•			Миофибрилер на миопатия, кардио- миопатия	OMIM 603883	
<i>BSCL2</i>	АД	•			Дистални отдели на долни крайници, спастична парапареза	BSCL2- свързани неврологични заболявания /сейпинопатии	dHNM5A
<i>CNTNA P1</i>	АР	•	•		Артрогрипоза, левкодистроф ия	OMIM 602346	
<i>COA7</i>	АР	•				Higuchi et al [2018]	
<i>DCTN1</i>	АД				Дистални отдели на долни крайници	OMIM 601143	dHNM7B

<i>DCTN2</i>	АД	•			Пареза на гласните връзки ⁴	OMIM 607376	
<i>DGAT2</i>	АД	•				OMIM 606983	
<i>DHTKD1</i>	АД	•				OMIM 614984	CMT2Q
<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	CMT2M DI-CMTB
<i>DRP2</i>	Х-свързано			•	Аутизъм	OMIM 300052	
<i>DYNC1H1</i>	АД	•			СМА	OMIM 600112	CMT2O
<i>EGR2</i>	АД		•			OMIM 129010	CMT1D
	АР		•				CMT4E
<i>FGD4</i>	АР		•			СМТ невропатия тип 4Н	CMT4H
<i>FIG4</i>	АР		•			СМТ невропатия тип 4J	CMT4J

<i>GARS</i>	АД	•			Начало в ръцете	GARS-свързана аксонна невропатия	CMT2D dHMN5A
<i>GNB4</i>	АД			•		OMIM 610863	DI-CMTF
<i>HARS</i>	АД	•	•			OMIM 142810	CMT2W
<i>HSPB1</i>	АД	•				OMIM 602195	CMT2F dHMN2B
<i>HSPB3</i>	АД					OMIM 604624	dHMN2C
<i>HSPB8</i>	АД	•			Начало в късна възраст	OMIM 608014	CMT2L dHMN2A
<i>IGHMBP 2</i>	АР	•				OMIM 600502	CMT2S DSMA1
<i>INF2</i>	АД			•	Гломерулоскл ероза	OMIM 610982	
<i>KIF1B</i>	АД	•				OMIM 605995	CMT2A1
<i>KIF5A</i>	АД	•			Спастицитет	OMIM 602821	
<i>LITAF</i>	АД		•			OMIM 603795	CMT1C
<i>LMNA</i>	АР	•				OMIM 150330	CMT2B1
<i>LRSAM 1</i>	АД	•				OMIM 610933	CMT2G
	АР						CMT2P
<i>MARS</i>	АД	•				OMIM 156560	CMT2U
<i>MCM3A P</i>	АР	•	•		Начало в детска възраст	OMIM 603294	
<i>MED25</i>	АР	•				OMIM 610197	CMT2B2
<i>MME</i>	АР	•				OMIM 120520	CMT2T
	АД						
<i>MORC2</i>	АД	•				OMIM 616661	CMT2Z
<i>MPV17</i>	АР	•			Нефропатия	OMIM 137960	
<i>MPZ</i>	АД	•	•	•		OMIM 118200	CMT1B CMT2I/J DI-CMTD

<i>MTMR2</i>	AP		•		Пареза на гласните връзки	OMIM 603557	CMT4B1
<i>NAGLU</i>	АД	•				OMIM 609701	CMT2V
<i>NDRG1</i>	AP		•			OMIM 605262	CMT4D
<i>NEFH</i>	АД	•				OMIM 162230	
<i>NEFL</i>	АД, AP	•	•			CMT невропатия тип 2E/1F	CMT1F/2E
<i>PDK3</i>	X- свързано	•				OMIM 300906	CMTX6
<i>PLEKH G5</i>	AP			•	Преобладаващо дистално засягане	OMIM 611101	DSMA4
<i>PRPS1</i>	X- свързано				Ретинопатия, глухота	CMT невропатия X тип 5	CMTX5
<i>PRX</i>	AP	•				OMIM 605725	CMT4F
<i>PTRH2</i>	AP				Намаление на слуха	OMIM 608625	
<i>RAB7A</i>	АД	•			Изразено сетивно нарушение	OMIM 602298	CMT2B
<i>SBF1</i>	AP	•				OMIM 603560	CMT4B3
<i>SBF2</i>	AP		•			OMIM 607697	CMT4B2
<i>SCO2</i>	AP	•			Моторна невропатия		
<i>SETX</i>	АД				Дистални отдели на крайниците	OMIM 608465	FALS
<i>SIGMAR 1</i>	AP	•			Моторна невропатия	OMIM 601978	

