

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ И НЕВРОНАУКИ

Д-р Маргарита Венелинова Грудкова

**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НЕВРОМУСКУЛНИТЕ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ ВЪВ ВАРНЕНСКИЯ РЕГИОН**

Научна специалност

Неврология

Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.н.

Проф. д-р Ивайло Любомиров Търнев, д.м.н.

ВАРНА

2023

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР .....	7
1. Невромускулни заболявания .....	7
1.1. Миопатии.....	7
1.1.1. Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер .....	7
1.1.2. Дистални миопатии .....	11
1.1.2.1. GNE миопатия.....	11
1.1.2.2. Дистална миопатия с дефицит на филамин С.....	15
1.1.2.3. Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия .....	17
1.2. Наследствени полиневропатии.....	19
1.2.1. АД демиелинизираща НМСН 1А.....	24
1.2.2. Автозомно рецесивни демиелизиращи НМСН (тип 4).....	25
1.2.2.1. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Лом (НМСНЛ, НСМН 4D) .....	25
1.2.2.2. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Русе (НМСНР, НМСН 4G) .....	26
1.2.2.3. Конгенитална катаракта,лицев дизморфизъм,невропатия синдром (ККЛДН) .....	26
1.2.2.4. Наследствена моторно- сетивна невропатия тип 4 А (НМСН 4А).....	28
1.2.3. Аксонални наследствени моторно- сетивни невропатии .....	29
1.2.3.1. Наследствена моторно- сетивна невропатия тип 2А (НМСН 2А).....	30
1.2.3.2. Наследствена моторно- сетивна невропатия тип 2Е (НМСН 2Е).....	30
1.2.4. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип 3 (НМСН 3, Дежерин-Сота .....	32
1.2.5. Наследствена моторна невропатия с мутация в GARS гена (НМН 5А).....	33
1.2.6. Наследствена транстиретинова амилоидоза (НТА) .....	34
1.3. Спинална мускулна атрофия .....	36
2. Метаболитни заболявания .....	39
2.1. Болест на Уилсон.....	39
2.2. Болест на Niemann-Pick.....	44
3. Наследствени заболявания на ЦНС .....	47
3.1. Болест на Хънтингтън.....	47
3.2. Конгенитална атаксия .....	51

3.3. Мутация в полимераза 3 гена .....	54
ГЛАВА II. ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....	57
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ .....	59
ГЛАВА IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	62
ГЛАВА V. Изводи.....	83
ГЛАВА VI. Приноси.....	84

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АД -	автозомно-доминантен
АР –	автозомно-рецесивен
БУ -	Болест на Уилсън
БХ -	Болест на Хънтингтон
ВБК -	вариации в броя копия
ГЕ -	генетична епидемиология
ДСС -	Дежерин-Сота синдром
ККЛДН -	Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром
КФК -	креатинфосфокиназа
КЦА -	Конгенитална церебеларна атаксия
ЛДХ -	лактатдехидрогеназа
НМН -	Наследствена моторна невропатия
НМСН -	Наследствена моторно-сетивна невропатия
НТА -	Наследствена транстиретинова амилоидоза
ПМДБ -	Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер
ПМДД -	Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен
СМА -	Спинална мускулна атрофия
СП -	скорост на провеждане
ФАП -	Фамилна амилоидна полиневропатия
ФАК -	Фамилна амилоидна кардиомиопатия
ФСХД -	Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
ЧМН -	черепно-мозъчни нерви
ШМТ -	Шарко-Мари-Тут
АТТР -	Амилоидоза от транстиретинов тип
НРА -	Niemann- Pick тип А
НРВ -	Niemann- Pick тип В
НРС -	Niemann- Pick тип С
НРД -	Niemann- Pick тип D
РМР -	периферен миелин-протеин ген

## ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените неврологични заболявания представляват широка хетерогенна група от болести, които засягат главния и гръбначния мозък, мускулите и нервите. По-голяма част от наследствените периферни невропатии, миопатии, мускулни дистрофии, нарушения на двигателния неврон, неврокогнитивни разстройства и др. са редки, трудно разпознаваеми и нелечими. В тази връзка, развитието на рекомбинантната ДНК технология през 80-те и 90-те години на миналия век спомага за разкриването на голяма част от молекулярно-генетичните механизми на тези застрашаващи живота на болния състояния. В допълнение, изучаването на генотипно-фенотипните корелации разширява познанията за ефекта на генните мутации върху съответните протеини и влиянието им върху клиничната картина. Търсенето на модифициращи фактори позволява идентифицирането на протективни варианти с потенциална роля в развитието на нови терапевтични стратегии. Секвенирането от ново поколение значително увеличи способността ни за идентифициране на патологични мутации с важно значение за изучаването и превенцията чрез генетични консултации.

Според Genetic Epidemiology Department of Science, генетичната епидемиология (ГЕ) е научна дисциплина, която изучава фамилното разпределение на характерните белези, с цел установяването на всякаква генетична основа; търсеца генетичните и факторите на околната среда и взаимодействието им за възникване на различни заболявания и характерни особености при човека (177). В тази връзка, Dorak, M. посочва, че генетично-епидемиологичното проучване има за цел да установи наличието на генетичен компонент при заболяването, относителната величина на генетичния ефект спрямо други рискови фактори и идентифицира гените, отговорни за възникване на заболяване.

Налице са доказателства, че геномните заболявания се развиват в резултат на вариации в броя копия (ВБК) на хромозомния или ДНК материал. Най-често срещаните и ясно разграничими геномни заболявания се дължат на намален (синдром на делеция) или увеличен (синдром на дупликация) брой копия. Напоследък се смята, че различията във ВБК засяга около 5% от популацията, като повечето хора носят средно около три вариации, а с напредването на технологиите броят им с участие в патогенезата на различни заболявания продължава да расте. Така напр., някои патогенни вариации причиняват заболявания с типични фенотипни белези като дупликациите на PMP22 гена при ШМТ 1 А, докато други се свързват с податливост или резистентност на дадена болест. Други заболявания са асоциирани с множествени ВБК, което

обяснява вариабилния им фенотип. Интерпретирането на ВБК претърпя значително развитие с използването на мащабни бази данни и проекти като Database of Genomic Variants, 1000 Genome Project, ClinVar и DECIPHER.

Известно е, че основният механизъм за поява на генетичните заболявания е свързан с т. нар. хаплоинсуфициенция (загубата или натрупването в даден алел), което води до абнормна функция или продукция на патологичен протеин. Класически пример е ШМТ тип 1, която се причинява от дупликация на гена RMR22 в 17з11.2 хромозома. От друга страна, делеция в същия регион, причинява херeditарна невропатия със склонност към парези при притискане, което е различно заболяване. Установяването на патогенни ВБК е затруднено при наличието на множество вариации при един индивид, които могат да кумулират тежестта на симптоматиката.

Обобщените литературни данни разкриват, че повечето от наследствените неврологични заболявания са тежки, инвалидизиращи и имат лоша прогноза. В тази връзка, ранната им молекулярно-генетична и кинична диагностика предоставя по-голяма възможност за пренатална профилактика и ефективно лечение. Също така, приложението на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на болни с наследствени неврологични заболявания играе важна роля в действителната клинична практика.

Системният обзор посочва липсата на точни епидемиологични данни за наследствените неврологични болести в нашата страна. Очертава се и тенденция за късна диагностика и недостатъчно ефективно лечение на болните с тези заболявания. В съответствие, изследването на тяхната честота и разпространение предизвиква значителен научно-теоретичен интерес. Допълнително, създаването на регистри на болните е от съществено практическо значение.

Ето защо, провеждането на задълбочено клинично-епидемиологично и молекулярно-генетично проучване на болните с различни невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион придобива все по-важно здравно, социално и икономическо значение.

## ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. Невромускулни заболявания

#### 1.1. Миопатии

##### 1.1.1. Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер

Според Чамова, Т. (13), Romitti, P., et al. (231) и Zamani, G., et al. (302), прогресивните мускулни дистрофии (ПМД) тип Дюшен (ПМДД) и тип Бекер (ПМДБ) са X-свързани рецесивни заболявания, причинени от мутации в дистрофиновия ген. Клинично се проявяват с прогресивна мускулна слабост, достигаща до тежка инвалидизация, кардиомиопатия, дихателни нарушения и умствено изоставане.

В исторически план през 1836 г. Conte и Gioja описват симптоми при двама братя, включващи прогресивна мускулна слабост, започнала на 10 годишна възраст, впоследствие и хипертрофия на някои мускули, характеризиращи днес ПМДБ. Тъй като по онова време мнозина са смятали, че Conte и Gioja описват туберкулоза, те не са получили признание за откритието си. През 1852 г. Meryon описва семейство с четири момчета, всички със значително мускулно засягане, а по-късно изказва предположение за генетичния характер на тези промени и предаването им от майка на син. За първи път през 1868 г. френският невролог Guillaume Benjamin Amand Duchenne дава подробно описание на болестта, която тогава нарича „Псевдохипертрофична мускулна парализа”, а впоследствие заболяването е наречено в негова чест. През 1879 г. Gowers описва генетичния характер на заболяването, установявайки, че се предава от жени, които не боледуват, на техните синове. Той допринася и за разбирането на формата с по-бавен и доброкачествен ход, която е по-подробно характеризирана през 1955 г. от Emil Becker. С откриването през 1986 г. на дистрофиновия ген, става ясен патогенетичния механизъм на мускулната увреда, с което се предоставят възможности за лечение на болестта (13, 75, 172).

Епидемиологично, при дистрофинопатиите не е наблюдавана антиципация. Пенетрантността при мъжете е пълна, а при жените варира и може частично да зависи от патерна на инактивация на X хромозомата. В САЩ честотата на разпространение на ПМДД е 1/3500 живородени момчета, като при една трета от тях мутацията възниква de novo. ПМДБ се появява с честота 1/30 000 живородени момчета (75). В Африка, ПМДД се среща при 1/100 000, а ПМДБ при 1/755 000 мъже (270, 302). Световен метаанализ, проведен през 2014 г., показва разпространение на ПМДД и ПМДБ съответно 4.78/ и 1.53/100 000 мъже (172). Подобни

резултати са получени и при проучване в Пуерто Рико, където заболяемостта е съответно 5.18/100 000 за ПМДД и 2.84/100 000 за ПМДБ (221). При изследване от 2014 г. в Северна Англия е установена честота на ПМДД и ПМДБ съответно 8.29/ и 7.29/100 000 момчета (201).

Етиопатогенетично, генетичните мутации при ПМДД и ПМДБ водят до липсваща или намалена синтеза на белтъка дистрофин, който е важна съставка на клетъчната мембрана на мускулното влакно. Този протеин се намира главно в скелетната и сърдечната мускулатура, което обяснява клиничната картина на заболяването при неговия нарушен синтез. Генът, отговорен за ПМДД и ПМДБ, кодиращ протеина дистрофин, се намира в локус Хр21 на Х-хромозомата и е един от най-големите в човешкия геном. Съдържа 2,4 мегабази (mb) от ДНК като кодиращата му част включва 79 екзона, отграничени един от друг чрез интрони. Според Nakamura, H., et al. (192), Wein, N., et al. (294) и Zhao, W., et al. (310), мутациите, водещи до ПМДД, са разнообразни: делеции около 60%, дупликации около 8% и точкови мутации около 30%, докато при ПМДБ 80% са делеции в дистрофиновия ген (13, 116, 222, 312). Тъй като мутациите се унаследяват Х-рецесивно, боледуват основно момчета, защото са хемизиготи по Х-хромозомата. Жените са носителки и предават заболяването на своите синове с риск от 50%, а на дъщерите си предават само носителство, отново с риск 50%. В редки случаи могат да боледуват жени, хетерозиготни носителки, но с по-късна изява на заболяването и по-леки клинични симптоми. Седемдесет процента от мутациите се унаследяват от майката, а останалите 30 % са нововъзникнали у самия пациент.

Генотипно-фенотипните корелации посочват, че при мъжете с ПМДД и ПМДБ фенотипът корелира със степента на дистрофинова експресия, определена от рамката на четене. Когато тя е нарушена, с поява на стоп-кодон, се образува по-къс от нормалния белтък с липсващ С-терминал, който се разрушава и води до фенотипна изява на ПМДД. При запазена рамка на четене след мутацията се синтезира дистрофин с различна дължина, но запазени С- и N-терминали, което не пречи на взаимодействието с други белтъци и запазва относително действието на дистрофина. Това води до по-леката фенотипна изява на ПМДБ. Тежестта на заболяването, според правилото на Chamberlain, се определя от засегнатите от мутацията части на дистрофиновата молекула. При засягане на протеин-свързващите домени, независимо от запазването на рамката на четене, е налице тежко засягане на функцията на дистрофина, респ. изява на ПМДД. Делециите, нарушаващи рамката на четене като екзон-прескачащи мутации, могат да се проявяват фенотипно като такива със запазена рамка на четене и обратно (13, 78, 302).



Клинично ПМДД започва обикновено около 5 годишна възраст като при някои деца се наблюдава закъснение в прохождането и тромава походка още преди началото на болестта. Клинично се проявява с прогресираща проксимална мускулна слабост, обхващаща първоначално долните, а впоследствие и горните крайници. Наблюдават се чести падания и затруднение при изкачването на стълби или при изправяне от клекнало положение. Последното е свързано с т. нар. феномен на Gowers, при който се наблюдава „катерещо се изправяне“ с помощта на ръцете, при опит на пациента да се изправи от клекнало положение. Характерни белези са симетричното засягане на мускулите и псевдохипертрофията на подбедриците с развитие на коленна, а впоследствие и ахилова арефлексия. Атрофията на коремната и параспиналната мускулатура води до развитие на поясна хиперлордоза с изпъкване на корема, а впоследствие се засягат и мускулите на раменния пояс и мишниците. В по-напреднал стадий на заболяването атрофират и дисталните мускули на долните и горните крайници и флексорите на шията, като се развиват ставни контрактури и кифосколиоза. Пациентите загубват способността си за самостоятелна походка до 13 годишна възраст, като скоро след това развиват дихателни нарушения с чести и трудно лечими белодробни инфекции. При несвоевременно лечение, рискът от остра дихателна недостатъчност и смърт нараства значително. Това е и една от най-честите причини за летален изход при тези пациенти. При голяма част от болните се наблюдава сърдечно засягане под формата на кардиомиопатия, когнитивни нарушения с непрогресиращ ход, нанизъм и стомашен хипомотилитет (13, 75).

Клинично ПМДБ е сходна с тази на ПМДД, но е с по-късно начало и по-лека изява на симптомите. Заболяването започва след 7 годишна възраст, с постепенно развиваща се прогресивна мускулна слабост, засягаща по-тежко проксималните мускули. Първоначално се обхващат долните, а по-късно и горните крайници. Чест симптом е псевдохипертрофията на подбедриците. За разлика от ПМДД при ПМДБ е съхранена силата на флексорите на шията. При някои пациенти се наблюдават болезнени крампи при движение като понякога слабостта в бедрената мускулатура може да бъде единствена проява на болестта. След 16 годишна възраст пациентите губят способността си за самостоятелна походка като в по-редки случаи тя е запазена до 30-35 години. При болните с ПМДБ кардиомиопатията и когнитивният дефицит са в по-лека степен и по-рядко срещани (181, 312).

Диагнозата се поставя на базата на анамнезата за X-свързано заболяване, клиничната картина, начина на унаследяване, характерните ЕМГ промени и резултатите от биохимичното, имунохистохимичното и молекулярно-генетичното изследване. Чрез ЕМГ се установява

генерализирана миогенна увреда. От биохимичните изследвания най-показателен маркер за мускулна дистрофия е креатинфосфокиназата (КФК) като в началото на заболяването нивата са от 50-300 пъти по-високи от нормалните, но се понижават с намаляване на мускулната маса. Нивото на КФК е около 10 пъти по-високо от нормата при ПМДД и около 5 пъти по-високо при ПМДБ. Други биохимични маркери, които също могат да бъдат завишени, са лактатдехидрогеназа (ЛДХ), трансминазите и алдолазата (75, 228, 265).

Молекулярно-генетичният анализ може да докаже диагнозата в повечето случаи дори без мускулна биопсия. При биопсия в ранните стадии на болестта се откриват промени в единични или групи мускулни влакна, по типа на сегментна дегенерация и фагоцитоза. Наблюдават се атрофични и хипертрофични мускулни влакна, некротични, регенерирани и хиалинизирани влакна. В напреднал стадий на мускулните дистрофии мускулните влакна се заменят от мастна и съединителна тъкан. Имунохистохимичното изследване показва липсващ при ПМДД или намален дистрофин при ПМДБ. При молекулярно-генетичното изследване се откриват различни мутации в дистрофиновия ген върху Хр21.

За оценка на сърдечния статус се провеждат електрокардиография (ЕКГ) и ехокардиография (ЕхоКГ), които са важни методи за проследяване прогресията на заболяването и своевременното симптоматично лечение. Провеждат се още ФИД и невропсихологични изследвания за оценка съответно на дишането и когнитивните функции (13, 181, 228).

Диференциалната диагноза включва на първо място други мускулни дистрофии и миопатии като пояс-крайник мускулна дистрофия, болест на Помпе, конгенитална мускулна дистрофия с частичен мерозинов дефицит, Emery-Dreifuss мускулна дистрофия, спиналната мускулна атрофия тип 3 и дилатативна кардиомиопатия (75).

Лечението е симптоматично като основните цели са увеличаване на способността за самостоятелна походка и намаляване или отсрочване на усложненията като дихателна, сърдечна недостатъчност, ставни контрактури и сколиоза. Понастоящем това се постига чрез лечение с кортикостероиди, АСЕ инхибитори, бета блокери, физиотерапия, дихателна рехабилитация и ортопедична хирургия. Използват се антиконгестивни медикаменти, а в тежките случаи сърдечна трансплантация. Препоръчват се редовни консултации, имунизации срещу причинители на респираторни заболявания, излагане на слънце и диета, богата на витамин Д и калций, контрол на телото срещу затлъстяване. Трябва да се избягва употребата на ботулинов токсин.

През последните години редица автори (13, 192, 228) развиват различни методи за корекция на генетичния дефект и възстановяване на дистрофиновата експресия, което би довело до подобряване качеството на живот на тези пациенти.

Прогнозата при ПМДБ е по-добра от тази при ПМДД. При някои пациенти способността за самостоятелна походка се запазва до 30-35 годишна възраст. Средната преживяемост при пациентите с ПМДД е 25 години. Фаталният изход най-често настъпва вследствие на белодробни или сърдечносъдови усложнения (13).

### **1.1.2. Дистални миопатии**

#### **1.1.2.1. GNE миопатия**

GNE миопатията (дистална миопатия тип Nonaka, дистална миопатия с „rimmed” вакуоли, наследствена миопатия с телца на включване) е рядко AP невромускулно заболяване, причинено от мутация в GNE гена, кодиращ ензим, участващ в биосинтеза на сиаловата киселина (49, 59).

В исторически план заболяването е описано за първи път от Нонака през 1981 г. при японски пациент и е наречено дистална миопатия с „rimmed” вакуоли или миопатия на Нонака (24). Подобно нарушение, наречено вакуолна миопатия със съхранени квадрицепси, е описано през 1984 г. сред еврейската общност от персийски произход, по-късно преименувано на наследствена миопатия с телца на включване. При проучване, обхващащо японски и еврейски групи пациенти, е локализиран генът, отговорен за болестта в 9p1-Q1, което предполага, че двете заболявания са алелни. През 2001 г., с идентифициране на GNE гена и неговите различни мутации при пациенти от различни етноси, се установява, че става дума за едно и също заболяване (57, 127).

Епидемиологично според орфанет в световен мащаб заболяемостта е 0.1/100 000. Тази оценка варира значително според географската зона. Заболяването се наблюдава с по-висока честота в Япония, където е описано за първи път от Нонака, Иран, Израел, САЩ, България, Северна Ирландия и северната част на Англия (59, 74, 146, 275). Япония е една от страните с най-голяма честота на разпространение – 0.3/100 000 население (188). Общото разпространение на GNE миопатията във Великобритания (Англия, Шотландия и Северна Ирландия) е 0.04/100 000, като за Англия то е 0.01/100 000, за Шотландия е 0.19/100 000, а за Северна Ирландия е 0.44/100 000 души (62).

В генетичен план предаването на болестта е AP, въпреки че в някои ендогамни групи (при близкородствени бракове), основно в средния изток, е наблюдавано и псевдо-доминантно предаване. Досега са описани над 160 различни мутации на GNE гена като поне 4 са с ефект на

родоначалника (229). В над 95 % от случаите мутациите са погрешно смислени, в хомозиготна или хетерозиготна форма. Досега не са наблюдавани хомозиготни стоп мутации, което вероятно означава, че те са летални в ембрионално състояние.

Най-големият клъстер на GNE миопатия е сред евреите с произход от Иран и съседните страни (Узбекистан, Афганистан, Ирак и Сирия). Те са хомозиготни за мутация p.M743T със засягане на киназния домейн на ензима, което е най-често срещаната GNE мутация в световен мащаб (146). Около 150 такива пациенти са били идентифицирани в Израел през годините като честотата на носителство е 1/ 20. При проучване сред еврейската общност от ирански произход, пребиваващи в Южна Калифорния, е установено по-голяма честота на носителство- 1/ 11. Мутацията p.M743T е описана и при мюсюлмани от Израел, Египет и Тунис.

Най-честата мутация, описана в страните от Близкия Изток е p.M743T. В Япония най-разпространени са p.C44S, p.D207V и p.V603L (188), а сред български цигани е описана мутацията p.I618T. Мутациите p.V603L и p.C44S са идентифицирани също в Корея и северната част на Китай, което най- вероятно е резултат от миграция от континента през Корейския полуостров към Япония (229, 241). В други части на Азия са открити много малко пациенти. Независимо от това, p.A662V и p.V727M са относително често срещани в региона на Югоизточна Азия: първата във Виетнам и Малайзия, а втората в Тайланд и Малайзия (193).

Значителна част от пациентите САЩ и Канада произхождат от Средния Изток и са хомозиготни за мутацията p.M743T (62). При останалата част се наблюдават хетерозиготни варианти на различни мутации, отразяващи смесената етническа база на континента: p.V247A, p.D409Y и p.F559C при наследници на германски преселници, p.G166V и p.R277W при британски, p.A662V и p.D409Y при ирландски, p.V727M при индийски и p.I618T при кейджуни. Единични, като например p.R102W, са описани само в Америка. Единствените испаноговорящи пациенти са носители на мутацията p.A555V/Y706H и произхождат от Мексико (57, 199, 275). Нови мутации са описани в редица европейски държави като Италия, Германия, Холандия, Франция и Белгия, с големи мигрантски общности, включително и от Азия. В този смисъл, познаването на фенотипната характеристика е ключов момент. Особено внимание трябва да се отделя на мутации с вероятен ефект на родоначалника. Такъв е случаят при български роми, хомозиготни за мутация на киназния домейн p.I618T, с две нетипични клинични прояви: хипотрофия мускулите на тенар и сърдечни аритмии (57, 59, 199, 275).

Друг регион с относително висока честота на GNE миопатия са Шотландия и Северна Ирландия с болестност 0.19- 0.44/100,000. Най-честите мутации са две като p.A662V е описана и другаде по света и p.A409T, която най- вероятно е с локален произход (57, 199, 275).

Определянето на строги генотипно-фенотипни корелации е затруднено. тъй като наблюдаваните случаи досега са предимно единични или на малки серии. До момента са описани над 60 мутации на GNE (199). Въпреки това, при група от 71 японски пациенти, хомозиготни носители на мутацията p.Val572Leu в киназния домейн, е наблюдавано по-ранно начало и по-изразена инвалидизация (309). Анализът на данните на 50 български пациенти от ромски произход, хомозиготни носители на мутацията на киназния домейн p.I618T, показва две нетипични клинични прояви: хипотрофия мускулите на тенар и сърдечни аритмии (59).

Етиопатогенетично, според Carrillo, N., et al. (56), заболяването се дължи на аномалии в GNE гена, локализиран върху 9 хромозома, открит през 2001 г. от израелски екип. Генът кодира протеин (UDP-N-ацетилглюкозамин 2-епимераза /N- ацетилманозамин киназа) с две ензимни активности в биосинтетичния път на сиаловата (N-ацетилневраминовата) киселина: UDP-N-ацетилглюкозамин 2-епимераза и N-ацетилманозамин киназа. Мутациите могат да засегнат киназния или епимеразния домейн на ензима (59). Сиаловата киселина е монозахарид, разположен на повърхността на гликопротеини и гликолипиди. При мутация на GNE гена нивото на сиалова киселина спада с 30 до 60 % в различните мускули. Нарушенията водят до характерните за заболяването „rimmed” вакуоли, акумулация на протеинови депа и филаментарни включвания (56, 59, 127, 275).

Клинично, GNE миопатията често остава неразпозната или късно диагностицирана. Най-често първите симптоми се проявяват в третата декада, въпреки че е описано и начало при подрастващи. Класическата картина е на прогресиращ дефицит на екстензорите на стъпалото, понякога с едностранно начало (23). Много по-рядко могат да се обхванат горните крайници. С прогресията на заболяването се достига до характерна степенна походка. Засягане на квадрицепсите е наблюдавано при по-малко от 5% от случаите. Описани са единични случаи със засягане тип пояс с практическа липса на дистална увреда или толкова лека, че не може да бъде доловена клинично. При обхващане на горните крайници се наблюдава основно засягане на флексорите на пръстите, а в късните стадии и затруднена скапуларна абдукция. Много рядко се откриват Scapulae alatae (59). Възможно е дефицитът да бъде асиметричен. Увредата на сърдечния мускул не е част от класическата клинична картина, въпреки това тя е наблюдавана основно при българските пациенти, с потенциален риск от внезапна сърдечна смърт.

Респираторната функция е съхранена с изключение на единични случаи на вече инвалидизирани пациенти. По изключение и много късно в еволюцията на заболяването може да се наблюдава минимален дефицит в мускулите на лицето и шията. Когнитивните функции са съхранени при всички пациенти (56, 59, 275). Според Chamova, T., et al. (59), различията в тежестта на протичане най-вероятно се дължат на генетични модифициращи фактори.

Диагнозата се поставя въз основа на характерната клинична картина и резултатите от биохимичното, имунохистохимичното, молекулярно-генетичното и образното изследване. Нивото на КФК е почти винаги повишено, но под 1000 U/L. ЕМГ дава данни за миогенна, а понякога смесена увреда. Серумните и уринни нива на свободната сиалова киселина са непостоянно увеличени, но всички тези методи имат ориентировъчна стойност (56). Образната диагностика на мускулите (томоденситометрия, МРТ) е прецизен диагностичен метод, който може да служи и за проследяване еволюцията на заболяването и на ефекта от лечението. При имунохистохимично изследване се откриват характерните за болестта “rimmed” вакуоли и филаментарни включвания (275). При молекулярно-генетичното изследване Carrillo, N., et al. (56) и Urtizberea, J., et al. (275) доказват различни мутации в GNE гена.

В диференциалната диагноза влизат други дистални миопатии като тип Мийоши (дефицит на дисферлин), аноктаминопатия, миофибрилерни миопатии, миопатии тип пояс- крайник, СМА тип 3, спинална форма на ШМТ с АР предаване (56, 275).

През 2005 г. Nishino, I., et al. (199) провеждат лечение с интравенозни имуноглобулини при 4 пациенти, но без промяна на хистологичните лезии, нито на нивата на изследваните гликопротеини. Неотдавнашно японско проучване е показало добра поносимост при пероралното прилагане на сиалова киселина. През 2012 г. е проведено шестмесечно двойно сляпо проучване във фаза 2 с ретардна форма на сиалова киселина. Резултатите са били достатъчно обнадеждаващи и са дали основание за започване на проучване фаза 3. Използван е и N- ацетилманозамин, прекурсор на сиаловата киселина, със задоволителен ефект и добра поносимост. При 41- годишна пациентка е приложена генна терапия с добър клиничен и биологичен толеранс, но напредналият стадий на заболяването не е позволил адекватна оценка на ефекта (275).

Заболяването има бавна прогресия, като 10-20 години след началото на оплакванията болните се инвалидизират (59, 189).

### 1.1.2.2. Дистална миопатия с дефицит на филамин С

Филамин С-свързаните миопатии или филаминопатиите представляват наскоро установени прогресивни скелетно- мускулни заболявания от групата на миофибрилерните миопатии (95). Първоначално се проявяват с двустранна слабост на проксималните мускули на долните крайници или дисталните мускули на горните крайници, а впоследствие се обхващат и други мускулни групи, което води до инвалидизация при някои форми на болестта (109, 281).

Епидемиологично, тъй като заболяването е изключително рядко, честотата му засега не е ясна. Предаването е АД. Събраните досега данни не позволяват да се определи пенетрантността. Няма убедителни данни за прояви на антиципация (248).

Етиопатогенетично, генът, кодиращ експресията на филамин С (FLNC) е единственият, чиито мутации причиняват заболяването. Филамин С е Z-дискков протеин, взаимодействащ с мускулните протеини актин и миотилин. Мутантният протеин е с нарушена вторична структура и възпрепятства нормалната димеризация (234, 248).

Според Kley, R., et al. (95), някои от мутациите водят до нарушено нагъване на протеина, с последваща агрегация и увреда на протеиновата хомеостаза и дезинтеграция на миофибрилите. Те водят до проява на типичния миофибрилерен фенотип. При други се нарушава свързването с лигандите или се получава преждевременен разпад поради активиране на стоп кодон или нонсенс мутация. В тези случаи не се наблюдава агрегация, а фенотипните прояви са на дистална миопатия (154, 208).

Генът FLNC е локализиран в хромозома 7 (7q32-q35). Молекулярната диагностика на заболяването може да бъде затруднена от наличието на псевдо ген (pseFLNC), разположен в близост до функционалния ген (95). Разработена е оптимизирана стратегия за диференциране на мутациите, възникващи в двата гена (133). Първата открита мутация (нонсенс, р.W2710X) е описана през 2005 г. при случаи в Германия (286), а по-късно и в САЩ, Македония и Китай. Фамилиите не са генетично свързани и са от различни етнически групи (64, 85, 153, 242). Описани са делеции, включително и при откритите случаи в България (с.5160delC) от 3 далечно родствени фамилии с дистални миопатии (64, 109, 171) и точкови мутации (27, 263, 281).

По отношение на генотипно-фенотипните корелации Furst, D., et al. (95) описват, че мутациите в различните функционални домейни на гена водят до разграничаването на два фенотипа. При първия се наблюдава преобладаващо засягане на мускулите тип пояс- крайник, кардиомиопатия, респираторни нарушения и миофибрилерни промени, а при втория е налице

дистална миопатия, съхранени миокард и респираторна функция и липса на типична миофибрилерна патология (133).

Клинично са установени 3 форми на заболяването. Формите с мутации, причиняващи протеинова агрегация, се проявяват в четвъртата до шестата декада с бавно прогресиращо, предимно проксимално, мускулно засягане. Обхващането на миокарда и дихателната мускулатура води до тежки усложнения в курса на заболяването. Нивата на креатинкиназата са повишени над 10 пъти. При част от болните са описани гастроинтестинални оплаквания, което може да означава засягане и на гладките мускули (109).

Формите, причинени от мутации в актин-свързващия домейн на FLNC гена, се проявяват клинично през третата декада със слабост и хипотрофия на дисталните мускули, особено вътрешните мускули на ръката. Това води до намалена сила на захвата, а по-късно се обхващат и мускулите на долните крайници със затруднено скачане и бягане. В единични случаи е засегнат миокарда, а дихателната мускулатура е съхранена. Нивата на креатинкиназата са повишени до 3 пъти (95). През 2017 г. van den Bogaart, F., et al. (277) описват трима болни с този вариант на заболяването, но с проксимално засягане тип пояс-крайник. Интермедиерната форма със засягане на дисталните мускули на горните и долните крайници, е описана от Гергелчева, В., и съавт. (109). Първоначално се обхващат горните крайници. Нивата на креатинкиназата варират отнормални до 6 пъти над нормата. Дихателни нарушения липсват, а миокардът е засегнат при 1 случай (95, 109).

Диагностично провеждането на молекулярно генетични тестове трябва да започне с анализ на екзон 48, тъй като той е „гореща точка“ за възникване на мутации при това заболяване. МРТ на мускулите установява типични миопатни промени, предимно при дистална увреда (171). Мускулната биопсия при първата форма установява дезинтеграция на миофибрилите и формиране на дезмин-позитивни протеинови агрегати в тях. При втората форма се наблюдават неспецифични миопатни промени, а при интермедиерния вариант са налице миофибрилерни промени, но без наличието на дезмин-позитивни протеинови агрегати (95).

В диференциално-диагностично съображение влизат миопатиите с късно начало и предоминантно дистално засягане. Трябва да бъдат отдиференцирани другите миофибрилерни миопатии, пояс-крайник миопатиите, PROMM, болестта на Помпе и инклузионните миопатии (95).

Лечението е симптоматично, като се използват физиотерапевтични процедури, помощни средства, а при необходимост и ортопедични корекции. Може да се наложи имплантирането на



кардиостимулатор, а в тежките случаи- трансплантация. Респираторните нарушения изискват употребата на СРАР или ВiРАР апарати, първоначално ношем, а с прогресиране на заболяването и през деня (91).

### **1.1.2.3. Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия**

Фацио-скапуло-хумералната мускулна дистрофия (ФСХД) е АД наследствено заболяване, характеризиращо се с прогресивна мускулна слабост и атрофия. Тя е третата по честота мускулна дистрофия след ПМДД и миотоничната дистрофия (203, 217).

В исторически план заболяването е описано за пръв път през 1884 г. от Landouzy и Dejerine. Tyler и Stephens откриват голям брой засегнати пациенти в шест поколения от едно семейство в Юта. по-късно Walton и Natrass определят ФСХД като отделна мускулна дистрофия със специфични диагностични критерии (291).

Епидемиологично, честотата на разпространение на ФСХД е 4-10/ 100000 население. В централна Италия е установена честота 4,6/ 100000 (118, 217).

Етиопатогенетично, Preston, M., et al. (217) приемат, че ФСХД се причинява от неправилна експресия на DUX4 гена в мускулните клетки. Този ген се намира в макросателитния повтор D4Z4 на хромозома 4q35, с дължина между 11 и 100 повтора в нормалните алели. Около 95% от пациентите имат D4Z4 алел с 1- 10 повтора дължина. Скъсяването на алела D4Z4 причинява хроматинна релаксация, дерепресия и дисрегулация на DUX4 гена. Тази форма на заболяването е наречена ФСХД1. При останалите 5% от случаите се наблюдава хроматинна релаксация без скъсяване на D4Z4 алела, причинена от мутация на хроматинния модификатор SMCDH1. Тази форма е наречена ФСХД2 (163, 217, 236, 258). Липсва експресия на нормалните DUX4 алели, респективно няма продукция на протеини. Абнормният продукт на DUX4 действа като транскрипционен активатор (217).

Генетично предаването е АД. При 10-30% от случаите се наблюдават де ново мутации. Приема се, че пенетрантността варира по възраст и пол (97, 162, 217). Във възрастта 30 г. пенетрантността е 83%, но е значително по-висока при мъжете (95%), отколкото при жените (69%). Тази разлика засега остава необяснена (106, 169, 235). Много е вероятно тази разлика да стои в основата на наблюденията за наличие на антиципация (66, 115, 217, 264).

Двете форми на ФСХД са клинично неразличими. Заболяването се характеризира с прогресивна мускулна слабост, включваща лицето, раменния пояс, мишниците, дисталната част на краката и тазовия пояс, най- често асиметрични. Обикновено първите симптоми се появяват през втората декада, независимо, че могат да възникнат в широк възрастов диапазон - от 0 до 50

г. Лица с тежка инфантилна ФСХД имат мускулна слабост още при раждането, за разлика от други, които остават асимптоматични през целия си живот(173). ФСХД протича в шест стадия: I<sup>вн</sup> - засягане на лицевите мускули; II<sup>вн</sup> - засягане на мускулите на раменния пояс; III<sup>вн</sup> – засягане на екстензорите на стъпалото; IV<sup>вн</sup> - засягане на тазовия пояс; V<sup>вн</sup> - нарушена способност за изкачване на стълби; VI<sup>вн</sup> - загуба на самостоятелна походка. Най-напред се засягат лицевите мускули- orbicularis oculi, zygomatici и orbicularis oris, като характерно е съхранението на mm. masseter, temporalis и външните очни мускули. Засягането на лицевата мускулатура често е асиметрично и с прогресиране на болестта, лицето губи нормалните си гънки и придобива безизразен вид (217).

Според Preston, M., et al. (217), характерна за началото на ФСХД е слабостта на мускулите, фиксиращи лопатката- m. latissimus dorsi, pars ascendens на m. trapezius, mm. rhomboidei и m. serratus ant. Това води до образуването на т. нар. “криловидни лопатки”, които са най- изразени при абдукция и отвеждане на ръцете напред. Асиметричното ангажиране на мускулите, фиксиращи лопатката, относителното съхраняване на m. deltoideus, заедно с разположените в непосредствена близост атрофирани мускули на мишницата, оформят характерна картина на ФСХД. В третият стадий от заболяването е характерно ангажирането на екстензорните мускули на стъпалото, от които най- засегнат е m. tibialis anterior, коремните и мишничните мускули. С напредване на болестта се засягат мускулите на тазовия пояс и бедрото, което затруднява изкачването на стълби и изправянето от седнало положение. Тежкото засягане на коремната мускулатура, мускулатурата на тазовия пояс и екстензорите на гърба водят до екстремна лумбална лордоза. При 60 % от пациентите с ФСХД се наблюдават сърдечни проводни нарушения. Друга клинична особеност са съдовите промени на ретината, изразяващи се в капилярни микроаневризми, телеангиектазии и малки ексудати. Характерна за случаите с ранно начало е билатералната високочестотна загуба на слуха (173). Атипичните клинични варианти включват скапулохумерална дистрофия със запазена лицева мускулатура и прогресираща външна офталмоплегия (233) и с начало в детска възраст с бърза тежка прогресия, когнитивен дефицит и епилепсия (88, 105, 243, 298).

Поставянето на диагнозата се основава до голяма степен на четири клинични критерия: 1- първоначално засягане мускулите на лицето и раменния пояс, при съхранени външни очни мускули, фарингеални мускули и мускули на езика; 2- установяване на лицева слабост при повече от 50% от засегнатите членове на фамилията; 3- АД тип на унаследяване при фамилните случаи и 4- данни за миогенни увреди от ЕМГ и мускулната биопсия (114).

Стойностите на серумната КФК могат да бъдат нормални, но обикновено са леко повишени, като рядко надвишават 5 пъти над нормата. На ЕМГ се установяват данни за миогенна увреда. Генеалогичният анализ показва АД тип на унаследяване като за потвърждаване на диагнозата се препоръчва провеждането на молекулярно-генетично изследване. Дефинитивна генетична диагноза се поставя в 95 % от случаите чрез използване на пулс-гел електрофореза и хибридизация чрез Southern блот. Молекулярният анализ установява най-често генетичен дефект върху 4q35 (203, 217, 304).

В диференциално-диагностично съображение влизат миотоничната дистрофия, скапуло-перонеалните синдроми, миофибриларната и митохондриална миопатии, пояс-крайник мускулна дистрофия, полимиозита и GNE-миопатията (217).

Лечението на ФСХД е симптоматично. Правени са редица проучвания за ефективността на кортикостероидите, метионина, фолиевата киселина и миостатина, които не са дали ефект. Провеждат се физикална терапия, лечение на хроничната болка, на дихателните, слуховите и очните нарушения. Използват се ортози, хирургична фиксация на скапулите (131, 217). Експерименталното прилагане на MYO-029, антитяло, създадено за инхибиране активността на миостатин и стимулиране растежа и силата на мускулите, е показало задоволителна поносимост, предпоставка за последващи проучвания (288).

Според Preston, M.K., et al. (217) ходът на заболяването е изключително вариабилен. Болестта има относително бенигнено протичане, въпреки че в около 15-20% води до тежка инвалидизация и ранна смърт.

## **1.2. Наследствени полиневропатии**

Наследствените невропатии са генетично и клинично хетерогенна група заболявания, които засягат периферната нервна система (37). Най-често срещаната форма е наследствената моторно-сетивна невропатия (НМСН), наричана още болест на Шарко-Мари-Тут (ШМТ). НМСН се характеризира с прогресираща дистална мускулна слабост и атрофия, обхващащи най-напред перонеалната мускулатура, отслабени до липсващи сухожилно-надкостни рефлексии, висок свод на стъпалата (pes cavus) и сетивни нарушения, които могат да включват всички модалности, но най-вече вибрационния усет (47, 134, 150, 179).

В исторически план през 1886 г. Шарко и Мари във Франция публикуват първото описание на дистална мускулна слабост и хипотрофия с начало от долните крайници, наричайки заболяването „перонеална мускулна атрофия“. Същата година Тут в Англия в дисертацията си назовава болестта „перонеална прогресивна мускулна атрофия“ (103). Няколко години по-късно

Дежерин и Сота откриват инфантилна форма на наследствена невропатия, протичаща по-тежко, а Руси и Леви описват случаи, асоциирани с тремор на ръцете и локомоторна атаксия (103, 125, 144, 145). През 1968 г. Дайк и Ламбърт са първите, които, използвайки електрофизиологични методи, откриват че при някои пациенти скоростите на провеждане (СП) при ЕМГ изследване са силно намалени, а при други са нормални или близки до нормалните. Тези автори допринасят за класификацията на перонеалната мускулна атрофия, изяснявайки връзките междуклиничния фенотип, начина на унаследяване, електрофизиологичните данни и патологичните промени (103, 144). Те въвеждат термина «НМСН» и определят две големи групи на заболяването. Първата се състои от случаи със силно намалени СП, свързани морфологично със сегментна демиелинизация и понякога с хипертрофични промени- НМСН тип 1. Втората група е дефинирана като неврална дегенерация с относително запазени СП и липсващи данни за сегментна демиелинизация- НМСН тип 2. През 1987 г. Дейвис, Брадли и Мадрид определят форма на НМСН с междинни СП (25- 45 m/s), припокриващи тези при ШМТ 1 и ШМТ 2 (135). През 1980 г. Хардинг и Томас поставят електрофизиологична граница между НМСН тип 1 и 2 според СП за n. medianus, съответно под и над 38 m/s. Това подразделяне се превръща в „златен стандарт” за диференциране на НМСН. По-късно НМСН е подразделена на форми и в зависимост от генетичния дефект (140).

Едно от първите описания в България е дадено от Н. Килимов през 1973 г., който открива голямо българско родословие с автозомно доминантна (АД) ШМТ и зенични нарушения. В периода 1977-1979 г. Абаджиев и Георгиев описват АД и автозомно рецесивни (АР) форми на неврална мускулна атрофия. По епидемиологични данни тогава в 8 окръга у нас е установена честота на заболяването 5,207/ 100000 души. За първи път по време на теренни проучвания през 1977 г. от същите автори в гр. Лом и гр. Русе са идентифицирани две АР форми на неврална мускулна атрофия, които в съвременните класификации стават известни като НМСН 4D- Лом и НМСН 4G- Русе. Подобни изследвания, включващи и генетично верифициране, са проведени от Л. Калайджиева, И. Търнев и международен интердисциплинарен екип (9, 135, 140, 216). Търнев, И., и сътр. провеждат обширни епидемиологични изследвания на трите форми на невропатия, свързани със синдрома на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм и невропатия (ККЛДН) сред роми в България (4, 7, 271, 272). През 1984 г. С. Божинов издава обзор върху полиневрити и полиневропатии, включващ и наследствените им форми. През 1990 г. Велева и сътр., изследвайки клинично и електрофизиологично контингент от 115 болни с неврална мускулна атрофия, установяват 40% честота на НМСН тип 1 и 60% НМСН тип 2. С

приносен характер за разграничаване на различните НМСН форми са и електрофизиологичните проучвания на Б. Ишпекова през 1995 г. Получените данни дават основание за провеждане на първите молекулярно-генетични изследвания у нас (9). С помощта на мутационният анализ на PMP 22, MPZ, Cx32, NDRG1, MFN2 е установен нов локус за интермедиерната АД ШМТ и е открита мутация в ген върху 1p35 (137, 297). Въведената през последните години в България съвременна молекулярно-генетична диагностика, съвместно с референтни лаборатории в чужбина, предоставят възможност за генетично верифициране на нови мутации и гени.