<i>SGPL1</i>	AP	•			Рекурентни полиневропатии	OMIM 603729	
<i>SPG11</i>	AP	•			Спастицитет, когнитивен упадък	OMIM 610844	CMT2X ALS5
<i>SPTLC1</i>	АД	•				OMIM 605712	HSAN1A
<i>TRIM2</i>	AP	•			Пареза на гласните връзки	OMIM 614141	CMT2R
<i>TRPV4</i>	АД	•			Пареза на гласните връзки, скелетни дисплазии	TRPV4-свързани заболявания	CMT2C
<i>VCP</i>	АД	•			Миопатия с телца на включване, деменция	Миопатия с телца на включване с болест на Paget на костите и/или фронтотемпорална деменция	CMT2Y
<i>WARS</i>	АД	•			Моторна невропатия	OMIM 191050	dHMN9
<i>YARS</i>	АД			•		OMIM 603623	DI-CMTC
Неизвес- тен	X- свързано		•		Бърза прогресия, тежка слабост в ръцете	OMIM 302802	CMTX3

Dejerine-Sottas синдромът все по-рядко се възприема като отделна ШМТ форма, тъй като молекулярно-генетичните изследвания показаха, че той може

да се причинява от хетерозиготни и хомозиготни мутации в PMP22 и MPZ гените, хетерозиготни мутации в EGR2 гена и хомозиготни мутации в PRX и GDAP1 гените (Inherited Peripheral Neuropathies Mutation Database). Същото важи и за синдрома на конгенитална хипомиелинизация (KX).

Епидемиология. Болестта на Charcot-Marie-Tooth е най-честото моногенно наследствено заболяване на нервната система, засягащо близо 1-4/10 000 индивида. В световен мащаб се смята, че най-чести са доминантните ШМТ тип 1. В България разпространението на ШМТ варира от 1/10 000 индивида сред общата популация до 3,5/10 000 индивида сред ромите, при които преобладават рецесивните форми.

Етиология. Досега са идентифицирани над 80 гена, различни мутации в които водят до една или друга форма на НМСН. Най-честата мутация, която е причина за около 70% от всички случаи на НМСН 1, е дупликацията на PMP22 гена в 17 хромозома. Втори по честота са мутациите, възникващи в конексин 32 гена, локализиран върху X-хромозома. Различни мутации в MPZ гена водят до широк клиничен спектър от НМСН.

В България са описани клинически и генотипизирани три нови автозомно-рецесивни наследствени невропатии, специфични за ромския етнос: НМСН тип Лом, НМСН тип Русе и Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром. За първи път при българска и американска фамилии беше описана АД НМСН с междинни СП – ДМ CMT C, с мутации в YARS гена.

Патогенеза. Съществува голямо разнообразие от патогенетични механизми, водещи до развитието на НМСН, като зад всеки от тях стои определен генетичен дефект. Например дупликацията на PMP22 гена променя генния дозаж, увеличава се количеството на белтъчния продукт, при което се нарушава взаимодействието между аксоните и Швановите клетки. Мутациите в MPZ гена причиняват нарушение във формирането на компактия мултиламеларен миелин. EGR2 е важен транскрипционен фактор и генетичните дефекти в този ген засягат регулацията на клетъчната пролиферация на Швановите клетки. Мутации в NEFL гена водят до акумулиране на неврофиламентните протеини в клетъчните тела и нарушават аксонния транспорт, аксонната регенерация и аксонния живот. Генотип-фенотип корелациите разкриват сложната патогенеза на тези заболявания с изява на по-лек или по-тежък, демиелинизиращ или аксонен фенотип в зависимост от вида

на мутацията. Някои мутации, като например 1.5 Mb делеция, включваща PMP22 гена, водят до специфична клинична картина с изява на наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП). Мутации в един и същи ген могат да водят до различен фенотип - напр. ШМТ 1А и ДСС при PMP22 мутации, ШМТ 1 и ШМТ 2 при мутации в MPZ и NEFL гените. Един и същи фенотип – напр. ДСС, може да бъде резултат от мутации в различни гени.