Епидемиологично, честотата на ШМТ варира в широки граници. През 1974 г., Skre, H., et al. (254) съобщава за болестност 1/ 2500 индивиди. Заболеваемостта от СМТ 1 е 15/ 100000, а от СМТ 1А е 10,5/ 100000, т.е. 70% от случаите. Заболеваемостта от СМТ 2 е 7/ 100000, а от СМТ Х представлява 10%- 20% от всички СМТ случаи. Световен метаанализ за разпространението показва болестност 1/10000 души като за Норвегия тя е 1/1214, за Англия - 1/6500, за Италия - 17,5/ 100000, за Испания - 28,2/ 100000, а за Япония – 10,8/ 100000 (48, 63, 156). Според Parsons, T. (209), НМСН 1 А представлява 70% от всички НСМН. НМСН 1В съставлява 5% от НМСН 1 и 1,6% от всички НСМН. НМСН 2 заема 22% от всички случаи като НМСН 2А, свързана с MFN2 мутация, представлява 11-23% от всички НМСН 2 случаи. НМСН Х е 16 % от всички НСМН, а НМСН Х свързана с Cx32 мутация може да се счита за втората най-честа причина за НМСН като цяло (7- 20%). Систематичен обзор през 2016 година, базирайки се на резултатите от 10 проучвания, сочи болестност от НМСН от 9,7/ 100000 в Сърбия до 82,3/ 100000 в Норвегия. Честотата варира между 37,6- 84% за НМСН 1 и 12- 35,9% за НМСН 2. Най-ниска болестност от НМСН 1 е описана в Норвегия, а най-висока в Исландия. НМСН 2 е най-рядко срещана във Великобритания, а най-често - в Норвегия (35). Честотата на разпространение на НМСН в България по данни от 2005 г. е 1/10000 индивида, а сред ромите - 3,75/ 10000 (6).

Етиопатогенетично, в зависимост от начина на унаследяване НМСН биват АД, АР и Х-свързани (40). НМСН е хетерогенна група от генетично различни заболявания със сходни клинични прояви. До днес са известни повече от 80 гени, причиняващи НМСН като различни проучвания показват, че четири от най- честите гени са отговорни за над 90% от заболяването. Това са мутации в периферния миелинов протеин 22 (PMP 22), конексин 32 (Cx32), миелинов протеин нула (MPZ) и митофузин 2 (MFN 2) (40, 70, 101, 132, 191, 267, 278). Класификацията на формите на НМСН по Banchs, I., et al. (32) е показана на Табл. 1.

Тъй като честотата на генните мутации може да варира значително между различните популации, данните за пациенти от различни държави са полезни при генетичната диагностика.

Мутациите в много различни гени предизвикват подобни фенотипове и обратно, мутация в един и същи ген може да доведе до различни фенотипове. Тази клинична и генетична хетерогенност прави диагностиката трудна за клинициста (94). Ето защо е необходимо изработването на алгоритъм за генетично тестване на различни ШМТ форми, базиращ се на клиничния фенотип, анамнезата за наследственост, честотата на разпространеност и електрофизиологичните изследвания. При пациентите с фамилна анамнеза за заболяването в най- малко две поколения, включваща предаване на мутацията от мъж на мъж и СП < 15 м/сек., първо трябва да се търси дупликация на PMP 22 гена (ШМТ1А). Ако резултатите са нормални, следва тестване за мутации на MPZ гена (ШМТ1В; ШМТ1Е), LITAF (ШМТ1С) и EGR2 (ШМТ1D). При семейства със засегнати най- малко две поколения и СП в интервал 15- 30 м/сек., се търсят последователно мутации в PMP 22 (ШМТ1А), GJB1 (ШМТХ), MPZ (ШМТ1В) и LITAF (ШМТ1С). В семейства с вероятно X-свързано унаследяване е уместно изследване за мутация в GJB1 гена (ШМТХ). При пациенти със ШМТ2 фенотип, могат да бъдат тествани последователно MPZ (ШМТ 2I/2J) и GJB1 (ШМТХ) гени. По-редки причини включват мутации в GDAP1 (ШМТ2К), NEFL (ШМТ2Е) и EGR2 (ШМТ1D). Семейства с ранна проява на клиничната картина и анамнеза за засегнати роднини, могат да бъдат изследвани за мутации в GDAP1 (ШМТ4А), EGR2 (ШМТ4Е) и PRX (ШМТ4F). При липса на фамилна анамнеза, т.е. при възникване на заболяването de novo, трябва да търсят мутации в PMP22 (ШМТ1А), MPZ (ШМТ1В) и GJB1 (ШМТХ) (94, 249). Около 33% от пациентите с идентифицирани точкови мутации в PMP22, GJB1 или MPZ са de novo мутации. Дупликацията на PMP22 гена се появява като de novo мутация в 10-20% от болните с НМСН 1 (40).

**Табл. 1. Класификация на НМСН**

<b>СМТ 1</b>			
<b>Клинична форма</b>	<b>Ген</b>	<b>Унаследяване</b>	<b>Локус</b>
СМТ1А	PMP- 22	АД	17p11
СМТ1В	MPZ	АД	1q22
СМТ1С	LITAF	АД	16p13
СМТ1D	EGR2	АД	10q21
СМТ1Е	MPZ	АД	1q22
СМТ1F	Neurofilamentlig htchain	АД	8p21
<b>СМТ 2</b>			

<b>Клинична форма</b>	<b>Ген</b>	<b>Унаследяване</b>	<b>Локус</b>
CMT 2A1	KIF1B	АД	1p36
CMT 2A2	MFN2	АД	1p36
CMT 2B	RAB7	АД	3q13-q22
CMT 2C		АД	12q23-q24
CMT 2D	GARS	АД	7p15
CMT 2E	Neurofilamentlig htchain	АД	8p21
CMT 2F	HSPB1	АД/АР	7q11-q21
CMT 2G	-	АД	12q12
CMT 2I	MPZ	АД	1q22
CMT 2J	MPZ	АД	1q22
CMT 2L	HSPB8	АД	12q24
AR-CMT2A	Lamin A/C	АР	1q21.2
AR-CMT2B	Med25	АР	19q13.3
CMT 2K	GDAP1	АР/АД	8q21
<b>CMT3 - Dejerine-Sottas синдром (ДСС)</b>			
ДСС	17p11.2		PMP22 мутации
ДСС	1q22-23		MPZ мутации
ДСС	10q21		EGR2 мутации
АД-ДСС	8q23-q24		?
АР-ДСС	19q13		PRX мутации
АР-ДСС	8q21.1		GDAP1 мутации
<b>Междинни NCV</b>			
<b>Клинична форма</b>	<b>Ген</b>	<b>Унаследяване</b>	<b>Локус</b>
Connexin-32	GJB1	Х-свързано	Xq13
CMTDIA	-	АД	10q24
CMTDIB	DNM2	АД	19p12
CMTDIC	Tyrosyl- tRNAsynthetase	АД	1p34
CMTDI3	MPZ	АД	1q22

CMT 2E	Neurofilamentlig htchain	АД	8p21
<b>CMT 4</b>			
<b>Клинична форма</b>	<b>Ген</b>	<b>Унаследяване</b>	<b>Локус</b>
CMT 4A	GDAP1	AP	8q21
CMT 4B1	MTMR2	AP	11q23
CMT 4B2	SBF2	AP	11p15
CMT 4C	SH3TC2	AP	5q32
CMT 4D (Лом)	NDRG1	AP	8q24
CMT 4E	EGR2	AP	10q21
CMT 4F	Periaxin	AP	19q13
CMT4G (Руче)	HK1	AP	10q23
CMT 4H	FGD4	AP	12q12

### 1.2.1. АД демиелинизираща НМСН 1А

Възрастта на поява на НМСН1А е главно в първите две десетилетия и най-често в първите 10 години на живота и обикновено се представя като "класически ШМТ" фенотип. Характеризира се със затруднено вървене или тичане, поради слабост в дисталните мускули на краката. Високият свод на стъпалата (pes cavus) е кардинален белег за заболяването и се среща при 90% от пациентите, а в 4- 35% от тях се наблюдават деформации на гръбначния стълб (9). По-рядко и в по-лека степен се засягат и дисталните мускули на ръцете. Сухожилните и надкостните рефлексии обикновено липсват или са отслабени. При 12% от болните с ШМТ1А се установява постурален тремор на горни крайници, чиято характеристика, наподобява този при есенциален тремор. Сетивни нарушения се срещат в по-лека степен като най- вече е засегнат вибрационния усет. Болката при пациенти с ШМТ е по-честа, отколкото се е смятало досега (152). Засяга 55-70% от всички болнии е предимно ноцицептивна. Електрофизиологично ШМТ1А се характеризира с дифузно забавени скорости на провеждане (СП) по сетивните и моторните влакна. Невалните биопсии се характеризират с понижена плътност на миелинираните нервни влакна, най- изразени в в първите години от живота и с формирането на класически луковици, състоящи се от концентрично пролиферирали Шванови клетки около централни миелинизирани аксони. При пациенти с тежка аксонална увреда се наблюдава



редукция на „луковиците“, което най-вероятно се дължи на нарушените взаимоотношения между аксона и Швановата клетка (9, 247, 278).

### **1.2.2. Автозомно рецесивни демиелизиращи НМСН (тип 4)**

Това са редки, патологично и генетично хетерогенни заболявания, при които се установяват характерни етнически, патоанатомични и клинични черти. Клиничният фенотип обикновено е по-тежък от този при АД НМСН 1, като често се установяват костно-скелетни деформитети (9).

#### **1.2.2.1. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Лом (НМСНЛ, НСМН 4D)**

НМСНЛ се характеризира с ранна поява на дистална слабост и атрофия, деформации на ходилата и нарушения на слуха във всички модалности (140). Заболяването е установено през 70-те години на XX век от Абаджиев и Георгиев при роми в гр. Лом. По-късно Ишпекова го класифицира като НМСН тип III (9). Впоследствие, НМСНЛ е идентифицирана в редица европейски държави (61, 81, 215). В България до момента са известни 110 случая с НМСНЛ от 31 родословия (9).

Заболяването е картирано върху 8q24 хромозома с установена нонсенс мутация в NDRG1 гена, патогенен вариант p.Arg148Ter. Унаследява се АР. Генът участва в ембриогенезата и развитието, клетъчния растеж и диференциация, потиска карциногенезата на първични и метастатични тумори (44, 87, 128, 216, 245). Дефицитът на NDRG1 води до намалена диференциация на макрофагите и миелинизиращите клетки, потискане на костното ремоделиране и възпалителната ангиогенеза (168, 175, 211, 293).

Патоанатомично се установява демиелинизираща невропатия с недобре сформирани луковици, които в по-късните стадии дегенерират. Миелинизираните влакна са силно намалени на брой, а запазените са с много малък калибър (9, 44, 135, 140, 151, 238).

Според Търнев, И., и сътр. (9, 10), началото обикновено е в първото десетилетие и се изразява в нарушаване на походката, в резултат на прогресираща дистална слабост в долните крайници. През втората декада се засягат и ръцете като са налице сетивни нарушения и деформация на стъпалата. Характерна за НМСНЛ е сензо-невралната глухота, която обикновено се изявява в трето десетилетие. Наблюдава се атрофия на езика. С напредване на заболяването се появяват и нарушения в говора, гълтането и фонацията. През петата декада голяма част от пациентите достигат до инвалидизация (9, 10, 44, 135, 140, 170). Описани са и лезии в бялото подкорово вещество (227).

Скоростите на провеждане по моторните влакна са силно снижени (средно 12,5 m/s по n. medianus), а СНАП не се получават. Намалени скорост на провеждане и амплитуда са установени и за аксиларните и лицевите нерви. Слуховите предизвикани потенциали са абнормни с патерн, сочещ демиелинизация (9, 44, 135, 140).

#### **1.2.2.2. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип Русе (НМСНР, НМСН 4G)**

НМСНР е тежка инвалидизираща форма на периферна невропатия с изразена сетивна загуба и умерено намалени скорости на провеждане. Заболяването е описано за първи път от Калайджиева и Търнев през 2000 и 2001 г. при български роми, а по-късно и при роми от Испания, Румъния и Франция (9, 96, 250, 266). В България са установени 23 случая от 14 родословия.

Заболяването се унаследява АР, дължи се на мутация на НК1 гена и е картирано върху малък интервал от 10q23.2, теломерно от EGR2 гена. Не са описани генотипно-фенотипни корелации (96, 117, 237).

Началото на болестта е между 8 и 16 годишна възраст и е свързано с дистална мускулна слабост на долните крайници. По-късно, между 10 и 43 години, средно 22<sup>та</sup> година, се засягат и ръцете. До 4-5-то десетилетие заболяването прогресира до тежка генерализирана слабост в долни крайници и тежка дистална в горни крайници. Наблюдават се изразени сетивни нарушения за всички модалности и деформации на стъпалата под формата на „pes equinovarus” и пръсти- чукче. При повечето пациенти са налице и флексионни контрактури на пръстите на ръцете. Може да се наблюдават и сколиоза, безболезнени улцерации по долните крайници, постурален тремор на горните крайници и засягане на III, VII и булбарните ЧМН (12).

Електромиографски моторните СП са умерено снижени в горните крайници (31-33m/s) и липсващи в долните. СНАП не се отвеждат. Патоанатомично се установява загуба на големи миелинизирани влакна, изразена регенераторна активност и данни за хипомиелинизация (9, 12, 26, 110, 266).

Лечението на НМСНЛ и НМСНР, както и при другите форми на НМСН, изисква участието на мултидисциплинарен екип. Използват се ортопедични обувки, ортези, оперативни корекции, помощни средства, физикална терапия (26).

#### **1.2.2.3. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром (ККЛДН)**

ККЛДН е наследствено мултисистемно заболяване, засягащо едновременно развиващото се око, периферната и централната нервна система и гонадите. За първи път е описано от проф. И. Търнев и съавт. през 1999 г. при български роми, а впоследствие заболяването е установено и

в други държави от Европа и в САЩ (8, 9, 13, 33, 139, 160). До момента в света са описани около 170 случая, а в България са открити 73 пациенти от 29 родословия, като по-голямата част от тях са от групата на влашките цигани (копанари). Всички пациенти и носители, доказани досега, са от ромски произход (13).

Единственият ген, чиито мутации причиняват заболяването, е СТDP1 кодиращ ген, намиращ се върху 18q хромозома. Патогенните варианти включват малки интрагенни делеции, инсерции, миссенс, нонсенс и сплайссайт мутации. ККЛДН се унаследява АР. При сибсите е налице 25% риск за заболяване и 50% риск за носителство. СТDP1 е широко експресиран ядрен протеин, участващ в регулацията на РНК-полимераза II. Мутантният протеин води до продукция на абнормна транспортна РНК (9, 279).

Клинично се проявява с двустранна вродена катаракта, микрофталм, микрокорнеа, лицев дисморфизъм, най- проявен в късното детство, ментална ретардация, периферна невропатия, хипогонадизъм и нисък ръст (8). Двустранните вродени катаракти са първият признак на заболяването, следвани от забавеното физическо и психическо развитие. Повечето от болните деца прохождат между 2-3 годишна възраст и проговарят след 3-тата си година. Наблюдава се и леко умствено изоставане, хипогонадизъм, с намалени нива на половите хормони. Това води до менструални нарушения при жените с развитие на вторична аменорея и остеопороза. Лицевият дисморфизъм засяга по-често мъжете и се появява в зряла възраст (9). Най-характерният белег на заболяването е невропатията, която е хипо/ демиелинизираща, симетрична, дистална, предимно моторна, прогресира с възрастта и води до тежка инвалидизация до третата декада. СНР в началото са отслабени до липсващи за долни крайници, като по-късно се засягат и тези за ръцете. Сетивна невропатия се развива най- често след 10- годишна възраст. Типични са и деформациите на ходилата след 4-5 годишна възраст и на ръцете при възрастни. Измененията на ЦНС се проявяват със симптоми на увреда на кортикоспиналните пътища, когнитивен дефицит, хореични хиперкинези, постурален тремор на горните крайници и церебеларна симптоматика като атаксия, нистагъм, интенционен тремор и дисметрия (8, 60). Всички пациенти са с нисък ръст и поднормено тегло. Най-опасното и животозастрашаващо усложнение при заболяването е параинфекциозната рабдомиолиза (13, 139, 274).

При ЕНГ изследване се установява снижение на СП по моторните влакна в демиелинизиращия диапазон. С прогресията на заболяването намалява амплитудата и на моторните, и на сетивните отговори (290). МРТ на главния и гръбначен мозък се характеризира

с дифузна мозъчна и гръбначномозъчна атрофия и с лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество.

Диагнозата се поставя въз основа на характерната клинична картина, фамилната анамнеза, данните от ЕНГ и невроизобразяващите методи, генетична верификация (13).

Лечението на катарактата е хирургично. Терапията на невропатията е симптоматична, а деформациите налагат ортопедична намеса. Ранното включване на физиотерапевтични и рехабилитационни процедури може да окаже положителен ефект. За превенция на вторичната остеопороза се използва хормонално заместително лечение на хипогонадизма. Необходимо е повишено внимание за поява на постинфекциозна рабдомиолиза и малигнена хипертермия (9, 13, 139).

#### **1.2.2.4. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип 4 А (НМСН 4А)**

НМСН 4А е агресивна форма с ранно и тежко засягане на долните крайници. С прогресиране на заболяването дисталните части на горните крайници също претърпяват тежка увреда като могат да бъдат въввлечени дори и проксималните отдели (53, 90, 138).

НМСН 4 А е описана за първи път при тунизийски семейства. Единственият засега установен ген, чиито мутации причиняват заболяването, е GDAP 1, свързан с хромозома 8q21.1. Досега са описани над 40 патогенни варианта, включващи делеции, инсерции, нонсенс, миссенс и сплайс- сайт мутации (36, 38, 50, 90, 176, 239, 261). GDAP 1 е локализиран по външната митохондриална мембрана, регулира митохондриалната мрежа и има фрагментационна активност. Установено е и протективно действие върху митохондриалната мембрана при оксидативен стрес, причинен от намаление на глутатйон (55, 69, 90, 104, 186, 198).

Унаследяването на НМСН тип 4 А обичайно е по АР тип с пълна пенетрантност. Не е наблюдавана антиципация. Асимптомните родители са облигатни хетерозиготи. Сибсите на пациента носят 25% риск да бъдат засегнати и 50% риск да бъдат асимптомни носители. Децата на пациента са облигатни хетерозиготи (90, 149). АР форми на НСМН са много редки и най-често се наблюдават при специфични етнически групи. Смята се, че към настоящия момент НМСН 4 А е най-честата от всички АР форми. Наблюдавани са и аксонални, и демиелинизиращи промени на периферните нерви. Описана е изразена загуба на средно- и ширококалибрени миелинизирани влакна, пролиферация на шванови клетки като луковицовидни формации (39, 90). Не са описани общовалидни генотипно-фенотипни корелации. Наблюдавана е по-лека клинична картина при варианта p.Leu239Phe.

Началото на заболяването е в ранна детска възраст, често преди две годишна. При раждане бебетата могат да са с намален мускулен тонус- “floppy infant”. Може да се наблюдава забавено моторно развитие. В повечето случаи инвалидизация настъпва през първата или втората декада. Към края на втората декада почти всички пациенти са приковани към инвалидна количка. Типични са мускулната хипотрофия, сухожилно- надкостната арефлексия, деформациите на стъпалото, засягането на сетивните нерви (206). Прогресията на заболяването варира значително дори в рамките на едно семейство. Невропатията може да бъде както от демиелинизиращ, така и от аксонален тип. Често се наблюдава пареза на гласните връзки и диафрагмата. Могат да бъдат въвлечени черепно- мозъчни и ентэрални нерви. Интелектът е съхранен, а продължителността на живота е нормална, освен в случаите с вторични компликации. Досега няма описани случаи с респираторна дисфункция. В редки случаи са наблюдавани гръбначни деформации, лицева пареза и неболезнени улцерации по долните крайници (90, 206, 251, 301, 303).

При по-голямата част от пациентите се установява аксонален тип увреда с нормална скорост на провеждане и намалена амплитуда при изследване на моторните влакна. В някои семейства е наблюдавана демиелинизиращ тип засягане с намалени или междинни скорости на провеждане. Скоростите на провеждане по сетивните влакна са умерено намалени. Аксоналният фенотип по-често е свързан с парализа на гласните връзки (90, 244).

Диагнозата е клинична, а потвърдението се основава на молекулярния генетичен анализ на GDAP 1. Тестуването на близките в риск и пренаталната диагностика се извършват след установяване на съответните за семейството патогенни варианти.

Лечението изисква участието на мултидисциплинарен екип от невролог, физикален терапевт и ортопед. В съображение влизат упражнения, ортопедични обувки, ортези, ортопедични операции при тежки деформации, помощни средства, инвалидна количка. Трябва да се избягват затлъстяването, медикаменти, увреждащи периферните нерви, а при поява на мускулно- скелетна или невропатна болка терапията е симптоматична. Често се налагат и трудово- правни консултации (90).

### **1.2.3. Аксонални наследствени моторно- сетивни невропатии**

Това са генетично хетерогенни заболявания, които най-често се унаследяват АД, но се срещат и редки форми на АР път на предаване. Клинично са сходни с НМСН1 и въпреки по-късното начало, сравнително по-запазените СНР и по-изразените атрофии в дисталните части на долните крайници, диференциалната диагноза между двете групи заболявания е сложна (9).

### **1.2.3.1. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип 2А (НМСН 2А)**

Според Bird, T.D. (44), НМСН 2А е резултат от точкови мутации в MFN2 гена. Най-често клиничната изява на заболяването е в детството, но може да варира в широки граници от 5- 52 години. Характеризира се с дистални промени по-изразени за долни крайници включващи мускулна слабост, атрофия и сетивни нарушения. Болка, особено в краката се съобщава при 20-40% от засегнатите индивиди. При някои от мутациите могат да се наблюдават тремор, атаксия, миграна, оптична атрофия и сколиоза. На ЕНГ има данни за аксонална невропатия с наличие на положителни вълни, полифазни потенциали или фибрилации и намалени амплитуди на евокираните моторни и сензорни отговори. СП по нервните влакна са нормални или близки до нормалните (44).

### **1.2.3.2. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип 2Е (НМСН 2Е)**

НМСН 2 Е се характеризира с прогресивна периферна моторна и сетивна невропатия с вариабилни клинични и електрофизиологични прояви. Единственият ген, свързан с хромозома 8p21, чиято мутация причинява заболяването, е генът, кодиращ леката верига на неврофиламента (НФ) (136, 195, 260, 285). НМСН 2 Е е описана за първи път през 2000 г. Оттогава са установени 13 мутации, повечето от които миссенс (212, 307).

Неврофиламентите (НФ) са невроно-специфични интермедиерни филаменти, необходими за поддържане калибъра на аксоните с широк диаметър в ПНС. Аксоналният калибър се поддържа от прецизното стоихиометрично съотношение между леката, средната и тежката вериги на НФ. НФ формират широка фиброзна мрежа в цитоплазмата на невроните, а акумулацията им тясно корелира с радиалния растеж на аксоните по време на миелинизацията. НФ определя аксоналния диаметър и по този начин, скоростта на провеждане по периферните нерви (136, 183, 214).