Клинична картина

Демиелинизиращата НМСН (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 и сензорните влакна и признаци на демиелинизация на невралната биопсия.

Автозомно-доминантна демиелинизираща НМСН тип 1 (АД НМСН 1)

Клиничната картина е идентична с класическия фенотип. Началото на оплакванията е обикновено между 5 и 25 годишна възраст. Основните черти са дистална слабост с начало в перонеалната мускулатура и евентуално в други дистални мускули на краката и ръцете. Сухожилните рефлексии обикновено липсват или са отслабени. Често още в началото на заболяването е налице деформация на стъпалата по типа *pes cavus*. Понякога се палпират подкожно удебелени периферни нерви. Сетивните нарушения са дискретни и могат да останат неразпознати при рутинното неврологично изследване. Степента на тежест е относително лека и пациентите остават самостоятелно подвижни дори и в късна възраст.

Х-доминантната демиелинизираща НМСН-конексинопатия (НМСН Х) е моторно-сетивна невропатия, която засяга по-често мъжете.

Молекулярно-генетичните изследвания откриват мутации в конексин 32 гена, намиращ се върху Xq13.1 хромозомата. Конексин 32 е *gap-junction* мембранен протеин, локализиран във възлите на Ranvier и в Schmidt-Lanterman инцизурите в периферния нерв. Предполага се, че структурно и функционално участва в междуклетъчното и вътреклетъчното пренасяне на йони, хранителни вещества и други малки молекули около и през компактия миелин до най-вътрешните миелинови слоеве, вероятно индиректно подхранвайки и аксона.

Това би могло да обясни комбинацията от увреждане на миелина и аксонна дегенерация, които се наблюдават при Сх 32 мутации.

Клиничният фенотип при мъжете с НМСН Х е обикновено по-тежък от този при пациентите с НМСН 1А дупликация, но началната възраст е по-късна – обикновено във второ десетилетие. Проявите при засегнатите жени варират от липсващи до леко или умерено тежки, което се дължи на наличието на един нормален алел. Клиничните симптоми могат да варират значително, дори и в отделните фамилии. Изследването на СП показва вариации от почти нормални до умерено снижени, най-често в обхвата 30-40 m/s. При мъжете обикновено са по-ниски, в следствие на което електрофизиологичната насока е за НМСН 1 или НМСН 2. При НМСН Х е установена и възрастово зависима пенетрантност.

Наследствената невропатия със склонност към парализи при притискане (ННПП) е АД заболяване.

Характеризира се с различно локализирани рекурентни парези на периферни нерви или сетивни нарушения без болки, често провокирани от леки травми или компресия. 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 имат признаци на симетрична дистална невропатия, без остри парези. При 50-80% от пациентите се установява Ахилова арефлексия, а при 15-30% - дифузна хипорефлексия. Малък брой (10-15%) от пациентите с мутации могат да бъдат клинично асимптомни, което показва непълна пенетрантност.

Автозомно рецесивните демиелинизиращи НМСН са редки, патологично и генетично хетерогенни заболявания, обикновено по-тежки от АД НМСН.

При всяка една от формите на НМСН 4 се установяват характерни етнически, патоанатомични и клинични черти. Клиничният фенотип по правило е по-тежък от този при АД НМСН 1, често се установяват костно-скелетни деформитети. Идентифицирани са 7 гена и 1 локус свързани с НМСН тип 4. НМСН 4А и 4С формите се наблюдават при пациенти с различна етническа принадлежност. НМСН 4Е и 4F формите обозначават тежки рецесивни невропатии с мутации в EGR2 и PRX гените и фенотип, както при КХ и ДСС.

НМСН 4D – НМСН тип Лом е описана е за първи път при български роми, а по-късно е идентифицирана в редица европейски държави.

Заболяването е картирано върху 8q24 хромозома. Установено е, че се дължи на мутацията С→Т транзиция в екзон 7 и нуклеотидна позиция 564 в NDRG1 гена. Предполага се, че NDRG1 протеинът играе роля в ограничаване на растежа и в клетъчната диференциация, вероятно като сигнален протеин между цитоплазмата и ядрото. Установена е особено висока експресия на протеина в Швановите клетки, вероятно играещ сигнални функции за оцеляване на аксона.