Досега са наблюдавани точкови мутации, малки делеции, инсерции, in/ del. Не са описани делеции или дупликации на екзони или на целия ген. Наблюдава се пълна пенетрантност без данни за антиципация. Унаследяването на мутантния ген е автозомно- доминантно, в редки случаи автозомно-рецесивно. De novo мутациите са по-типични при случаите с по-тежко протичане (136). При АД унаследяване повечето пациенти имат засегнат родител, освен при наличие на de novo мутация. Ако родителят носи АД мутация, рискът за сибсите е 50%. При децата на пациента е налице 50% риск от унаследяване на мутацията (260). В случаите с АР унаследяване родителите на пациента задължително са хетерозиготи и са безсимптомни носители. Сибсите на пациента носят 25% риск да бъдат засегнати и 50% риск да бъдат

безсимптомни носители. Децата на пациента задължително са хетерозиготи, т.е. безсимптомни носители.

Реалната честота на заболяването не е известна. Съществуват данни, сочещи участие на мутациите на НФ гена при 2%- 5% от случаите с НМСН и около 1% от тези с невропатия през първата година от живота (260).

Наблюдават се агрегации на мутантния протеин, нарушава се транслокацията на НФ, митохондриите и компонентите на anterogradния и retrogradния аксонален транспорт. Възможно е, също така, агрегацията на протеините да оказва директен невротоксичен ефект както при други невродегенеративни заболявания (18, 212).

Хистопатологичното изследване на суралния нерв показва съчетани промени (демиелинизационни и аксонални), характеризирани се с намаление на аксоналния диаметър на миелинизираните влакна, тънко миелинизираните аксони, кластърни на аксонална регенерация, луковицо- подобни формации, гигантски аксони с фокално натрупване на дезорганизираните неврофиламенти (136). В случаите с АР унаследяване се наблюдават значително намаление броя на миелинизираните аксони и липса на филаменти при оставащите аксони с малък диаметър. Цитоскелетните промени не се отразяват на другите компоненти, отговорни за аксоналния транспорт, нодалната и паранодалната архитектура. Намалената концентрация на НФ в периферните нерви се приема за патологичен маркер за НМСН 2 Е. Дисталната аксонална загуба на НФ би могла да е следствие на проксималното им натрупване, водещо до формиране на агрегати и последваща увреда на аксоналния цитоскелет (136, 190, 214, 260). Диаметърът на малките моторни влакна е увреден още преди началото на клинична изява (124).

Не са установени генотипно-фенотипни корелации поради малкия брой открити пациенти. Случаите с АР унаследяване проявяват по-тежка симптоматика.

Заболяването може да се прояви от първата до петата декада, в някои случаи още от ранна детска възраст със забавено моторно развитие (82, 260). Походката се нарушава поради прогресиращата дистална слабост, хипотония и хипотрофия на мускулите на долните крайници. Могат да се наблюдават както леки парези, така и пълна парализа на дисталните мускулни групи. При най-тежко засегнатите случаи могат да се наблюдават и леки до умерени проксимални промени от горните крайници. Сухожилно-надкостните рефлексии са намалени до липсващи. Сетивните симптоми не са изразени, но са налице във всички случаи. Често се наблюдават *rescavus*, деформации като „пръсти- чукчета“ на долните крайници, ръка като „граблива птица“. Възможността за самостоятелната походка най- често е съхранена. Описани

са случаи с церебеларнадисфункция, тремор и намаление на слуха. Не са наблюдавани разширени палпиращи се периферни нерви, улцерации по долните крайници, нито парализа на гласните връзки или диафрагмата (100, 159, 260, 284).

В повечето случаи скоростите на провеждане по моторните влакна са умерено до силно намалени, но са наблюдавани и близки до нормата. Най-ниската описана скорост е 12 м/сек. Амплитудата, също така, обичайно е намалена. Потенциали от сетивните нерви често не могат да бъдат отведени (260, 284).

За диагнозата са необходими подробна фамилна анамнеза, неврологична и електрофизиологична оценка и медико-генетична консултация. Възможно е провеждане на пренатална диагностика, но е необходимо предварително установяване на мутантния алел при изследване на засегнат родственик.

Лечението изисква участие на мултидисциплинарен екип от невролог, физикален терапевт и ортопед. В съображение влизат упражнения, ортопедични обувки, ортези, ортопедични операции при тежки деформации. Трябва да се избягват затлъстяването, медикаменти, увреждащи периферните нерви, а при поява на болка терапията е симптоматична (260).

#### **1.2.4. Наследствена моторно-сетивна невропатия тип 3 (НМСН 3, Дежерин- Сота синдром (ДСС))**

НМСН 3 е рядък синдром на хипо/ демиелинизираща моторно- сетивна невропатия с ранно начало, тежко протичане с ранна инвалидизация, скорост на провеждане по медианния нерв под 12 м/ сек. и хиперпротеинорагия (9, 67, 123).

За първи път Дежерин и Сота през 1893 г. описват случаи на братче и сестриче с тежка прогресираща моторна и сензорна невропатия и перифернонервна хипертрофия (123). По-късно става ясно, че се касае за хетерогенен в генотипно и фенотипно отношение синдром като инвалидизацията дори при сибсите може да варира по тежест. Наблюдавано е унаследяване както по АД, така и по АР тип. Най- често ДСС фенотип се проявява при АД миссенс мутации (с първична хипомиелинизация) и дупликации (с демиелинизация) на RMP22 гена и АД миссенс мутации (с хронична демиелинизация, формиране на луковици и промени в компактността и нагъването на миелина) на P0 гена с прояви и на намален слух и отслабена зенична реакция на светлина (9, 123).

Установени са мутации и в гена, кодиращ периаксин (PRX). Хомозиготни делеции и нонсенс мутации водят до проява на класическия фенотип на ДСС, докато при японски пациент с миссенс мутация е наблюдавано начало в зряла възраст и по-леко протичане (67). Описани са



и *de novo* мутации в PMP22 и MPZ гените в хетерозиготна форма, както и на хомозиготни мутации в PMP22, MPZ и GDAP1 гена. Хетерозиготните мутации на EGR2 са свързани с дихателни нарушения и засягане на черепно-мозъчни нерви (9). Тъй като мутациите в тези гени водят по-често до ШМТ 1, много автори смятат, че ШМТ 1 и ДСС са вариант на едно и също заболяване с различно начало и тежест на протичане. Съществуват и голям брой ДСС случаи, при които не е открита мутация (51).

Клиничната картина в типичните случаи се проявява с начало преди 2 годишна възраст, в някои случаи с генерализирана мускулна хипотония, забавено прохождение, тежки скелетни деформации и изразен сетивен и моторен дефицит. Често са засегнати и проксималните мускули, наблюдават се сензорна атаксия и сколиоза.

Електроневрографски се установяват много ниски СП (под 12 м/сек.). Хистологичното изследване дава данни за тежка хипо/демиелинизация с разпадни продукти на миелина и формиране на луковици (9, 51, 123).

#### **1.2.5. Наследствена моторна невропатия с мутация в GARS гена (НМН 5А)**

Дисталните наследствени моторни невропатии са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, засягащи спиналните мотоневрони (54, 76, 141, 164). Заболяването е изключително рядко и досега е наблюдавано при около дузина семейства.

НМН 5А (ШМТ тип 2D) е аксонална невропатия, характеризираща се с поява при подрастващи или възрастни на двустранна слабост и атрофия на мускулите на тенар и първите дорзални интеросеални мускули, по-дълго съхраняване мускулатурата на хипотенар и перонеалните мускули, с лека до умерена увреда на вибрационния усет на четирите крайника с прогресиране на заболяването при част от пациентите (79, 93, 174).

При НМН се наблюдават погрешносмислени мутации в GARS гена (7p14.3) с АД унаследяване с непълна пенетрантност и липса на антиципация (9, 107, 165, 174, 299). GARS генът кодира глицил- тРНК-синтетаза, участваща в протеиновата синтеза в рибозомите и необходима, практически, за всички клетки (120, 204, 311).

При сурална биопсия се установява лека до умерена селективна загуба на малки и среднокалибровени миелинизирани и малки немиелинизирани аксони.

Възрастта на поява на първите симптоми е между 5-20 години. Първите клинични прояви са транзиторни крампи и болки в ръцете при излагане на студ и крампи на прасците при претоварване. Прогресията на заболяването е бавна. Впоследствие се развиват дистална мускулна атрофия и слабост, по-изразени за горни крайници. Установява се дистална

хипестезия за повърхностна и дълбока сетивност, по-изразена от страна на долните крайници (14, 93, 174). Възможна е късна поява на слабост на лицевата и дихателната мускулатура (143).

Електрофизиологично се установява хронична денервация на дисталните мускули с намалена амплитуда на моторните отговори и нормални СП по моторните и сетивните, включително суралните, влакна.

Диагностицирането се основава на клиничните, електрофизиологичните и молекулярно-генетичните данни.

Лечението се състои основно в използване на помощни средства и вторична профилактика (93, 174).

### **1.2.6. Наследствена транстиретинова амилоидоза (НТА)**

Наследствената транстиретинова амилоидоза е най-честата наследствена системна амилоидоза. Унаследяването е АД като до днес са открити над 100 различни точкови мутации и делеции в TTR гена. Характеризира се с отлагане на неразтворими протеини и фибриларни агрегати в тъканите (17).

Според Adams, D. (16, 17), в зависимост от вида на амилоидогения протеин НТА се разделя на 3 типа: ТТР- свързана НТА, аполипопротеин А1 НТА и гелзолин-свързана НТА. При по-изразено засягане на периферната нервна система болестта се нарича фамилна амилоидна полиневропатия (ФАП), а при предимно засягане на сърцето- фамилна амилоидна кардиомиопатия (ФАК). Без значение кой орган е предилекционно засегнат, общият термин е амилоидоза от транстиретинов тип (АТТР).

АТТР е открита през 1952г. в Португалия, която се оказва ендемичен за болестта регион, със засягане на 1300 души. По-късно е описана и в Япония и Швеция. Най- разпространените мутации в ТТР гена са Val30Met, Gly6Ser, Leu58His, Thr60Ala, Ser77Phe, Glu89Gln и Val122Ile. Val30Met е най-добре изучения вариант и се среща в целия свят (17).

При Leu58His предимно се засягат карпалния лигамент и нервите на горните крайници. Мутацията е открита в Германия и е пренесена в САЩ. Thr60Ala е възникнала в Ирландия и води до системна амилоидоза с късно начало и засягане на сърдечната и перифернонервната системи. Ser77Phe е описана за пръв път във Франция, но има и засегнати няколко български семейства като водещият симптом е полиневропатията. Val122Ile е описана сред афро-американците с фенотипна изява на сърдечна амилоидоза с късно начало без засягане на периферната нервна система. Най-честата мутация за България е Glu89Gln. Среща се в 32 семейства с ендемично засягане в Благоевградска и Кюстендилска област (9).

Възрастта на начало на оплакванията варира в широки граници между 20-70 години, като най-често започва около 50 години. Средната възраст на начало за АТТР Val30Met е 32 години в Япония и Португалия и 56 години в Швеция като причината за тази разлика не е установена. Характерна за НГА е генетичната антиципация- по-ранна поява на симптомите в следващите поколения (16).

Клинично заболяването се представя с моторно-сетивна полиневропатия, автономна дисфункция, сърдечна и бъбречна недостатъчност, стомашно-чревни нарушения като обикновено продължителността на живот на пациентите е в рамките на 10 години от началото на заболяването. Най-ранните симптоми са по типа на периферна невропатия с последващо засягане на сърцето, стомашно-чревния тракт и очите (16, 17). Най-честият симптом е полиневропатията, която обикновено започва дистално със сетивни нарушения в пръстите на краката и по възходящ ред достига проксималните отдели на долните крайници и ръцете. В началните стадии е характерно дисоциативно нарушение на сетивността със загуба на усета за болка и температура, при относително запазена за допир и вибрация. Срещат се и автономни нарушения, включващи ортостатична хипотензия, изпотяване, еректилна дисфункция, повръщане след нахранване и често редуване на запек с диария. Двигателното засягане настъпва по-късно, но прогресира по-бързо до степен на тежка инвалидизация в късните стадии. Сърдечносъдовото засягане се изразява с аритмия, симптоми на застойна сърдечна недостатъчност и тежка ортостатична хипотензия. Стомашно-чревните нарушения са свързани с често редуване на запек с диария, гадене с повръщане и подуване на корема. С напредване на болестта се развива синдром на малабсорбция със загуба на тегло, слабост и анемия. При бъбречно засягане се развива нефрозен синдром и прогресираща бъбречна недостатъчност. Амилоидни отлагания могат да бъдат открити в субендотела на малките кръвоносни съдове, водещи до кожна пурпура и в стъкловидното тяло на окото (16).

АТТР клинично протича в 3 стадия. Първият стадий е с продължителност 4-5 години и се характеризира с ограничаване на симптомите в стъпалата и долните крайници с характерна сетивна дисоциация (намалване на усета за болка и температура при запазен за допир и вибрация) и леко моторно и вегетативно засягане. През втория стадий, продължаващ 3-4 години, сетивните нарушения се засилват с въвличане на всички модалности и проксимално засягане. Влошава се и двигателната функция, по-изразено за долни крайници, като пациента се придвижва с помощно средство. Автономните нарушения също се засилват до степен на невъзможно лечение. През третия стадий пациентите са много увредени по отношение на

всички системи, инвалидизирани с генерализирана слабост и тежка кахексия. Причина за смъртта, която настъпва за 2-3 години е системното недохранване или инфекции. Установено е, че за преживяемостта на пациентите с ГТР-ФАП, основно значение имат недохранването и гастроинтестиналната дисфункция.

Диагнозата се поставя на базата на анамнеза, включително и фамилна, клиничните и лабораторни изследвания и генетичната верификация (16, 17).

### **1.3. Спинална мускулна атрофия**

Спиналната мускулна атрофия (СМА) е наследствено, автозомно-рецесивно, невро-мускулно заболяване, характеризиращо се с дегенерация на алфа-мотоневроните в гръбначния мозък и по-рядко на моторните ядра на черепно-мозъчните нерви (ЧМН). В резултат на това настъпва прогресивна мускулна слабост и парализа на крайниците (313).

В исторически аспект, през 1890 г. G. Werdnig описва за първи път класическата инфантилна форма на заболяването. Година след това J. Hoffman регистрира няколко случая на мускулна дистрофия при бебета. Много по-късно, през 1956 г., Kugelberg и Welandер описват по-лека форма на СМА (155).

В епидемиологично отношение, СМА е най-честото невродегенеративно заболяване при децата и е една от водещите наследствени причини за детска смъртност. В САЩ честотата на разпространение на СМА тип 1 е 5-7/100 000, а тази за СМА тип 2 и 3 е 4/100 000 живородени. Коефициентът на хетерозиготно носителство е 1/80. В Северна Дакота се наблюдава по-голяма честота на разпространение и носителство на СМА тип 1, съответно 15/100 000 и 1/41. За Европа: в Германия честотата на СМА тип 1 е 9/100 000, в Англия е 4/100 000, в Полша е 5/100 000, а в Италия- 4.1/100 000 живородени. В Словакия и Италия разпространението на всички типове СМА е съответно 18/100 000 и 7.8/100 000 живородени. Забелязва се по-висока честота на разпространение в страните от Централна и Източна Европа, в сравнение с тези от Западна Европа. Мъжете са по-често засегнати от СМА, като съотношението мъже към жени е 2:1(155).

Класификацията на заболяването се прави в зависимост от възрастта на поява на първите симптоми. Разграничават се 4 подтипа: СМА тип 1 (остра, инфантилна форма или болест на Werdnig- Hoffman), СМА тип 2 (хронична инфантилна форма), СМА тип 3 (хронична ювенилна форма или болест на Kugelberg- Welandер) и СМА тип 4 (в зряла възраст) (155, 197).

Етиопатогенетично, през 1995 г. е открит генът отговорен за заболяването- SMN (survival motor neuron), разположен върху дългото рамо на пета хромозома (5q 11.2-13.3). Той съдържа 8 екзона и кодира протеин (SMN протеин), отговорен за правилното функциониране на

мотоневроните. Хората имат 2 копия на SMN гена- SMN1 и SMN2, като SMN1 кодира 100% нормален SMN протеин, а SMN2 кодира 10% нормален и 90% абнормен SMN протеин (202). При 95 % от децата със СМА се наблюдава делеция в 7 екзон на SMN1, а при 5 % се откриват смесени мутации- делеция в 7 екзон на SMN1 и точкова мутация в друг SMN1 алел. В 98% от случаите и двамата родители имат единствено делеция на SMN1, а в 2 % единият от родителите е носител на нова мутация. Ако двамата родители са хетерозиготни носители на мутацията, съществува 25% риск от това да се роди болно дете, 25%- то да е здраво и 50% да бъде здрав, хетерозиготен носител (197).

Заболяването се характеризира с дегенерация на предноголовите клетки на гръбначния мозък и по-рядко на моторните ядра на ЧМН. Настъпва вторична мускулна атрофия, вследствие денервация на скелетните мускули, която е симетрична, предимно дистална и с прогресия на заболяването води до парализа на крайниците и трупа (197, 202, 308).

Клинично, СМА тип 1 или болестта на Werdnig-Hoffmann е най- честата и тежко протичаща форма, засягаща около 50 % от всички пациенти със СМА. Заболяването започва от раждането до 6- месечна възраст, като при 95 % от децата първите симптоми се появяват до третия месец. Клинично се извява с мускулна хипотония, тежка атрофия на мускулите на тялото и крайниците и булбарна дисфункция, включваща вяло сучене, затруднено преглъщане и дихателни нарушения. В 30 % от случаите при пренатална диагностика се установява нарушение във феталните движения, а 60 % от децата при раждане са със синдром на отпуснатото бебе (floppy baby). В някои случаи, заболяването може да доведе фулминантна слабост в първите няколко дни от живота, която заедно с булбарната дисфункция, водят до намалена продължителност на живота и средна преживяемост от 5.9 месеца. В 95% от случаите децата умират от усложнения на заболяването до 18 месеца (197, 218).

СМА тип 2 или хроничната инфантилна форма започва на възраст от 6 до 18 месеца. Първата клинична проява на заболяването е забавяне в моторното развитие. Тези деца могат да седят самостоятелно, но не могат да стоят изправени и да ходят. Установяват се мускулна хипотония, тежки проксимални атрофии на долните крайници, с отслабени до липсващи сухожилно- надкостни рефлексии, псевдохипертрофия на подбедриците и фасцикулации. Често се развиват ранна кифосколиоза, колянна и ахилова контрактура с вътрешна ротация на стъпалата. Засягането на диафрагмата и развитието на дихателни нарушения водят до чести белодробни инфекции, които са най- честата причина за летален изход. Продължителността на живот при болните със СМА тип 2 варира от 2 години до третото десетилетие от живота (197).

СМА тип 3 или болестта на Kugelberg-Welander се среща при деца над 18 месеца. Тя е доброкачествена форма и се характеризира с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия в проксималните мускули предимно в долните крайници и тазовия пояс. Повечето деца със СМА тип 3 могат да се движат самостоятелно, но при продължително ходене или тичане настъпва бърза мускулна умора. Наблюдава се и затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. Заболяването прогресира бавно, в хода на няколко десетилетия като обикновено в края му се появяват и булбарни нарушения. Самостоятелната походка се запазва дълго време и много от пациентите имат близка до нормалната продължителност на живота (300).

Към СМА тип 4 спадат пациенти с начало на оплакванията след 30-годишна възраст. Клиничното протичане е сходно с това на СМА тип 3, но много по-леко и болните имат нормална продължителност на живота.

Чести усложнения са слабото наддаване и ниското тегло, рестриктивната белодробна болест, сколиозата, контрактурите и нарушенията на съня. При гладуване или интеркурентна инфекция може да се наблюдава тежка метаболитна ацидоза (197, 218, 300, 313).

Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина, начина на унаследяване, характерните ЕМГ промени и резултатите от биохимичното и молекулярно-генетичното изследване. Нивото на креатинкиназата е обикновено нормално при СМА тип 1 и нормално или леко повишено при другите подтипове. Откриването на хомозиготна делеция на SMN1 е с 95 % чувствителност и 100 % специфичност за диагностика на СМА. Установена е 88- 99% точност на пренаталната диагноза с помощта на хориални вѐси и амниоцентеза. При ЕМГ изследване се открива тежка частична денервация предимно в проксималните мускули на долните крайници и се отвеждат фасцикулации. Чрез иглена ЕМГ се доказва преднорогова увреда (300).

Към диференциалната диагноза на СМА влизат голям брой заболявания протичащи с мускулна хипотония. Най-честите от тях са: прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и Бекер, СМА с X-рецесивно унаследяване, миотонична дистрофия, метаболитни миопатии, конгенитална мускулна дистрофия, вроден миастенен синдром, синдром на Prader-Willi, болест на Помпе и други (218).

Все още няма специфично лечение. Медикаменти като албутерол, фенилбутират, хидроксиурея и валпроева киселина увеличават транскрипцията на SMN в лабораторни изследвания, но клиничните проучвания не са показали значително подобрене в прогресията на заболяването. Приложението на габапентин и рилузол с техните невропротективни свойства е също без съществена клинична полза (197). Търсенията продължават като в процес на

проучване са различни малки молекули, заместителна генна терапия, невропротективни и РНК-базирани подходи. Необходим е мултидисциплинарен подход в лечението на тези пациенти с цел подобряване на качеството им на живот. От особена важност са пренаталната диагностика и генетичното консултиране на семействата на пациенти със СМА (58). При проблеми с храненето може да се наложи поставяне на сонда чрез гастростомия. С влошаване на дихателната функция се достига до трахеостомия или неинвазивна респираторна поддръжка. Предвид дихателните нарушения и зрелостта на костите, сколиозата може да бъде коригирана хирургично (58, 197, 218).

## **2. Метаболитни заболявания**

### **2.1. Болест на Уилсон**

Болестта на Уилсън (БУ) е рядко, автозомно-рецесивно наследствено заболяване, свързано с нарушен метаболизъм на медта, нейното натрупване и токсично действие главно в черния дроб, мозъка, корнеята и бъбреците, в резултат от мутации в гена АТР7В (65, 72, 84, 111).

В исторически план за първи път БУ е описана през 1912 година от Samuel Alexander Kinnear Wilson като „прогресивна лентикULARна дегенерация”, фамилно, фатално неврологично заболяване, асоциирано с чернодробна цироза. Той описва четири свои случая, към които включва два от архивите на The National Hospital, QueenSquare, London и шест публикувани преди това (71).