Патоанатомично се установява демиелинизираща невропатия с не добре сформирани луковици, които в по-късните стадии дегенерират. Ултраструктурно се забелязват некомпактен миелин, плеоморфен материал в цитоплазмата на Швановата клетка, както и интрааксонни включвания.

Началото обикновено е в първо десетилетие с прогресираща дистална слабост в долни крайници. Във второто десетилетие се засягат и ръцете. Налице са и сетивни нарушения и деформация на стъпалата. Характерна черта е сензо-невралната глухота, която обикновено се изяснява в трето десетилетие. Моторните скорости на провеждане са силно снижени (средно 12,5 m/s по n. medianus), а СНАП не се получават. Абнормни са слуховите евокирани потенциали.

Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия (ККЛДН) синдром е сложно наследствено мултисистемно заболяване, засягащо едновременно развиващото се око, периферната и централната нервна система и гонадите. Заболяването е открито за първи път сред българските роми. По-късно е установено също при роми в цял свят.

Причинява се от мутация в CTDP1 гена, намиращ се върху 18q хромозома. CTDP1 генът кодира кисела фосфатаза на РНК полимеразата II, ензима на транскрипцията. Поради това заболяването се отнася към групата на “транскрипционните синдроми” и е първият “чист” дефект на полимеразата II – медираната транскрипция при човека.

Основните клинични признаци са двустранна вродена катаракта и микрокорнеа, лицев дизморфизъм и нисък ръст, ментална ретардация, периферна невропатия и хипогонадизъм. Най-характерната проява на заболяването е невропатията, която е предимно моторна и хипомиелинизираща/демиелинизираща. Засягането на ЦНС се проявява с наличието на когнитивни нарушения при повечето от пациентите, симптоми за засягане на кортикоспиналните пътища и лека хорея, установени при около 1/3

от пациентите. Това се потвърждава от абнормните невроизобразителни и електроенцефалографски находки. Наличието на гръбначно-мозъчна атрофия предполага и изтъняване на гръбначно-мозъчните трактове. Лицевият дизморфизъм е по-изразен в по-късното детство и е по-демонстративен при мъжете. Липсват полови различия по отношение на неврологичните прояви. При някои от пациентите се установява лека атаксия, несвързана с нарушението на проприоцептивната сетивност. Наличието на леко малкомозъчно засягане се подкрепя от електронистагмографските изследвания и от наличието на квадрантновълнови потрепвания на очните ябълки по време на проследяващите погледни движения при отделни пациенти. Малкомозъчните прояви не са значими и не се откриват при всички пациенти. Лек хипогонадизъм се установява и при двата пола. Независимо от това, че външните вторични полови характеристики изглеждат нормални, при ултразвуково изследване се откриват намалени размери на яйчниците и матката. Почти всички жени съобщават за нередовни менструални цикли, прогресиращи до вторична аменорея. Стойностите на соматотропния хормон са ниски и съответстват на намаления ръст. Всички изследвани пациенти показват редуцирана костна плътност едновременно в компактните и трабекуларните кости и то във възраст, при която е трябвало да се постигне пиковата костна маса.

Аксонните НМСН (тип 2) са генетично хетерогенни и се унаследяват най-често по АД път. При някои фамилии с Сх32 мутации част от пациентите имат НМСН 2 фенотип, но липсва предаване от мъж на мъж. Съобщени са и случаи с MPZ мутации и НМСН 2 фенотип.

Клинично наподобява НМСН 1 и се характеризира с типичен синдром на перонеална мускулна атрофия. Началото на заболяването е по-късно, сравнително по-запазени са СНР, а слабостта и атрофиите, най-вече в дисталните части на долните крайници, са по-изразени. Екстензорите на стъпалата и пръстите, както и малките мускули на стъпалата, обикновено се засягат по-рано и по-тежко, отколкото мускулите на подбедриците. Въпреки това, тези различия са недостатъчни за да се направи убедително диференциране при отделния пациент. При някои форми на НМСН 2 са налице асоциирани признаци.

НМСН 4 тип Русе (НМСНР) е описана през 2000 и 2001 г. при български роми, а по-късно - и при роми от Чехия, Испания, Румъния и Франция.

Дължи се на мутация в гена, отговорен за хексокиназа 1.

Патоанатомично се установява загуба на големи миелинизирани влакна, изразена регенераторна активност и данни за хипомиелинизация.

Началото на заболяването (с дистална мускулна слабост в краката) е между 8 и 16 годишната им възраст, а в горни крайници - между 10та и 43та год., средно 22та година. Заболяването прогресира до тежка генерализирана слабост в долни крайници и тежка дистална в горни крайници до 4-то – 5-то десетилетие. Наблюдават се изразени сетивни нарушения за всички модалности и изразени деформации на стъпалата.

Изследвания. Електрофизиологично се характеризира с нормални или леко намалени моторни и сетивни СП, намалени амплитуди на сумарния мускулен акционен потенциал (СМАП) и на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП). Иглената ЕМГ установява данни за денервация.

НМСН 2 се отдиференцира от дисталната спинална мускулна атрофия (НМН) по наличието на сетивни нарушения или промени в СНАП при ЕНГ изследването.

Автозомно-рецесивната аксонна невропатия с невромиотония представлява ново нозологично заболяване в рамките на миотоничните синдроми, което трябва да се диференцира клинично и генетично от миотоничната дистрофия и каналопатиите, причиняващи недистрофични форми на миотония. Наскоро беше установено, че мутации в HINT1 са основна причина за АР аксонна невропатия с невромиотония. Най-честа мутация в цялата кохорта се оказва R37P, която се установява в хомозиготно състояние при 4 български несвързани пациента и 2 сибси, а една фамилия от двама засегнати сибси са двойни хетерозиготи по мутациите R37P/H112N. HINT1 мутациите се оказват отговорни за 11% от случаите на автозомно-рецесивна невропатия и за 76% от случаите със съпътстваща невромиотония.

НМСН с междинни скорости на провеждане(СП) в диапазона 25 – 45 m/s, припокриващ този при ШМТ 1 и ШМТ 2. Патоанатомично се установяват смесени демиелинизиращи и аксонни промени. Мутации в гените MPZ, Cx32, NEFL и GDAP1 може да водят, както до НМСН тип 1 или 2, така и до НМСН с междинни СП. Отдиференцирани са и три специфични АД форми с междинни СП (ДМ ШМТ): ДМ ШМТА формата е с установена скаченост върху локус 10q24; ДМ ШМТВ се дължи на мутации в DNM2 гена. ДМ ШМТС е описана за първи път през

2003 год. при българска и американска фамилии. Установени са различни мутации в YARS гена.

Възрастта на начало на заболяването е силно вариабилна – от 7 до 59 години, а СП са в диапазона 25 - 50 m/s. Инвалидизацията обикновено не е тежка и пациентите ходят самостоятелно до късна възраст.

Определянето на междинен тип НМСН е възможно само, ако се изследват по-голям брой членове на фамилията, отделните пациенти могат да показват аксонен или демиелинизиращ тип на базата на електрофизиологични критерии.

Диагностицирането на различните НМСН се основава на данните, получени от клиничните, електрофизиологичните, невропатологичните и генетичните изследвания. Следва да бъдат отдиференцирани от:

- Придобити, негенетични причини за периферна невропатия: възпалителни, автоимунни невропатии като хроничния възпалителен демиелинизиращ полиневрит тип Guillain-Barre и мултифокалната моторна невропатия; етилизъм; витамин В₁₂ дефицит; болести на щитовидната жлеза; захарен диабет, СПИН, васкулити, лепра, невролуес, амилоидоза, окултни неоплазми, интоксикация с тежки метали.
- Други форми на наследствени периферни невропатии: наследствени моторни невропатии (НМН, дистална спинална мускулна атрофия), при които липсват клинично и електрофизиологично сетивни нарушения; наследствени сетивни и автономни невропатии (НСАН); наследствена невралгична амиотрофия.
- Наследствени заболявания, при които може да се наблюдава периферна невропатия като част от клиничния фенотип: метахроматична левкодистрофия, адреномиелолевкодистрофия, болест на Pelizaeus-Merzbacher, спиноцеребеларни атаксии с невропатия.