Пигментният корнеален пръстен при болни с т. нар. по това време „псевдосклероза” е описан още през 1902 г. от Kayser, а през 1903 г. от Fleischer. Повишено съдържание на мед в черния дроб и мозъка на пациентите е установено от Cummings през 1948 г., а през 1952 г. Scheinberg и Gitlin откриват, използвайки имунологичен метод, дефицит на церулоплазмин в серума на болните с БУ.

Bearn през 1960 г. доказва автозомно-рецесивния тип на унаследяване на заболяването чрез генеалогични изследвания, проведени при тридесет фамилии, а отговорния за заболяването ген е локализиран върху 13 хромозома от Frydman през 1985 г. след анализ за скаченост в голяма инбредна фамилия. Генът за заболяването, АТР7В (кодираща мед-транспортраща Р- тип АТФ-аза), е открит през 1993 г. (11, 72)

Етиопатогенетично се знае, че дефицитът на АТР7В протеина води до нарушаване на транспорта и екскрецията на медта, в резултат на което тя се натрупва в редица органи (1). Серумните нива на медта обикновено са ниски, поради ниските серумни концентрации на церулоплазмин, който е основен преносител на мед в кръвта и в норма свързва над 90 % от нея.

За най-вероятен етиопатогенетичен механизъм на заболяването се смята нарушеното елиминиране на медта през гастроинтестиналния тракт и жлъчката като основен път, което води до натрупването и в черния дроб (5). Екскрецията на медта с урината е само вторичен път. При прогресиране на заболяването се повишава концентрацията на несвързаната с церулоплазмина мед (свободна мед), която се натрупва в други части на тялото като мозъка и корнеята, което води до неврологични и психиатрични прояви. Впоследствие, компенсаторно нараства екскрецията на мед през урината, но това не може да компенсира дефекта в основния път на елиминация (68).

Епидемиологично, в световен мащаб, честотата на БУ е 10-30 милиона случая, а коефициентът на хетерозиготно носителство е 1: 100 лица. В САЩ, например, носителството е 1: 90, а честотата на заболяване 1: 30000. В Япония честотата е 1: 30000, в Австралия е 1: 100000, а в Коста Рика 1: 20400. За Европа: в Германия честотата е 1: 40000, в Австрия е 1: 33000, в Сардиния 1: 7000, а на Гран Канария е 1: 2600 (11, 80, 102, 230). За Североизточна България е установена честота 1: 25000 (1). Повишената честота в някои страни се дължи на високите нива на кръвното родство. В някои популации честотата на носителите е по-висока, което води до по-висока честота и на заболяването. В групата на ромите „феджелии“ честотата на носителите е 6:100, поради което е възможна поява на болестта в две последователни поколения, патерн, наподобяващ доминантно заболяване – „псевдодоминантно“ унаследяване (11).

При гена АТР7В, съдържащ 21 екзона, са описани над 500 мутации: погрешносмислени при над половината случаи, безсмислени, инфреймделеции и инсерции, сплайс-сайт мутации и мутации с промяна на рамката на четене. Въпреки, че тези мутации са пръснати във всички екзони, повечето погрешносмислени са концентрирани в екзоните, кодиращи консервативни домени (184). Наблюдават се голям брой „частни“ мутации, което създава затруднения при скрининга и генотип- фенотип корелациите. Улеснение за молекулярно генетичното изследване представляват наблюдаваните характерни мутации при определени популации. Най- честата мутация за България е Н1069Q с алелна честота 58,75%. Тази мутация е най- често срещана също така в страните от северна, централна и източна Европа с алелна честота от 71% за Унгария до 17% за Великобритания и континентална Италия. Този дефект се среща често и в Северна Америка и Русия. В други европейски страни се срещат типични мутации, например М645R в Испания, L708P на остров Гран Канария, делеция на 15 нуклеотида в промотора на АТР7В - 441/-427 del с „ефект на родоначалника“ в Сардиния (184, 185). Извън Европа също се наблюдават специфични мутации. В Бразилия е характерна мутацията 3402delC, в Саудитска



Арабия 4193delC, а мутацията R778L е с висока честота в Китай, Корея, Тайван и Япония. В Индия най- често се среща мутацията R778W. В тези страни мутацията H1069Q не е описвана. Генното типизиране е затруднено поради наличието на различни мутации, включително и „частни” и големия брой пациенти сложни хетерозиготи (5, 11). Търнев, И. и Михайлова, В. (11) наблюдават асоциация на H1069Q с късно начало, неврологична симптоматика и евентуално по- често наличие на пръстен на Kayser-Fleischer, докато други не откриват сигнификатна корелация с възрастта на начало, фенотипа, нивата на церулоплазмин и мед и наличието на пръстен на Kayser- Fleischer. Описани са единични случаи с мутации в екзони 18-20 с чернодробни и/или хематологични симптоми, но без неврологични прояви.

Генотипно-фенотипните корелации при български пациенти не установяват сигнификантни разлики във възрастта на начало между болните със и без H1069Q, по отношение наличието на неврологични и чернодробни симптоми, дебют с неврологични прояви, серумното ниво на церулоплазмин преди лечение и стойностите на базалната куприурия между хомозиготите по H1069Q, сложните хетерозиготи с H1069Q и болните без мутация.

Дебютна хемолитична анемия се среща значително по-често при болни без наличие на мутация в сравнение с хомозиготите и сложните хетерозиготи по H1069Q. Хомозиготите по H1069Q значително по-често дебютират с чернодробни симптоми и сигнификантно по-рядко имат пръстен на Kayser- Fleischer в сравнение със сложните хетерозиготи и пациентите без мутация (268).

Друг български принос е установяването на асоциация между погрешносмесовата мутация R616Q и „псевдосклерозната” форма на БУ. Наблюдава се по-лек фенотип на заболяването, с по-късен неврологичен дебют и по-високи церулоплазминови нива. Погрешносмесовата мутация A874V е свързана с паркинсонизъм при БУ, а делецията V12171218L е асоциирана с поява на заболяването в по-ранна възраст. Изключителната фенотипна вариабилност при БУ би могла да се дължи не само на различните мутации в ATR7B, но и на ефекта на гени, влияещи върху медния метаболизъм. Такива гени-модификатори на фенотипа са, например, MURR1 (COMMD1), регулатор на медната хомеостаза и апополипротеин Е (5, 11, 184, 185, 268, 269).

Клинично заболяването протича с чернодробни, неврологични, психични, невроофтальмологични и когнитивни симптоми, поради което началото му при повечето пациенти може да се пропусне. По литературни данни около 45% от болните дебютират с чернодробно увреждане, 35% с неврологична симптоматика, а 10% с психични прояви.

Независимо от това, с какви симптоми дебютира заболяването, при повечето пациенти, включително и тези в предклиничен стадий, се наблюдава чернодробно засягане (1).

При проучване на 126 болни с БУ се установява, че 51% (63) дебютират с неврологично засягане, 38% (47) имат начални чернодробни симптоми, 1% (2) имат едновременно неврологични и психични симптоми, при 5% (6) се наблюдава изолирана психична симптоматика, 4% (5) от тях са с начална проява на хемолитични кризи и при 2% (3) от пациентите диагнозата е поставена пресимптоматично в хода на генетичен скрининг (11). Друго изследване върху 65 пациенти показва чернодробна форма при 43,08% (28), смесена форма (неврологична и чернодробна) при 49,23% (32) и чисто неврологична форма при 4,62% (3). Двама от пациентите са доказани в пресимптомен стадий (1). По данни на трето проучване на 282 болни се установява, че 14,9% (42) от пациентите дебютират с чернодробна форма, 3,5% (10) са с начало на чернодробно и неврологично засягане, 69,1% (195) са с неврологична форма, 2,4% (7) с психична симптоматика, 2,1% (6) със скелетномускулно засягане и 5,3% (15) от болните са в асимптомна фаза (71).

Проучване, проведено в България, установява неврологична симптоматика при 65% от пациентите, най- често тремор и дизартрия, а дистония, хорей, атетоза, бализъм и епилепсия са били наблюдавани много рядко. Болните от ромски произход са проявявали по-ранно начало на заболяването и по-честа чернодробна симптоматика (185).

Чернодробните нарушения протичат от безсимптомна хепатоспленомегалия или повишени аминотрансферази до разгъната клинична картина на чернодробна цироза или фулминантен хепатит. Началната възраст на дебют на чернодробната форма е между 8 и 18 години, въпреки това чернодробно засягане може да се наблюдава и при пациенти под 5 и над 50 годишна възраст. Острият и хроничният хепатит при БУ са неразличими от тези с друга етиология, особено ако пациентите нямат неврологична и психична симптоматика, което прави поставянето на диагнозата много трудно. При ненавременно поставяне на диагнозата, чернодробното увреждане прогресира до цироза и нейните усложнения (1, 11).

Неврологичната форма се проявява в по-късна възраст от чернодробната- между 20 и 30 години. Тя се характеризира с комбинация от симптоми, групирани в три категории- псевдопаркинсонови, псевдосклеротични и хиперкинетични. Към псевдосклеротичните прояви спадат: тремор, който е асиметричен, статичен, постурален или кинетичен и наподобява „биене на криле на птица”, атаксия и дизартрия (184). Най-честа изява на псевдопаркинсоновия синдром са ригидност и брадикинезия, а най- срещаните хиперкинезии при БУ са хорейта, атетозата и

дистонията. Дизартрията е най-честият симптом на БУ и се среща при около 90% от пациентите. Треморът със засягане на едната или двете ръце се среща при 22-55% от случаите, ригидността и брадикинезията се наблюдават при 19-62% от пациентите, хорейта и атетозата- при около 10% от болните, а дистонията се среща при 11-65% (11, 185).

Офталмологичните прояви при БУ включват пръстен на Kayser- Fleischer и катаракти тип „слънчоглед”. Пръстенът на Kayser- Fleischer и катарактата тип „слънчоглед” се образуват в резултат на отлагането на мед съответно в Десцететовата мембрана на роговицата и лещата. Честотата на откриване на пръстена на KF е над 95% при пациентите с неврологична форма и над 85% при тези само с чернодробно засягане. Катаракта тип „слънчоглед” е открита в около 17% от всички болни (5).

Една трета от пациентите с БУ дебютират с психична симптоматика. Най-често срещаните симптоми включват промяна на личността, раздразнителност, безпокойство, променливо настроение и депресия. С напредването на болестта могат да се развият импулсивност, невъздържаност, кататония и мания. В лонгитудинално проучване, най-често са срещани: депресия (30%), неуместно поведение (30%), когнитивни нарушения (28%), и раздразнителност (22%) (5, 71)

Установено е, че златен стандарт в поставянето на диагнозата е генетичният анализ, но наличието на над 500 мутации прави този метод непрактичен за рутинната клинична практика. Мутациите се наблюдават във всичките 21 екзона, а повечето пациенти са сложни хетерозиготи. Затова диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина, лабораторните изследвания, наличието на пръстен на Kayser-Fleischer и невроизобразяващите методи (КТ, МРТ и ПЕТ). Най-полезните лабораторни тестове включват изследване на 24 часова уринарна екскреция на мед, серумен церулоплазмин, серумна свободна мед и чернодробна концентрация на мед (184, 185).

Диагнозата на заболяването се поставя при наличие на два от следните клинични симптоми и лабораторни изследвания: пръстен на Kayser-Fleischer, типични неврологични симптоми и ниско серумно ниво на церулоплазмин. При пациенти с чернодробно засягане е необходима комбинация от няколко лабораторни показателя (1). През 2003 г. е предложена точкова система за поставяна на диагнозата като сбор над 3 точки поставя диагнозата с голяма вероятност (прил. 1). При сума между 1 и 3 точки, диагнозата БУ е вероятна, но са необходими допълнителни изследвания, а в диапазона 0-1 точки, диагнозата е малко вероятна.

Молекулярно-генетичната диагноза е улеснена поради по-високата честота на някои мутации в конкретни райони (напр. H1069Q в централна и източна Европа, вкл. и в България).

При диагностициране на БУ е необходимо провеждане на фамилен скрининг. В такива случаи е възможно поставяне на диагноза сред сиблингите още преди поява на клиничните симптоми и пренатална диагноза (11, 21).

Лечението на болестта на Уилсън включва два аспекта: отстраняване на медните отлагания от различни органи чрез хелатен агент и менажиране на чернодробните и невропсихиатрични симптоми, както и на страничните ефекти. Диетолечението играе съществена роля при ограничаване алиментарния внос на мед. Някои автори описват благоприятен ефект от диализа, а в случаите с фулминантна или тежка чернодробна увреда или медикаментозно резистентни пациенти може да се прибегне до чернодробна трансплантация (72, 102). При нелекувани пациенти БУ води до фатален изход средно между 9-36 месеца. При навременно диагностициране и започване на лечението обичайно повечето симптоми претърпяват обратно развитие и прогнозата е благоприятна (45).

## **2.2. Болест на Niemann-Pick**

Болестта на Niemann-Pick е рядко наследствено, автозомно-рецесивно заболяване, свързано с нарушен метаболизъм на сфингомиелина и неговото натрупване в различни тъкани и органи, в резултат на дефицит на ензима кисела сфингомиелиназа (15).

В исторически план през 1914 г. немският педиатър Albert Niemann описва дете с увреждане на нервната система и хепатоспленомегалия. Ludwig Pick изследва тъкани на починали деца, които приживе са имали подобни симптоми и предоставя доказателства за откриването на нов вид разстройство на липидното натрупване. През 1958 г. Crocker и Farber публикуват серия от пациенти с различна изява на заболяването, базиращи се на наличието на „пенести клетки” (макрофаги, натоварени с липиди) и увеличението на сфингомиелина в тъканите (126). Тъй като част от болните са били с неврологично засягане, а друга част - не, то Crocker по-късно определя четири подтипа на заболяването на базата на биохимични и клинични критерии. Niemann- Pick тип А (NPA) се характеризира с класическо неврологично засягане, Niemann- Pick тип В (NPB), включва пациенти с органомегалия без неврологична изява, Niemann- Pick тип С (NPC) показва бавно прогресиращо неврологично увреждане, а Niemann- Pick тип D (NPD) е биохимично и клинично неразличим от NPC и вече не се разглежда като отделен подтип (19). През 1966 г. Kanfer открива, че основният биохимичен дефект в NPA и NPB (но не и в NPC) е тежък дефицит на киселата сфингомиелиназа. Това откритие, заедно с факта, че при NPC се наблюдава натрупване на множество сложни гликосфинголипиди, водят до разглеждането на NPC като отделна единица. През 1982 г. в

Прага, по време на експертна комисия, се взема решение за формалното разделяне на NPC от NPA и NPВ (15, 99).

Етиопатогенетично, болестта на Niemann- Pick тип А и В е свързана с намалена или липсваща активност на ензима кисела сфингомиелиназа, в резултат на което в лизозомите се натрупват сфингомиелин, холестерол и други липиди. Сфингомиелинът е основен компонент на миелиновата обвивка, еритроцитната строма, плазмената мембрана, едноплазмения ретикулум и митохондриите (83). Нормално съставлява от 5 до 20 % от фосфолипидите в клетката, но при болни с NPA и NPВ това количество се увеличава до 70%. Натрупването на сфингомиелин е резултат от нарушеното му разграждане от клетъчните мембрани поради сфингомиелиназия дефицит. При NPC, за разлика от NPA и NPВ, се наблюдава нарушение в липидния транспорт (11, 220).

В генетичен аспект през 1991 г. изследователи откриват гена SMPD1, кодиращ сфингомиелиназия ензим. Той е разположен в късото рамо на 11 хромозома (11p15.1-p15.4) и е отговорен за развитието на NPA и NPВ (166). Описани са над 100 мутации в SMPD1 гена. Най-честите от тях, наблюдавани при евреите Ашкенази и водещи до NPA, са: R496L, L302P I fsP330. В турската популация с клинична изява на NPВ са установени 3 мутации, съставляващи 70% от болестните алели- L137P, L549P I fsP189. При болните с Niemann-Pick тип В от Саудитска Арабия се среща също доминираща около 70 % мутация- H421Y, а при пациенти от шотландски произход се открива една и съща погрешно смислена мутация A196P. При 87% от болните с NPВ в Магреб се наблюдава мутацията ΔR608, която заедно с A196P се асоциират с лек фенотип.

Гените NPC1 и NPC2 кодират белтъци, осигуряващи експорта на лизозомния холестерол. Открити са различни мутации в NPC1 гена: точкови мутации, безсмислени мутации, делеции и сплайс сайт мутации. Високото разпространение на NPC в Нова Скотия се дължи на отдавна възникнала точкова мутация с ефект на родоначалника- Gly992Trp. За Западна Европа и САЩ най-честата мутация на NPC1 гена е I1061T, установена при 15-20% от болестните алели, следвана по честота от мутацията P1007A.

В клиничната картина на NPA, обикновено в първите месеци от живота на пациентите се наблюдава хепатоспленомегалия и още тогава в костния мозък се откриват характерните за заболяването пенести клетки. Развиват се хипотония и мускулна слабост, които затрудняват храненето, а оттам водят до изоставане в растежа. Впоследствие на около 6 месечна възраст се появява и забавяне в психомоторното развитие. Характерно е и белодробно засягане с

рецидивиращи инфекции, които могат да доведат до дихателна недостатъчност. При офталмологичен преглед се установяват промени в ретината тип „черешови петна”. Много бързо се наблюдава прогресия на психомоторната ретардация и ранен летален изход (11, 19).

Клиничната картина при NPВ е сходна с тази при NPA, но се появява по-късно и протича по-леко. Обикновено диагнозата се поставя случайно на профилактичен преглед, при който се установява хепатоспленомегалия. Често при тези деца се среща изоставане в растежа, което се свързва с изоставане в костната възраст. Белодробното засягане, също като при NPA, е свързано с рецидивиращи инфекции. Въпреки, че според класификацията при NPВ липсва неврологично засягане, са описани и пациенти с такива симптоми. Ето защо NPA и NPВ не могат да бъдат строго отдиференцирани (11, 255).

NPC се характеризира с изключителна клинична хетерогенност, което прави поставянето на диагнозата много трудно. Възрастта на начало на оплакванията има голямо значение за прогресията на заболяването като колкото по-рано се появят симптомите, толкова по бърз е клиничният ход и леталният изход. Клинично се проявява с атаксия, вертикална погледна пареза, постепенно прогресиращи когнитивни нарушения, дистония, дизартрия и дисфагия. С напредване на болестта при някои от пациентите могат да се наблюдават прости или генерализирани епилептични пристъпи (11).

Диагнозата се поставя на основата на клиничната картина, ехографията и резултатите от биохимичните, хистологичните и молекулярно-генетичните изследвания. На хистологично изследване могат се откриват пенести клетки при изследване на костен мозък, черен дроб или слезка, но липсата им не изключва диагнозата. Молекулярно-генетичният анализ не се използва за първична диагноза, но е важен метод в пренаталната диагностика и откриването на носителство в засегнати фамилии (11, 126, 246).

Диференциалната диагноза на NP се прави с други болести, протичащи с нарушение в липидната обмяна като болест на Гоше, Тей- Сакс, Фабри, метахроматична левкодистрофия и др.

Лечението на NPA и NPВ е симптоматично. Според Търнев, И., и съавт. (11), златен стандарт е ензим-заместителната терапия с рекомбинантна човешка сфингомиелиназа, която в последните години е проучвана и използвана върху животински модели. При нея, обаче, не се наблюдава ефект върху неврологичната симптоматика. При NPC, освен симптоматично, има и специфично лечение с Miglustat. Това е медикамент, при който се наблюдава стабилизиране на прогресията на неврологичното засягане, чрез инхибиция на ензима, катализиращ първата

реакция на синтеза на гликофинголипидите (11). Проучване фаза I на рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа при петима възрастни с NPВ е показала добра поносимост, намаляване обема на черния дроб и слезката и подобряване на белодробния дифузионен капацитет. В ход е проучване фаза II при деца с NPВ (292).

Прогнозата зависи от формата на болестта. Децата с NРА имат бърза прогресия на заболяването и обикновено завършват летално до 3 годишна възраст. Повечето от пациентите с NPВ достигат до зряла възраст. Прогнозата при болните с NPC зависи от възрастта на начало на симптомите като пациентите с ранно начало умират в детството, а тези с късно начало могат да преживеят до зряла възраст (11, 180).

### **3. Наследствени заболявания на ЦНС**

#### **3.1. Болест на Хънтингтън**

Болестта на Хънтингтон (БХ) е нелечимо херeditарно, автозомно-доминантно, моногенно невродегенеративно заболяване, което се характеризира с прогресиращи моторни, когнитивни и психиатрични симптоми, асоциирано с клетъчна загуба на специфични групи неврони в базалните ганглии и церебралния кортекс (46, 119, 200).

В исторически план заболяването за пръв път е описано в САЩ от Waters (1842г.) и Lyon (1863г.). по-късно, през 1872 г., нюйоркският лекар George Huntington дава най-точно и детайлно описание на наследствената хорей в своята статия "On Chorea", поради което болестта носи неговото име. През 1911 г. Davenport дава голям принос за разбирането на БХ, доказвайки автозомно-доминантния тип на унаследяване (225).

По отношение на епидемиологията в световен мащаб най-висока честота на БХ се наблюдава сред потомците на европейци от кавказки подтип- 5- 7,5/ 100000, докато най-ниско разпространение се установява сред азиатската популация (92, 98, 119, 130, 259, 283). Честотата на разпространение на БХ в различните страни варира значително. За Съедините Щати тя е 4,2- 8,4 /100000 души, а за Европа от 1,6- 9,95/100000. Най-висока честота на разпространение е установена в региони около езерото Маракайбо във Венецуела (700/100000), остров Мавриций (46/100000) и остров Тасмания (17,4/100000), а с най-ниска- Япония, Китай и Финландия (<1/100000).И двата пола боледуват еднакво често (86, 213, 223, 226, 280).

Най-важното постижение по отношение на етиопатогенезата на заболяването е откриването през 1983 г. от Gusella и екип на патологичен ген, разположен в късото рамо на 4 хромозома. Това откритие дава възможност за разработването на тест за откриване на генетична мутация при асимптомни лица (42). Мутантният ген се унаследява автозомно-доминантно с

пълна пенетрантност и е локализиран в късото рамо на 4 хромозома. При здрави лица се наблюдават средно 19 CAG повторения на хънтингтин гена. При пациентите са описани 36- 200 CAG повторения. При тези с 36-39 повторения е налице намалена пенетрантност и те могат да останат безсимптомни за дълги години. Могат да се наблюдават спорадични случаи при безсимптомен баща с 30-35 CAG повторения (130). При класическата форма с начални прояви между 30-50 г. възраст се наблюдават 40-49 повторения. Повторения над 50 обичайно се асоциират с начало между 20-30 години. Над 60 повторения са наблюдавани при начало между 10-20 години, а над 80- при възраст под 10 години. Най- ранното установено до момента заболяване е наблюдавано при 18- месечен пациент с над 200 повторения (200).

Заболяването се причинява от разширение на гена на Хънтингтон, който кодира белтък наречен хънтингтин. Точната функция на този протеин е все още недостатъчно изяснена. Известно е, че участва в ембриогенезата и развитието, поддържа невроните на базалните ганглии в зряла възраст и има антиапоптотична активност. В норма, той е локализиран в цитоплазмата и се елиминира чрез протеази и каспази. Наблюдавано е свързване на хънтингтин с транспортни везикули, синаптични везикули, микротубули и митохондрии, с участие в ендоцитозата, интрацелуларния транспорт, транскрипционната регулация и клетъчната преживяемост (130).

Мутантният ген съдържа ексцесивно количество от тринуклеотида цитозин-аденин-гуанин (CAG), което води до образуването на мутирал белтък. Този белтък съдържа повишено количество от аминокиселината глутамин и се смята, че има основно отношение към невродегенеративния процес (226).

Няколко механизма на невронална клетъчна смърт се разглеждат при БХ: ексцитотоксичност - невротоксичен ефект на ексцитаторните аминокиселини, най-вече глутамат; оксидативен стрес - клетъчна увреда, причинена от повишено количество свободни радикали; митохондриална дисфункция, водеща до увреден енергиен метаболизъм. Посочените механизми водят до апоптоза (програмирана клетъчна смърт). Напоследък се приема че транслоцирането в ядрото на клетките на абнормния протеин е достатъчно да причини невронална клетъчна смърт. Активират се проапоптотични протеини с последващи митохондриална дисфункция, нарушен аксонален транспорт, транскрипционна дисрегулация, ексцитотоксичност, увреда на метаболизма, енергийните нива и калциевия транспорт (130). Практически ХБ може да се разглежда като резултат от дисфункция на фронто-стриаталния кръг (200).



Патоанатомично се наблюдава атрофия на nucleus caudatus и putamen, придружени от селективна невронална загуба и глиоза. В ранните стадии специфично се засягат ГАМК/енкефалин-ергичните шипчести неврони със среден размер на стриатума, които дават проекции към външния палидум, част от индиректния път на базалните ганглии. С прогресиране на заболяването се засягат и ГАМК/ субстанция Р/ динорфин- ергичните шипчестите неврони, даващи проекции към директния път. Изразена невронална загуба се наблюдава и в дълбоките слоеве на церебралния кортекс. Увреждат се и коровите пирамидни клетки, осигуряващи невротрофни фактори за стриатума. Различни степени на атрофия, в зависимост от патологичният стадий е налице и за палидум, таламус, субталамично ядро, s.nigra, хипокамп и малък мозък. Кортикалната атрофия се разпространява от сензомоторния към париеталния, окципиталния и лимбичния кортекс (130, 200, 256, 295).

Клинично възрастта на поява на БХ е обикновено между 30 и 50 години, въпреки че съществува и форма, която засяга деца и юноши (ювенилна или форма на Westphal). Клиничната картина се характеризира с триада от моторни, когнитивни и психиатрични симптоми. Хорейта е най-честото двигателно нарушение, обичайно е генерализирана и може да се съчетава с атетоза. Една от най-ранните прояви на заболяването е супрануклеарната погледна пареза. С напредване на заболяването се появяват дисфагия, дизартрия, дистонии, паркинсонов синдром (брадикинезия, ригидност и постурални нарушения), миоклонии, тикове, бализъм, синдром на увреда на централния двигателен неврон (хиперрефлексия, клонуси, спастицитет и патологични рефлексии от групата на Бабински) като в крайните стадии на болестта хореичните хиперкинезии могат да изчезнат напълно (200).

Ювенилната форма на БХ се проявява под 20 годишна възраст и се характеризира с паркинсонов синдром, дистония, деменция, епилепсия и леко изразена или липсваща хорей (121, 200, 232, 257). Когнитивните нарушения са израз на субкортикална деменция. В началото те включват раздразнителност, загуба на интерес, забавен мисловен процес, а с напредване на заболяването се наблюдават нарушения в езекутивните функции (20, 200, 207, 225). Психиатричните симптоми се изразяват обикновено с афективни разстройства. Най-често пациентите развиват депресии, а малък процент проявяват епизодични пристъпи на мания, като част от биполярното афективно разстройство. Нерядко се срещат и обесивно-компулсивни разстройства, нарушения на съня и суицидни мисли (200, 226).

Две мащабни проучвания установяват леки моторни нарушения, когнитивни промени и личностни отклонения преди появата на категорични двигателни симптоми, достатъчни за

поставяне на диагнозата според диагностичните критерии, валидни понастоящем. Установена е селективна регионална мозъчна атрофия, започваща 12-15 години преди симптоматичната изява на БХ. Това дава основание на някои автори да предложат разделяне на БХ на „преманифестна“ и „манифестна“ и да предложат нови диагностични категории: генетично доказана БХ-пресимптоматична, продромална и манифестна и генетично непотвърдена БХ-рискъв контингент, клинично продромална и клинично манифестна (224, 295).

Диагнозата се потвърждава чрез генетично изследване. Понастоящем се приема, че никоя образна техника самостоятелно не е достатъчна за диагностициране на БХ. Измерването на бикаудалния диаметър чрез КТ или МРТ би могло да послужи като маркер (28). В тази връзка, са описани нарушения при изследване с ПЕТ и МР спектроскопия, но използването на тези методики е ограничено в по-големи центрове (89, 167, 187). (18F)-FDG ПЕТ/КТ може да разшири възможностите за ранна диагностика, оценка на тежестта на болестния процес, диференциална диагноза и адекватно лечение. Изследването може да подпомогне клиничната диагноза при атипични случаи и за ранно откриване на асимптомни лица с висок риск. С този метод е установен хипометаболизъм в областта на nucleus caudatus и putamen, с прогресиращо двустранно засягане на мозъчната кора, което отразява нарастващата тежест на заболяването. Той се използва и като биологичен маркер за оценка преживяемостта на трансплантирани фетални стриарни клетки като повишеният глюкозен метаболизъм в стриатума съответства на клиничното подобрене. Нови проучвания установяват намален глюкозен метаболизъм и при носителство на мутантния ген (2, 3, 252).

За клинична оценка на БХ най-широко се използва въведената през 1996 г. клинична оценъчна скала UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale). Тя взема под внимание четири компонента - двигателни функции, психическо поведение, когнитивни функции и функционален капацитет и може да се използва за лонгитудинално проследяване (129).

Диференциална диагноза на първо място включва заболяванията, протичащи с хорей като хорей минор, хорей gravidarum, невроакантоцитоза, денторубропалидолюизиевата атрофия. В диференциалната диагноза се включват и лупус еритематозус, множествена склероза, болест на Уилсон, антифосфолипиден синдром, заболявания на щитовидна жлеза (226).

Лечението, като моногенно заболяване, е насочено директно към патогенетичните механизми за превенция или невропротекция. Въпреки това все още не е открито лечение, което да спре, отложи или причини обратно развитие на патологичния процес при БХ. В началните стадии с известен успех могат да се използват немедикаментозни методи като физикална или

трудотерапия за подобряване на мускулната сила и координацията. Психотерапията намалява стреса, безпокойството, депресията и спомага за справянето с промените при заболяването. Проблемите с комуникацията и преглъщането могат да бъдат обект на говорна рехабилитация (224). Медикаментозното лечение на хореичните хиперкинези е с бензодиазепини, валпроати, невролептици и допаминови антагонисти. Тетрабеназин намалява централно нивата на моноамините и към момента е единственият медикамент, официално одобрен за лечение на хорея при БХ. При пациенти с преобладаващ паркинсонов синдром могат да се използват леводопа и допаминови агонисти. За лечение на депресия се включват селективни инхибитори на серотониновия захват, трициклични антидепресанти и други като бупропион, венлафаксин и нефазодон. Случаите с тежка рефрактерна депресия могат да бъдат лекувани с електроконвулсивна терапия. Като антипсихотични медикаменти се предпочитат кветиапин, клозапин, оланзапин и респеридон, поради намаления риск от възникване на екстрапирамидни странични ефекти и късни синдроми (224, 226). Използвани са аблативни хирургични процедури и трансплантация на фетални клетки, но към момента липсват достатъчно данни, подкрепящи ефективността на тези методи. Най-новите терапевтични тенденции при БХ са пренасочени от фенотипно-базирани към механизъм-базирани стратегии. Търсенията са насочени в областта на генната, клетъчната и тъканната терапия (25, 224, 226, 240).

Прогностично, БХ е необратимо прогресивно заболяване, водещо до инвалидизация и смърт. Средната преживяемост при пациентите е 19 години. Фаталният изход най-често е причинен от белодробни или сърдечносъдови усложнения (206).

### **3.2. Конгенитална атаксия**

Според Guerguelcheva, V., et al. (108), автозомно-рецесивните церебеларни атаксии (АРЦА) представляват клинично и генетично хетерогенна група заболявания. Тяхната класификация продължава да се допълва с откриването на нови гени и фенотипни прояви.

Конгениталните церебеларни атаксии (КЦА) са относително малка подгрупа на АРЦА, характеризиращи се с начало в ранна детска възраст, неонатална мускулна хипотония, забавено психомоторно развитие, дискоординационни прояви, интелектуално изоставане и други неврологични и симптоми извън нервната система (34, 108). Те са непрогресиращи неврологични заболявания с ранно начало, без прогресия и дори с подобрене с възрастта. Атаксията се предхожда от мускулна хипотония и забавено психомоторно и речево развитие. Наблюдава се забавено проговаряне и развитие на дизартрия с възрастта, титубацио и интенционен тремор, нарушени фини моторни движения и когнитивни функции. Налице са

нарушена сензорна интеграция, ограничени очен контакт, комуникация и взаимоотношения с болногледача, свръхсензитивност към външни стимули. Повишен е рискът от поява на припадъци, нистагъм и страбизъм, поведенчески промени и микроцефалия (34, 41, 108, 148).

Унаследяването може да бъде АД, АР или Х- свързано (41). Около 40 гена се свързват с патогенезата на АР конгенитални атаксии. Част от тях кодират генни продукти, локализирани в митохондриите като например хомозиготна V55A мутация в THG1L (тРНК хистидин гуанилилтрансфераза- 1-подобен) гена (148, 289). Описани са де ново погрешно смислови мутации на SACNA1A гена, кодиращ  $\alpha 1A$  субединицата на калциев канал. Мутациите в този ген причиняват и хемиплегична мигрена (273). Установени са мутации в гена за ITPR1 (инозитол трифосфат рецептор тип 1) (34). Хетерозиготни погрешно смислови мутации на SPTBN2 гена, кодиращ бета- III спекترین, обичайно се установяват при SCA5, докато хомозиготният вариант причинява конгенитална атаксия (SCAR14). Напоследък са описани случаи на ранна атаксия с хетерозиготни SPTBN2 погрешно смислови мутации като в едно проучване честотата им достига до 5% от изследваната група. Това дава основание на авторите да препоръчат изследване за SPTBN2 мутации, заедно с SACNA1A and ITPR1 гените при суспекция за конгенитална атаксия (196). Нуклеопорин 93 участва в патогенезата на нефрозния синдром, резистентен към стероиди. Хетерозиготни патогенни варианти с погрешно смислова мутация са открити при двама братя с конгенитална атрофия, което прави този ген потенциален обект на изследване (305). Описани са мутации в PIGS и SKOR2 гените. Наблюдава се патогенетична връзка между конгениталните атаксии и епилептичните енцефалопатии в ранна детска възраст (276). Други установени мутации са погрешно смислова мутация в ABCB7 гена, кодиращ митохондриален транспортер, участващ в кръвотворенето, делеции в ATR7A гена, кодиращ транспортер на мед (219), погрешно смислова мутация в плазмено мембранната калциева АТФ-аза във фамилен случаи на Х-свързана конгенитална атаксия с нарушение на невроналната калциева хомеостаза и ефекти върху невротрансмисията, невротоксичността, синаптичното развитие и генната експресия (52), фамилен и спорадични случаи с интрагенно пренареждане и делеции в SAMTA1 гена (калмодулин-свързан транскрипционен активатор 1 (287).

Генетичният анализ в проучването на българските автори (Guergueltsheva, V., Chamova, T., et al.) установява АР унаследяване на две хомозиготни мутации на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в шеста хромозома. Типичната за заболяването церебеларна дегенерация не се наблюдава при никой от животинските модели. Дегенеративният

процес най-вероятно се дължи на увреден интрацелуларен трафик поради погрешно нагъване на протеина. Метаботропният глутаматен рецептор 1 модулира вътреклетъчните калциеви нива и е експресиран в най-големи количества в церебеларния кортекс и олфакторния булб, следвани от хипокампа, палидума, субстанция nigra и таламичните ядра. В церебелума рецепторите са локализирани върху клетките на Пуркиние, интегриращи множество входящи сигнали с изход към целия вестибулоцеребелум (148).

Метаботропният глутаматен рецептор 1 играе основна роля в ранното постнатално развитие на церебеларния кортекс, церебеларната и хипокампална синаптична пластичност, паметта и заучаването. Въпреки, че заболяването се възприема като непрогресиращо, находките от образната диагностика при изследваната от българските автори малка група показват развитие във времето на церебеларната атрофия, а клиничното проследяване сочи тенденция за нарастване тежестта на атаксията и интелектуалния дефицит (287).

Български автори (Гергелчева, В., Чамова, Т., Търнев, И., и съавт.) описват за първи път форма на КЦА при ромско население. Установява се забавено психомоторно развитие, някои от пациентите не са проходили, докато други не са проговорили. Ръстът и теглото са нормални при засегнатите деца, но са ниски при възрастните пациенти. Налице са умерена до тежка статична и локомоторна атаксия, леки дисметрия, тремор и дисдиадохокинезия. При всички проговорили пациенти се установява лека дизартрия. Установяват се леки пирамидни симптоми от страна на долните крайници. Невроофтالمологичното изследване открива хоризонтален нистагъм, хипометрични сакади, лек абдукционен дефицит, страбизъм и птоза. При всички пациенти се установява лека до изразени интелектуални нарушения. Находките от образната диагностика варират от нормални резултати до церебеларна хипоплазия с намален обем, разширени пространства между гънките и разширени фисури (108).

Образната диагностика показва умерена до тежка генерализирана церебеларна атрофия, конституционно малък вермис, намален размер на главния мозък и хипометаболизъм. Средното мозъчно кроче, мозъчния ствол и гръбначния мозък са съхранени. Изолирани находки са хипокампална и путаминална атрофия. Проспективното проследяване на образната находка показва прогресивен характер на промените за различен период от време. Не се наблюдават образни, клинични и генетични корелации (41, 108). Изследванията на кръв и урина не показват отклонения, а ЕМГ параметрите са предимно в норма. Понякога заболяването се разпознава трудно в ранна детска възраст.

Диференциалната диагноза е трудна, тъй като фенотипните промени не са строго специфични, също както и находките от образната диагностика. Всичко това подчертава високата значимост на генетичната диагностика (108, 148).

### **3.3. Мутация в полимераза 3 гена**

Мутациите на POLR3A и POLR3B гените, кодиращи най-големите субединици на ДНК-насочената РНК полимераза III, водят до появата на няколко автозомно рецесивни заболявания, групирани понастоящем под названието „Хипомиелинизираща левкодистрофия 7“. Тяхната фенотипна хетерогенност се обуславя от наличието или липсата на дентални и хормонални нарушения, както и на различното засягане на бялото мозъчно вещество и на малкия мозък (29, 31).

POLR3-свързаната левкодистрофия или 4X-синдромът (хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм) е рядко заболяване, протичащо с различни комбинации от неврологични, дентални, ендокринни и очни симптоми и със специфични МРТ промени на главния мозък (31, 73).

Епидемиологично, честотата на POLR3- свързаната левкодистрофия не е установена. Случаи на заболяването са доказани навсякъде по света, включително и при български роми (29, 142, 161, 296).

Етиопатогенетично, POLR3 е РНК-полимераза, участваща в транскрипцията на ДНК. POLR3A и POLR3B са двете най-големи субединици и формират каталитичното ядро на ензима (22).

Патогенните варианти на POLR3A и B включват погрешно смислови, нонсенс и сплайссайт варианти, малки интрагенни делеции и инсерции, широки мултиекзонни делеции. Абнормният генен продукт взаимодейства директно със свързването на ДНК и нарушава взаимодействието на POLR3A и B с другите POLR3 субединици. Наблюдава се значително намаляване на нивата на POLR3A в бялото мозъчно вещество, субоптимално свързване на POLR3- комплекса, транслокация в клетъчното ядро и взаимодействие с хроматина. Намаленото ниво на цялостния транскрипт води до частичен протеинов дефицит (22, 29, 113, 157, 182, 194, 296).

Генетично, унаследяването е АР. Възможно е провеждане на тестване за носителство и пренатална диагностика. Родителите на засегнатия пациент са облигатни хетерозиготи, т.е. носители на патогенен вариант. Хетерозиготите са асимптомни и не носят риск от развитие на заболяването. При канадски пациенти от френски произход най-често се наблюдават делеции и

дубликации на POLR3A. При болни с европейски произход по-често се наблюдават мутации на POLR3B (31, 73, 296). В България при установените трима пациенти от ромски произход е установена мутация на родоначалника в POLR3A гена, водеща до аберантен сплайсинг (29). Пациентите с POLR3A мутации демонстрират по-късно начало на заболяването и по-бърза прогресия.

Клинично заболяването се проявява обичайно в ранна детска възраст, но са описани случаи и с късно начало. В различни комбинации се наблюдават неврологични симптоми като атаксия, дистония, спастицитет и когнитивна дисфункция, зъбни аномалии като хиподонтия, олигодонтия, промени в разположението и формата на зъбите, ендокринни нарушения като дефицит на растежен хормон и нисък ръст при половината случаи, хипогонадизъм със закъснял или липсващ пубертет, очни нарушения като прогресираща миопия (31,43).

Водещи са церебеларните промени с прогресиращи нарушения на позата и походката, дизметрия, дизартрия, нистагъм, нарушени очни сакади, вертикална погледна пареза. по-късно в курса на заболяване се наблюдават дисфагия и хиперсаливация. Пирамидните нарушения са типични, но по-леко изразени. Много чест симптом е дистонията, а в някои случаи се наблюдава и тремор. Когнитивен дефицит настъпва късно (29). В редки случаи са описани епилептични пристъпи, оптична атрофия, катаракта. При около 10% от случаите се наблюдава късно начало и по-бавна прогресия на заболяването. При тях са налице когнитивен дефицит и поведенчески нарушения (31, 43, 282, 296).

В България Azmanov, D.N., et al. (29) описват три случая от две несвързани помежду си семейства от ромски произход. Пациентите са от мъжки пол, с начало на заболяването на 7- и 8-годишна възраст, с положителен рефлекс на Бабински, но без спастицитет или мускулна слабост, с дистония и доминираща атаксия. При двама от тях се наблюдава дисфагия, а при третия- нистагъм и нарушения на плавното погледно проследяване. И при тримата липсват дентални и хормонални нарушения. Дисфагията и дизартрията при тях най- вероятно се дължат на дистония на мускулатурата, а атаксията е в резултат на увреда на дорзалната част на мезенцефалон.

Диагнозата се поставя на базата на клиничните симптоми, типичните промени на МРТ и наличието на биалелни патогенни варианти на POLR3A, POLR3B или POLR1C. МРТ на главния мозък дава данни за хипомиелинизираща левкодиетрофия с лек хиперинтензитет на T2 на бялото мозъчно вещество и хипер-, изо или лек хипоинтензитет на T1 на бялото, в сравнение със сивото мозъчно вещество. Релативно съхранени са nucleus dentatus, антеролатералните

таламични ядра, палидумът, пирамидните пътища във вътрешната капсула и оптичната радиация (31). Могат да бъдат наблюдавани, също така, церебеларна атрофия, особено на вермис, по-изразена при POLR3A мутации (262) и изтъняване на corpus callosum (296). В редки случаи са описани атипични находки като селективна хипомиелинизация на пирамидните пътища, церебеларна атрофия с фокална хипомиелинизация или засягане на стриатум и nucleus tuberc, но съхранени бяло мозъчно вещество и церебелум, както е при описаните трима български пациенти от ромски произход (29, 157). При мутации на POLR3B по-често се наблюдават на МРТ церебеларна атрофия и съхранена миелинизация на пирамидните пътища на нивото на вътрешната капсула, в сравнение с тези с POLR3A промени (296).

Диференциалната диагноза на POLR3-свързаната левкодистрофия включва други хипомиелинизиращи левкодистрофии като Pelizaeus-Merzbacher-подобни заболявания, Кокейн синдром, ихтиоза, хипомиелинизация и конгенитална катаракта синдром, фукозидоза и др (31).

Лечението на симптомите се осъществява от интердисциплинарен екип с повишено внимание към дисфагията, която прогресира и може да наложи гастростомия в късните стадии. Друг проблем е хиперсаливацията, която може да бъде повлияна с антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин и хирургични интервенции (29). В съображение влизат физиотерапия, трудотерапия, говорна рехабилитация, когнитивни и поведенчески техники. Трябва да се избягват храни, водещи до задавяне, медикаменти с Д2 блокиращ ефект като невролептици и антиеметици поради влошаване на екстрапирамидната симптоматика (31).

Прогресията на заболяването е различна. Продължителността на живота зависи от превенцията на усложненията. Пациентите с ранно начало са с висок риск за живота в юношеска възраст. Тези с късно начало и бавна прогресия могат да преживеят до четвърто-пето десетилетие (29, 31).



## **ГЛАВА II. ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **Хипотеза**

Наследствените неврологични заболявания представляват широка хетерогенна група от редки и трудно разпознаваеми болести, които причиняват тежка инвалидизация и имат лоша прогноза.

Литературният обзор посочва липсата на точни епидемиологични данни в нашата страна, както и тенденция за късна диагностика и недостатъчно ефективно лечение на болните с тези заболявания. В тази връзка, изследването на тяхната честота и разпространение предизвиква значителен научно-теоретичен интерес.

Ранната им молекулярно-генетична и кинична диагностика предоставя по-голяма възможност за пренатална профилактика и ефективно лечение.