Лечение и профилактика. Терапията на всички форми на НМСН засега е симптоматична. Препоръчва се лечение с Nivalin по схема, витамини, периферни вазоактивни медикаменти. Изключително важно за забавяне развитието на болестта е системното провеждане на физикална терапия и неврорехабилитация – електростимулация на паретичните мускули, електрофореза с Nivalin, масаж и лечебна физкултура. При развитие на

деформации в ходилата се препоръчва носенето на ортезни средства или ортопедични корекции. В детска възраст, преди завършване на костния растеж, се прилагат мекотъканни операции с елонгация на Ахиловото сухожилие, а в зряла възраст – костни артродези.

2. Наследствени моторни невропатии (НМН) - хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания, протичащи с дистална мускулна слабост, без сетивно засягане. На таблица 10 са представени основните форми на заболяването с обуславящите ги гени.

Таблица 10. Форми и клинични особености на наследствените моторни невропатии

Заболяване	Начин на унаследяване	Фенотип	Ген	Локус
НМН тип I	АД	Начало в юношеска възраст, дистална слабост и атрофии	HSPB1 HSPB8 GARS DYNC1H1	-
НМН тип II	АД	Начало в зряла възраст с дистална слабост и атрофии	HSPB1 е HSPB8 е BSCL2 HSPB3	-
НМН тип III	АР	Бавно прогресираща слабост и атрофии	Неизвестен	11q13
НПН тип IV	АР	Бавно прогресираща слабост и пареза на диафрагмата	Неизвестен	11q13
НМН тип V	АД	Засягане предимно на горните крайници	GARS BSCL2	-

НМН тип VI	AP	СМА с респираторен дистрес тип 1	IGHMBP2	-
НМН тип VII	АД	Късно начало с пареза на гласните връзки	DCTN1 е TRPV4	-
Х-свързана НМН	Х-свързан	Дистална слабост и атрофии	ATP7A	-
НМН с пирамидни белези	АД	Пирамидни белези	SETX* BSCL2	- 4q34-q35 7q34-q36
НМН Jerash от Йордания	AP	Пирамидни белези	Неизвестен	9p21.1-p12
Конгенитална спинална мускулна атрофия	АД	Дистална слабост с артрогрипоза	TRPV4	-

3. Наследствените сетивни и автономни невропатии (НСАН) могат да се характеризират с лек, умерен или тежък сетивен дефицит, без мускулна слабост или атрофии. На таблица 11 са представени основните форми на заболяването и допълнителните клинични прояви.

Таблица 11. Форми на наследствени сетивни и автономни невропатии

Ген	Начин на унаследяване	Заболяване	Други прояви
<i>ATL1</i>	АД	НСАН1D	
<i>ATL3</i>	АД	НСАН1F	
<i>DNMT1</i>	АД	НСАН1E	Глухота, деменция
<i>DST</i>	AP	НСАН6	
<i>RETREG1</i>	AP	НСАН2B	Хиперлордоза, уринарни нарушения
<i>ELP1</i>	AP	НСАН3	Епизодична хипертония, хиперхидроза, циклично повръщане
<i>KIF1A</i>	AP	НСАНС	
<i>NGF</i>	AP	НСАН5	

<i>NTRK1</i>	AP	HCAN4	
<i>PRDM12</i>	AP	HCAN8	
<i>SCN11A</i>	АД	HCAN7	Гастроинтестинална дисфункция
<i>SCN9A</i>	AP	HCAN2D	Загуба на болкова сетивност, еритромелалгия
<i>SPTLC1</i>	АД	HCAN1A	Перфориращи язви
<i>SPTLC2</i>	АД	HCAN1C	
<i>WNK1</i>	AP	HCAN2A	

Г. Профилактиката на невро-мускулните заболявания включва следните етапи

- Изясняване на генетичния дефект, отговорен за заболяването.
- Медико-генетично консултиране на засегнатото семейство.
- Пренатална диагностика на бременностите в засегнатите семейства.
- Провеждане на селективен скрининг за определени невро-мускулни заболявания във високо-рискови групи.

Д. Насочване към национални клинични регистри за невромускулни заболявания и към пациентски организации.

От 2016 г. към Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ е учреден Експертен център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания. Развити са регистри за тези заболявания. Информация за наличните регистри в страната и клинични центрове за диагностика и лечение може да бъде намерена на сайта на Българското дружество по невромускулни заболявания www.nmd-bg.com.