Също така, приложението на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на болни с наследствени неврологични заболявания играе важна роля в действителната клинична практика. В допълнение, създаването на регистри на болните е от съществено практическо значение.

Ето защо, провеждането на задълбочено клинично-епидемиологично и молекулярно-генетично проучване на болните с различни невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненския регион придобива все по-важно здравно, социално и икономическо значение.

### **Цел**

Да се проучат молекулярно-генетичните и клинично-епидемиологични характеристики на група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

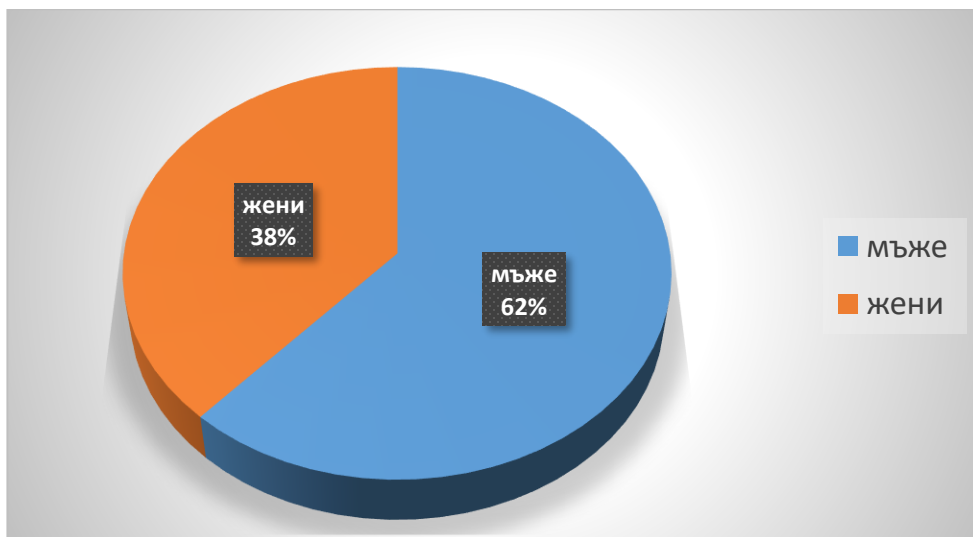
## **Задачи:**

1. Да се съберат епидемиологични данни за група от болни с невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.
2. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни заболявания (миопатии, полиневропатии, СМА).
3. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени метаболитни заболявания (болестта на Wilson и болестта на Niemann- Pick).
4. Да се проведе сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии).
5. Да се проучат етническите и демографските различия в заболеваемостта от наследствени неврологични заболявания.
6. Да се сравнят получените епидемиологични данни за Варненски регион с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.
7. Да се потвърди клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.
8. Да се проучат, идентифицират и опишат клинични случаи на новооткрити наследствени неврологични заболявания.

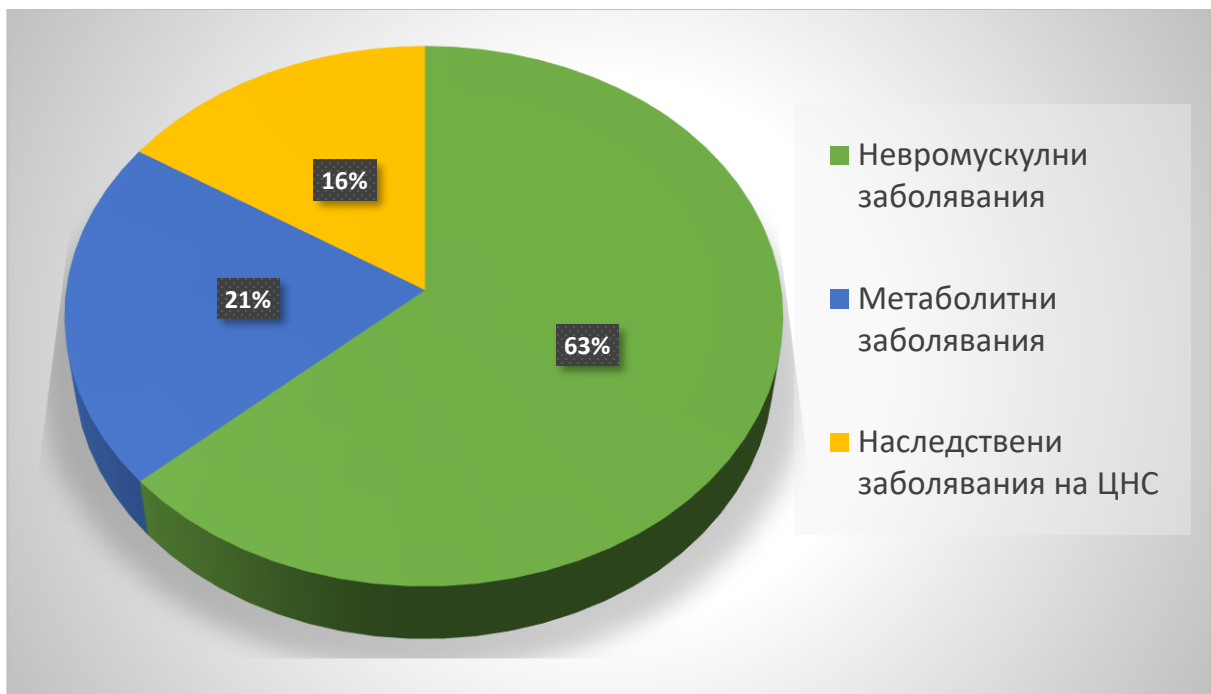
### ГЛАВА III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването са включени общо **120** пациенти (74 мъже и 46 жени) (фиг. 1) от Варненска област, на възраст от 5 до 72 г. със следните заболявания: (фиг.2 и фиг.3)

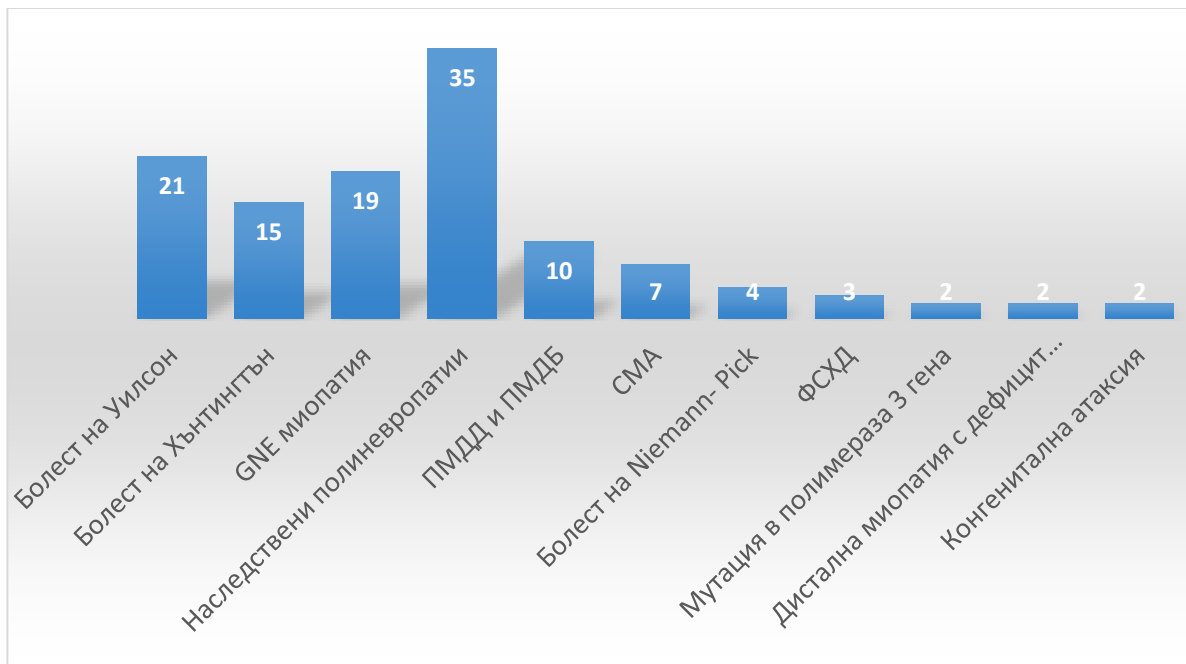
- 21 пациенти с болест на Уилсон
- 15 пациенти с болест на Хънтингтън
- 19 пациенти с GNE миопатия
- 35 пациенти с Наследствени полиневропатии, от които 13 пациенти с АД демиелинизираща НМСН 1А, 2 пациенти с НМСН 4А, 1 пациент с НМСН 3, 1 пациент с НМСНЛ, 1 пациент с НМСНР, 1 пациент с НМСН 2А, 1 пациент с НМСН 2Е, 2 пациенти с НМН 5А, 9 пациенти с Наследствена транстиретинова амилоидоза и 4 пациенти с Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром
- 10 пациенти с Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер, от които 6 с ПМДД и 4 с ПМДБ
- 7 пациенти със Спинална мускулна атрофия
- 4 пациенти с болест на Niemann- Pick
- 3 пациенти с Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
- 2 пациенти с Мутация в полимераза 3 гена
- 2 пациенти с Дистална миопатия с дефицит на филамин С
- 2 пациенти с Конгенитална атаксия



Фиг. 1. Разпределение на клиничния контингент по пол



Фиг. 2. Разпределение на клиничния контингент по групи заболявания



Фиг. 3. Разпределение на броя изследвани пациенти по заболявания

## **Методи:**

### 1. Клинични методи

1.1. ЕНГ, ЕП, невроофтальмолог - НМСН, ФАП и ККЛДН

1.2. ЕМГ, СРК, ФИД, ехокардиография - Наследствени миопатии

1.3. Лабораторни изследвания, коремна ехография, невроофтальмолог, невропсихологични изследвания, метаболитни и функционални образни изследвания - Болест на Wilson, Болест Niemann-Pick

1.4. Невропсихологични изследвания, морфологични и функционални образни изследвания - Болест на Хънтингтън, Мутация в полимераза 3 гена

2. Генеалогичен метод – уточняване типа на унаследяване

3. Ензимна диагностика - при болестта на Niemann- Pick

4. Молекулярно-генетични методи

5. Епидемиологични методи: архивни документи ( Клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Св. Марина”, Катедрата по медицинска генетика при МУ- Варна, Национална генетична лаборатория, Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни болести на УМБАЛ „Александровска”) и теренни проучвания с цел обхващане на всички болести от засегнатите фамилии и уточняване типа на унаследяване

## ГЛАВА IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

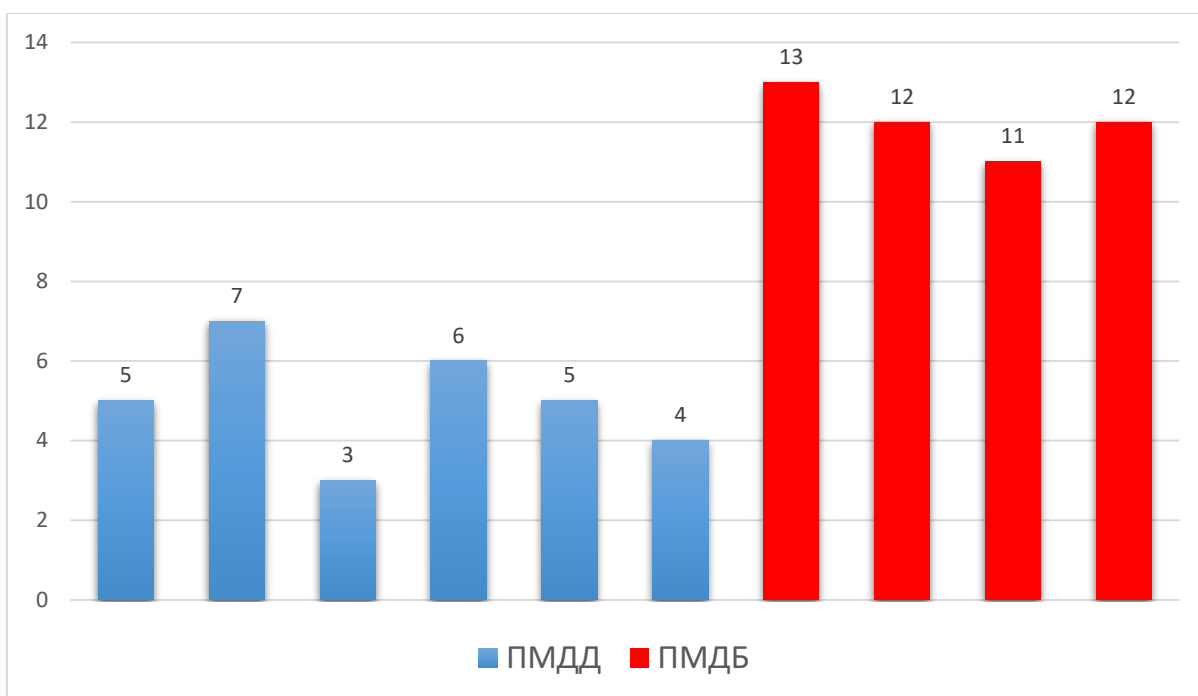
### 1. Невромускулни заболявания

#### 1.1. Миопатии

##### 1.1.1. Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер

Изследвани са 10 мъже с прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер, от които 6 с ПМДД и 4 с ПМДБ на възраст от 5 до 45 години. При пациентите с ПМДД е налице делеция в дистрофиновия ген, нарушаваща рамката на четене, което води до синтеза на абнормен дистрофин. При пациентите с ПМДБ също се открива делеция в дистрофиновия ген, но със запазена рамка на четене и последваща синтеза на намален по количество и функционалност дистрофин. От данните получени при изследването на пациентите във Варненски регион се установява, че ПМДД протича с начало в ранна детска възраст, между 2 и 5 г. и инвалидизация в началото на втората декада, а при пациентите с ПМДБ дебюта на болестта е между 11 и 13 г. (фиг. 4). По литературни данни клиничната картина при ПМДД се проявява клинично преди 5 г. възраст, а при ПМДБ - след 7 г. (4, 13). При всички случаи първите симптоми са свързани със затруднение в изкачването на стълби и изправянето от клекнало положение. С развитие на заболяването, в резултат от атрофията на дисталните мускули на долните и горните крайници и флексорите на шията, при всички болни се развиват ставни контрактури и кифосколиоза, а впоследствие и инвалидизация. При 4 от пациентите се установяват структурни и функционални сърдечни промени. Наблюдават се дилатативна кардиомиопатия, умерена митрална и трикуспидална регургитация. При двама от болните се развиват дихателни нарушения с чести и трудно лечими белодробни инфекции. Установените демографски, клинични и генетични данни са в съответствие с описаните в литературата от Кастрева, К, (4), Чамова, Т, (13), Duan, D., et al. (78), и Nakamura, H., et al. (192).

През 2018 г. е изработен български пациентски регистър за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, в колаборация с международната мрежа - Translational Research, Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD). В момента в него са включени 193 пациенти с дистрофинипатии, като продължава обновяването на клиничните данни за диагностицираните пациенти и включването на нови. Поддържането на регистър за тези пациенти е важен елемент в дългосрочното проследяване на заболяването, като това в бъдеще ще позволи събиране на пост-маркетингови данни и сравнение между различните терапевтични подходи (4).



Фиг. 4. Разпределение на пациентите с ПМДД и ПМДБ по възраст на поява на клиничната симптоматика

### 1.1.2. Дистални миопатии

#### 1.1.2.1. GNE миопатия

Изследвани са 19 пациенти с GNE миопатия, от които 13 мъже и 6 жени (фиг. 5) на възраст от 20 до 42 години. Всички болни принадлежат на ромския етнос от групата на мюсюлманите роми. Кохортата от пациенти е генетично хомогенна, причинена от една и съща мутация p.I618T в киназния домейн, но клинично хетерогенна с изразена клинична вариабилност на фенотипа. (табл.2) При почти всички болни началото на симптоматиката започва в третата декада от живота им – 16 от тях, при 2 в четвърто и 1 в пето десетилетие. Годините на запазена самостоятелна походка варират от 5 до 20. Прогресията на заболяването е бавна при 6 от пациентите, умерена при 8 и бърза при 5 от тях. Мускулното засягане при нашите пациенти не се различава от описаните до момента в литературата данни за хода на заболяването, като най-рано и тежко се засяга тибиялния мускул (188). Психически отклонение се наблюдават само при 1 жена, изразени с параноидна шизофрения. При 6 от болните се среща сърдечно засягане, а при 13 от тях липсва такава. Нивото на КФК е повишено от 1,5 до 12 пъти при 16 пациенти, а при останалите 3 е в норма. От ЕМГ при всички болни се установява миогенна увреда.

Респираторните функции при пациентите са относително съхранени, дори и при пациенти в напреднал стадий на заболяването и ранно начало. Това е в противоречие с проучване на Mori-Yoshimura и съавт. (192) от 2013 г., доказващо повишен риск от респираторна дисфункция при пациенти с хомозиготна мутация, ранно начало и ниски стойности на креатинкиназа в по-късните стадии. Това несъответствие идва най-вероятно от различия във фенотипа при различните мутации. Прогресивният ход на заболяването води до загуба на самостоятелна походка и инвалидизация (4).

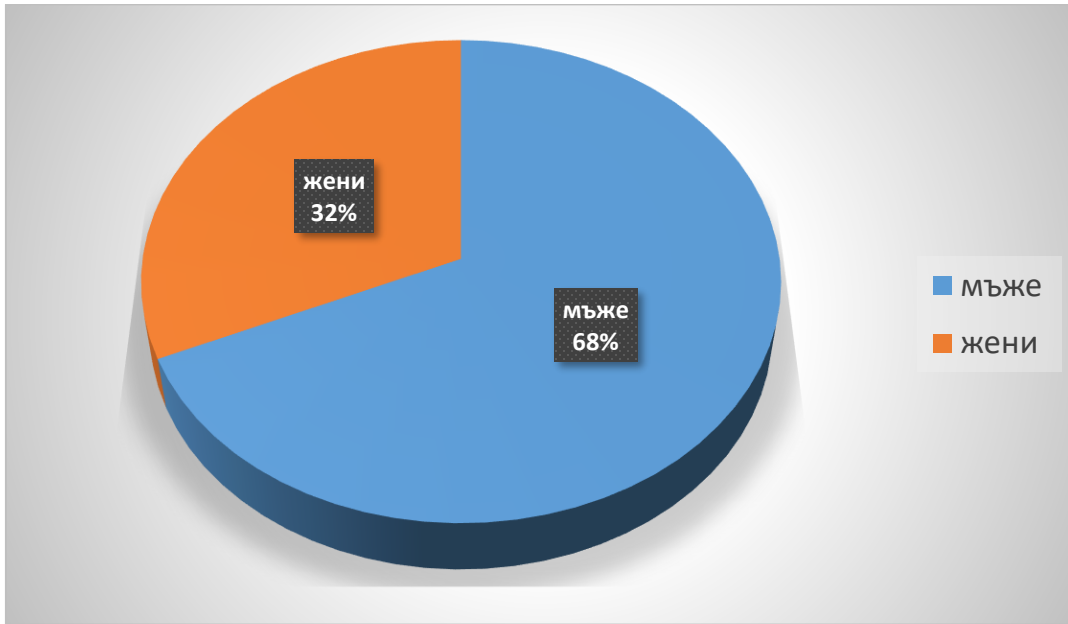
При ромското население, р.1618Т представлява 99% от мутантните алели, което трябва да улесни молекулярната диагностика в бъдещи случаи с GNE миопатия в тази етническа група (59). За първи път засягане на сърдечния мускул при GNE миопатията е описано от Chamova, T, et al. (59), което се среща и при част от описаните от нас случаи. Установените демографски характеристики както и данните от генетичното изследване са в съответствие с описаните в литературата (23, 24, 59, 188).

В заключение наблюденията на Chamova, T., et al. (59) сочат, че хомозиготното носителство на р.1618Т мутацията е свързано с хомогенна клинична картина по отношение патерна на мускулно засягане. Все пак, протичането и тежестта на заболяването показват вариации между фамилиите и вътре в тях. При родствениците от първа степен се наблюдават сходна възраст на начало на заболяването и времеви период до загубата на самостоятелна походка. Потвърждаването на тези наблюдения е важно и би могло да обхване и съществуващите големи групи хомозиготни пациенти с мутация на родоначалника в Близкия изток, Индия и Япония. Създаден е български пациентски регистър за GNE миопатия, който служи за по-доброто проследяване и контрол на болестта. Това е втори анализ на данните от пациентски регистър за GNE миопатия в световен мащаб, като от литературната справка е намерен публикуван анализ единствено на японския национален регистър – Remudy. До момента в регистъра са включени 44 пациенти с генетично верифицирана диагноза (4).



Пол	Възраст	Възраст на начало	Възраст на загуба на самост. походка	Години запазена самост. походка след началото на заб.	Walton scale	Психически отклонения	Прогресия	Сърдечно засягане	СРК-пъти повишен	ЕМГ	ФВК%	КТ/МРТ	Мускулна биопсия
М	41	20	27	7	5	-	Умерена	-	9	Миогенна увреда	100	+	+
Ж	56	29	37	8	8	-	Бърза	+	Норма	Миогенна увреда	86	-	-
Ж	52	26	31	5	8	Параноидна шизофрения	Бърза	-	2	Миогенна увреда	100	-	-
М	57	29	39	10	7	-	Умерена	-	2	Миогенна увреда	100	+	+
М	54	27	35	8	9	-	Бърза	-	Норма	Миогенна увреда	72	+	+
Ж	56	23	31	8	8	-	Бърза	+	2	Миогенна увреда	100	-	-
Ж	51	22	-	-	7	-	Бърза	-	4	Миогенна увреда	100	-	-
М	62	30	-	-	4	-	Бавна	+	3	Миогенна увреда	100	-	-
М	55	22	35	13	9	-	Умерена	+	Норма	Миогенна увреда	84	-	-
М	49	23	-	-	3	-	Умерена	+	2	Миогенна увреда	100	+	+
М	34	22	-	-	2	-	Умерена	-	-	Миогенна увреда	-	-	-
Ж	35	25	-	-	5	-	Умерена	-	1.5	Миогенна увреда	89%	-	+
Ж	61	42	-	-	5	-	Бавна	-	2	Миогенна увреда	-	+	+
М	43	20	36	16	8	-	Бавна	+	4	Миогенна увреда	-	-	-
М	52	23	33	10	9	-	Умерена	-	2	Миогенна увреда	-	-	-
М	49	23	-	-	7	-	Бавна	-	2	Миогенна увреда	-	-	-
М	28	20	-	-	3	-	Бавна	-	4	Миогенна увреда	-	-	+
М	32	23	-	-	7	-	Умерена	-	12	Миогенна увреда	-	-	+
М	71	30	50	20	9	-	Бавна	_н	2	Миогенна увреда	-	-	-

Таблица 2. Фенотипни характеристики при пациенти с GNE миопатия



Фиг. 5. Разпределение на пациентите с GNE миопатия по пол

#### 1.1.2.2. Дистална миопатия с дефицит на филамин С

Изследвани са двама болни (1 мъж и 1 жена) с дистална миопатия с дефицит на филамин С. При пациентите е налице предоминантно засягане на горните крайници, в най-голяма степен мускулите на тенар, екстензорите на пръстите и дорзифлексорите на стъпалата. Електрофизиологичната находка при нашите пациенти се състои от намалена амплитуда на моторните отговори поради атрофията, миогенните промени, абнормните сензорни параметри, миогенните и неврогенните нарушения. Възможно е регистрираните електрофизиологични промени да се дължат на конкомитираща периферна невропатия със засягане на малките влакна. Биопсичните находки на изследваните двама български пациенти, са с леки миопатни промени и липса на миофибрилерна агрегация, но с миофибрилерна дезорганизация и нарушения на Z-диска на електронно-микроскопско изследване.

В България са описани, от Гергелчева и съавт. (109), 13 пациенти от 3 фамилии с далечно родство с дистална миопатия поради нововъзникнала мутация на FLNC (c.5160delC). Засега са известни 3 мутации на FLNC, причиняващи мускулна слабост при възрастни лица тип пояскокрайник, основно засягаща долните крайници. Мутацията при всички български пациенти се проявява с описаната при нашите пациенти клинична картина. Заболяването възниква в малко

по-късна възраст, а развитието е по-леко, в сравнение с описаните досега. Проксимално засягане възниква рядко.

При пациентите с филаминопатия тип пояс-крайник се наблюдават типичните миофибрилна дезорганизация и протеинови агрегати, докато при тези с дистална миопатия са установени неспецифични мускулни промени и липса на миофибриларни агрегации. Нетипичната клинична картина и патоморфология при нашите пациенти се дължат на нулева мутация, причиняваща хаплоинсуфициенция на FLNC. Нашите резултати разширяват хистопатологичната и генетичната хетерогенност на наследствените дистални миопатии, генетичния спектър на филаминопатиите, установявайки първата фреймшифт мутация на FLNC, причиняваща хаплоинсуфициенция чрез загуба на функцията (109).

### **1.1.2.3. Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия**

Изследвани са трима болни с Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия, от които 2 мъже и 1 жена на възраст съответно 19, 50 и 58 години. Първите симптоми при мъжете се появяват около 12-15 годишна възраст и се изразяват в затруднено повдигане на двете ръце нагоре. При жената дебютът на болестта е на 42 годишна възраст и включва трудности при навеждане напред и слизване по стълби.

По отношение на генотипно-фенотипните корелации при ФСХД, според Goselink, R.. et al. (105), пациентите с по-изразено скъсяване на D4Z4 локуса демонстрират по-ранно начало и по-бърза прогресия на заболяването. Търсенето на генотипно-фенотипни корелации е установило връзка между началото на заболяване при пробанда и размера на таргетния фрагмент. Наблюдавана е по-ранна поява на заболяването в следващите поколения, свързана с редуциране на размера на D4Z4 алелите. Де ново мутациите също така са свързани с по-голямо скъсяване на D4Z4 локуса, респективно с по-тежки фенотипни прояви (235).

Същевременно са описани случаи с малък брой повторения и по-тежко протичане, затруднено генетично диференциране между ФСХД и подобни заболявания при над 8 повторения и асимптомни пациенти без корелация между броя повторе и тежестта на заболяване. Hightower, R.M., et al. (122) посочват, че клиничната вариабилност е изразена, дори в рамките на една и съща фамилия като при хомозиготен пациент може да се наблюдават фенотипни прояви, сходни по тежест с тези на хетерозиготните му родственици.

Всичко това акцентира върху изразената фенотипна вариабилност и трудно предвидима клинична еволюция на заболяването. От друга страна все още не е въведен прогностичен

инструментариум, но генетичното изследване позволява извършването и на преklinична диагностика.

## **1.2. Наследствени полиневропатии**

Изследвани са общо 35 пациенти с Наследствени полиневропатии (фиг. 6 и фиг. 7), от които 13 пациенти с АД демиелинизираща НМСН 1А ( 9 жени и 4 мъже), 2 пациенти с НМСН 4А ( 1 мъж и 1 жена), 1 жена с НМСН 3, 1 жена с НМСНЛ, 1 мъж с НМСНР, 1 жена с НМСН 2А, 1 жена с НМСН 2Е, 2 пациенти с НМН 5А ( 1 мъж и 1 жена), 9 пациенти с Наследствена транстиретинова амилоидоза (5 мъже и 4 жени) и 4 пациенти (2 мъже и 2 жени) с Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия синдром. Установена е значителна клинична хетерогенност по отношение на наследствените моторни и сетивни невропатии, като във Варненска област сме идентифицирани 10 различни форми. Най-често срещаната мутация, водеща до НМСН 1А при българите, засяга *PMP22* гена. Три от формите - НМСНЛ, НМСНР и ККЛДН са установени единствено сред ромския етнос.

### *НМСН 1А*

Изследвани са 13 пациенти с НМСН 1А ( 9 жени и 4 мъже) с мутация в *PMP22* гена. При 10 от пациентите симптоматиката се е появява в първите две десетилетия от живота им, а при останалите трима - в третото и четвъртото десетилетие. При всички болни се наблюдават висок свод на стъпалата (*pes cavus*), слабост и изтръпване в дисталните мускули на краката, а при някои от тях се засягат и дисталните мускули на ръцете. При трима пациенти се установи постурален тремор. От ЕМГ се наблюдават намалени скорости на провеждане по сетивните и моторните влакна на периферните нерви, по изразено за долни крайници.

### *ККЛДН*

Изследвани са 4 болни, от които 2 жени и 2 мъже на възраст от 13 до 47 години. Всички са от ромски произход. Единственият ген, чиито мутации причиняват заболяването, е *CTDP1* кодиращ ген, намиращ се върху 18q хромозома. И при четиримата пациенти двустранните вродени катаракти са първият признак на заболяването, следвани от забавеното физическо и психическо развитие, което е една от основните клинични характеристики на пациентите с ККЛДН. Трима от изследваните болни са проходили на 2 годишна възраст, но неустойчиво с чести падания, а четвъртия започнал да ходи с помощ на 4 годишна възраст, като от 11 годишна възраст самостоятелната походка е невъзможна. Всички проговарят между 2-3 годишна възраст. Впоследствие и при 4 се наблюдават лицев дисморфизъм, лека умствена изостаналост и

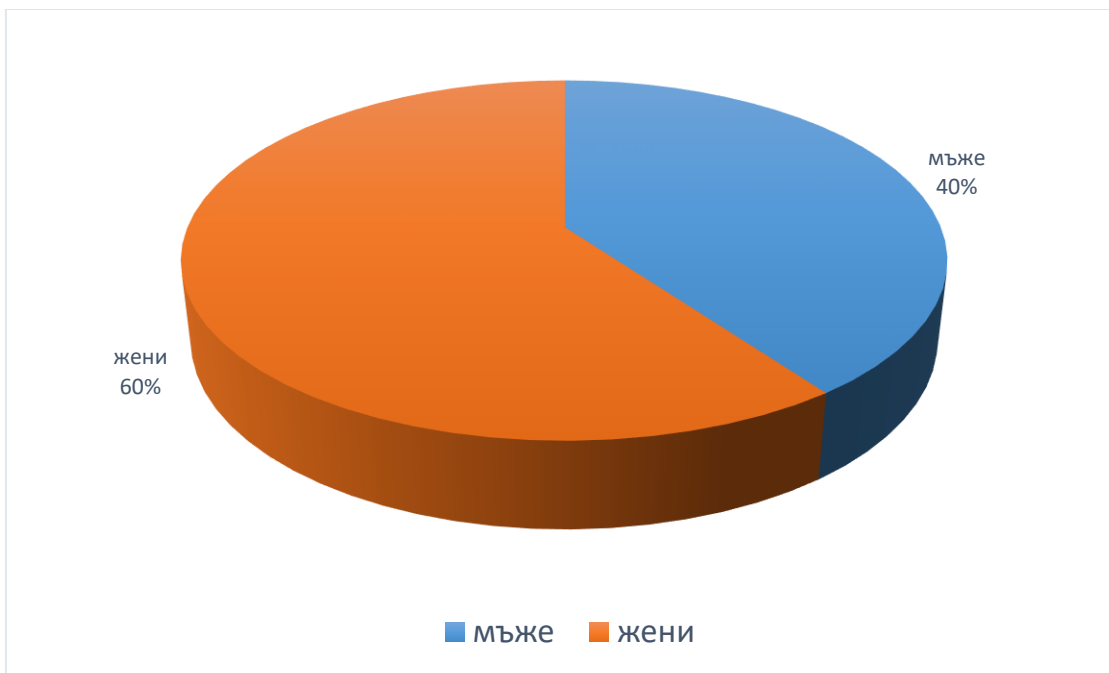
полиневропатен синдром, по-тежко изразен за долни крайници. Всички пациенти са с нисък ръст и поднормено тегло.

ККЛДН за първи път е описана от проф. И. Търнев и съавт. през 1999 г. при български роми, а впоследствие заболяването е установено и в други държави от Европа и в САЩ. До момента в света са описани над 180 случая, а в България са открити 85 пациенти, като по-голямата част от тях са от групата на влашките цигани (копанари) (8, 9, 13, 33, 139, 160). Нашите данни са аналогични на установените зависимости при предишни проучвания. Chamova, T., et al. (13, 60), Tournev, I., et al. (271, 272).

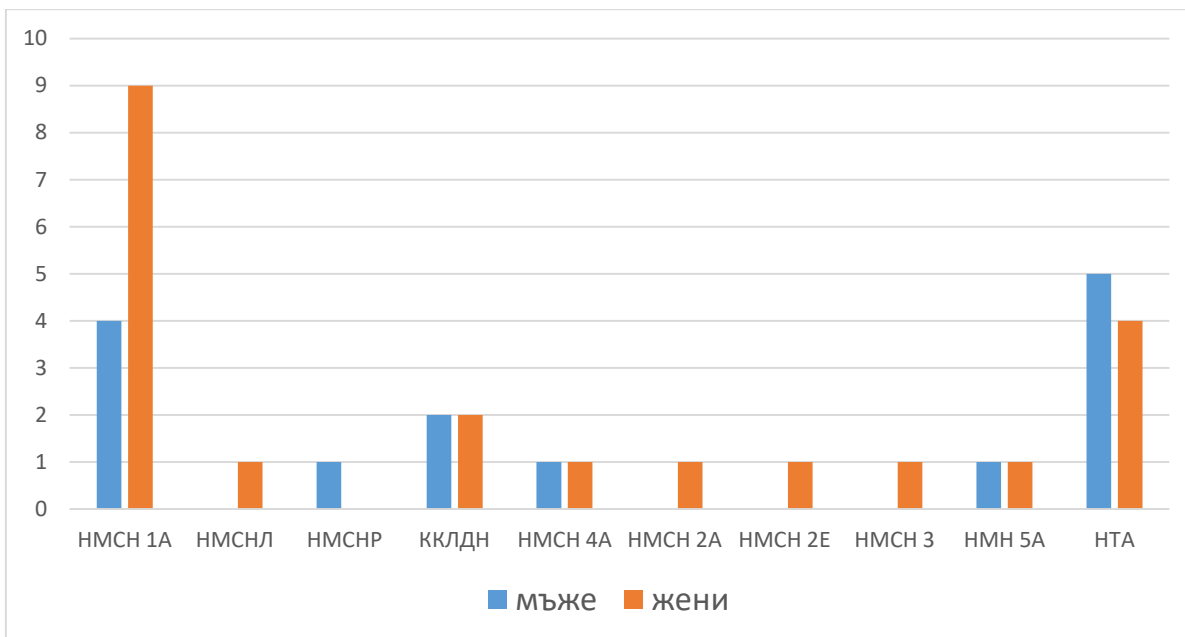
#### *Наследствена транстеритинова амилоидоза*

Изследвани са 9 пациенти (5 мъже и 4 жени), от които 5 болни (всички мъже) и 4 носители (всички жени), като жените са потомци по права линия от първа степен на мъжете. При 7 (4 мъже и 3 жени) от изследваните е доказана мутация Glu89Gln, а при 2 (1 мъж и 1 жена)-Val30Met. Възрастта на начало на заболяването е между 36 и 57 години, като времето от първите симптоми до поставянето на точната клинична и ДНК диагноза е от 1,5 до 4 години. Всички болни дебютират със засягане на ПНС, като първоначално при 2 са засегнати само долните крайници, при 2 – само горните с развитие на карпал тунел синдром, а при 1 - четирите крайника, по-изразено за долните. Впоследствие при всички с развитието на болестта от ЕМГ се установява аксонална полиневропатия, а от Ехо-КГ – кардиомиопатия.

В България най-често срещаната мутация е Glu89Gln в 81 неродствени семейства. Останалите мутации, които са описани у нас са съответно: Val30Met в 10 семейства, Ser77Phe – 11 семейства, Gly47Glu – 2 семейства и Ser52Pro – 1 семейство. Към момента в регистъра са известни 106 семейства, от които повече от 100 са заболели и пак толкова са асимптомни носители в различна възраст .



Фиг. 6. Разпределение на пациентите с наследствени полиневропатии по пол



Фиг. 7. Разпределение на пациентите с наследствени полиневропатии по вид

Според Кастрева, К. (4), съществува значителна генетична хетерогенност по отношение на НПН в България и липсват достатъчно данни в литературата за разпределението на различните генетични форми на НПН в световен мащаб.

В България е изготвен регистър на болните с НПН от Кастрева, К. (4), в който участват 835 генетично верифицирани пациенти от трите основни етноса (български, търски, ромски), разпределени в 16 форми, дължащи се на мутации в следните гени: *PMP22*, *MFN2*, *MPZ*, *HSP22*, *BSCL2*, *HINT1*, *GJB1*, *HK1*, *NDRG1*, *CTDP1*, *SH3TC2*, *YARS*, *GARS*, *IGHMBP2*, *GDAP1*. Най-честата форма на разпространение на заболяването в страната е СМТ1А, което е в съответствие и с нашите резултати.

### 1.3. Спинална мускулна атрофия

Изследвани са 7 пациенти (4 момчета и 3 момичета), трима от които със СМА тип 1, двама – СМА тип 2 и двама със СМА тип 3. Клиничната картина при болните със СМА тип 1 започва още в първия месец след раждането им и се изразява с генерализирана хипотония, вяло сучене, загуба на тегло и двигателни нарушения. Симптомите при пациентите със СМА тип 2 се появяват около първата година от живота им и са свързани с мускулна хипотония, проксимални атрофии на долните крайници и колянна и ахилова контрактура с вътрешна ротация на стъпалата. При болните със СМА тип 3 се наблюдава мускулна умора при продължително ходене и тичане, затруднено изкачване на стълби и изправяне от клекнало положение. При ЕМГ изследване се откри тежка частична денервация предимно в проксималните мускули на долните крайници и фасцикулации.

СМА се среща единствено при човека и се е превърнало в пример за моногенно неврологично заболяване, което би могло да бъде повлияно, дори лекувано чрез заместителна генна терапия.

Регионът, кодиран от екзон 7, играе ключова роля за протеиновата олигомеризация и функция. Мутационният спектър на заболяването е уникален като при 96% от пациентите се наблюдава хомозиготна липса на SMN1 екзони 7 или 7 и 8, а при останалите 4% са налице точкови мутации.

Не съществува корелация между типа патогенни варианти на SMN1 и тежестта на заболяването. Тежестта на фенотипната изява е повлияна в най-голяма степен от броя копия на SMN2 като при пациенти с по-голям брой копия се наблюдава по-леко протичане. Хомозиготна делеция на екзон 7 е наблюдавана с еднаква честота при всички фенотипове (218). Броят копия на SMN2 варира от 0 до 5. Наличието на 3 или повече копия е свързано с по-леки клинични прояви. Изказано е предположение, че наличието на 5 копия на SMN2 може да компенсира

липсата на експресия на SMN1. Предполагам модификатор с протективно действие е пластин 3, участващ в генезата на аксоните. Наблюдавано е повишаването му при незасегнати хомозиготни родственици в някои редки фамилии (202, 218).

По правило колкото по-рано се появят първите симптоми, толкова по-лоша е прогнозата. Пациентите със СМА тип 1 обикновено загиват до 2-годишна възраст. Тези със СМА тип 2 имат по-голяма продължителност на живот като някои от болните доживяват до 50 години. Пациентите със СМА тип 3 имат почти нормална продължителност на живота. Най-честата причина за летален изход са дихателните усложнения (155). В България е създаден регистър за СМА, като броя на пациентите в него до момента е 105.

## **2. Метаболитни заболявания**

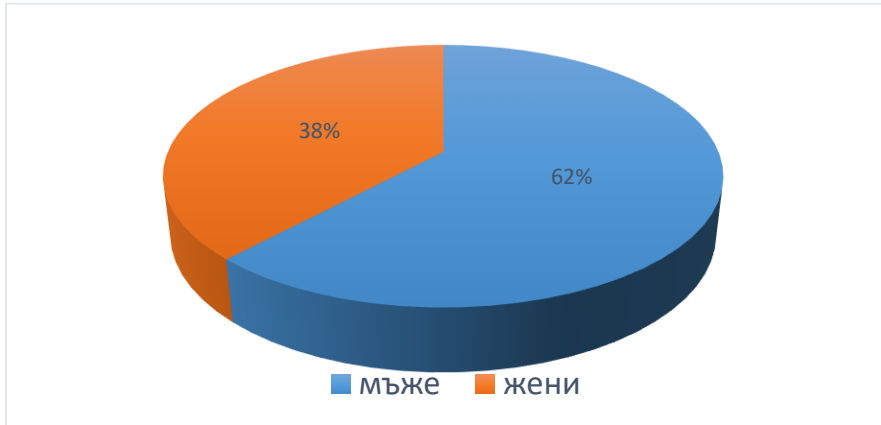
### **2.1. Болест на Уилсон**

Изследвани са общо 21 болни с болест на Уилсон, от които 13 мъже и 8 жени (фиг. 8) на възраст от 14 до 62 години. Разпределението по етнос е 14 българи (9 мъже и 5 жени), 5 – турски цигани (2 мъже и 3 жени) и 2 с турски произход (мъже). Според клиничната картина 11 от пациентите са с чернодробна форма, 6 са със смесена (чернодробна и неврологична) и 4 само с неврологична (фиг. 9). Според дебюта на болестта 15 от пациентите започват с чернодробна симптоматика (10 мъже и 5 жени), а 6 от тях с неврологична (3 мъже и 3 жени). Чернодробната симптоматика е много разнообразна – от безсимптомно повишени трансаминази и хепатоспленомегалия до остър хепатит и чернодробна цироза. Най-чести неврологични симптоми при болните с неврологична симптоматика са тремор и дизартрия, последвани от дисфагия и атаксия. При 5 от болните се наблюдава сакадирана дизартрия, други 5 са с интенционен тремор, а при 7 е налице и потурален тремор. С атактична походка и друга неврологична или психична симптоматика са по 5 от пациентите. Пръстен на Кайзер-Флайшер се открива при 9 от болните. При 18 от болни нивото на церулоплазмин е по-ниско от нормалното, а за останалите 3 липсва информация. На МРТ изследване, при трима от пациентите се установяват хиперинтенсни на T2 лезии в базалните ядра, като при един от тях подобни лезии са описани и в таламусите, мезенцефалона и дорзалните участъци на понса, а при четвърти пациент е описана дилатация на IV вентрикул. Двама от болните са с нормален КТ на главен мозък, а при 15 образно изследване не е проведено. От проведеното генетично изследване се установява, че 8 пациенти са хомозиготи и 1 хетерозигот по H1069Q, по един са с мутации на P767Pfs и K844Kfs, а останалите 10 са двойни хетерозиготи по различни мутации с или без

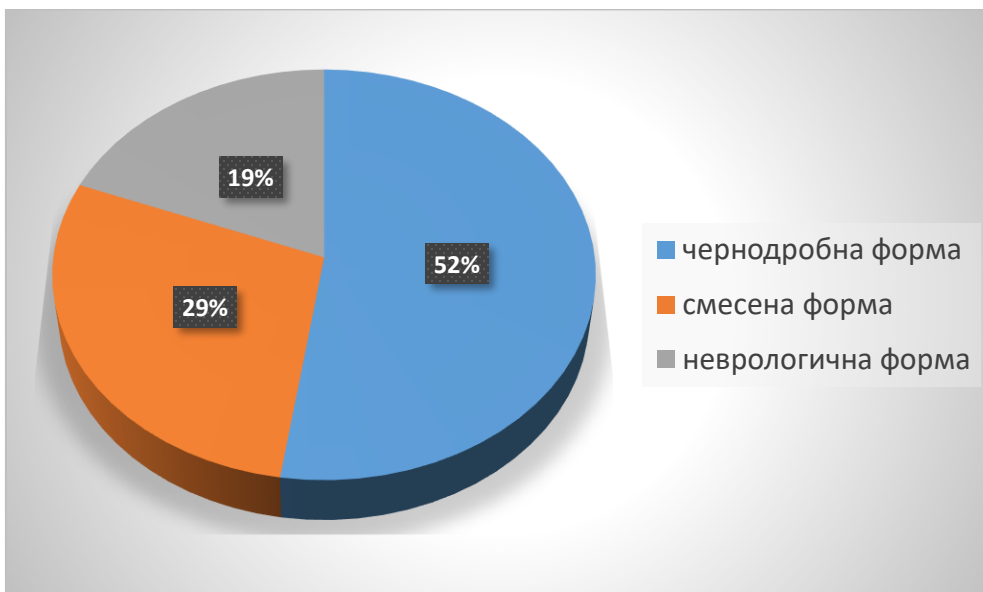


наличието на H1069Q. Фенотипно-генотипните характеристики при изследваните пациенти са представени на табл. 3.

Прави впечатление вариабилността на неврологичната симптоматика при представените клинични случаи, не винаги включваща целия спектър симптоми, типични за заболяването. Установените демографски характеристики както и данните от генетичното изследване са в съответствие с описаните в литературата от Търнев, И. и съавт. (11), Chen, L., et al. (65), Dalvi, A., et al. (72), Todorov, T., et al. (268, 269).



Фиг. 8. Разпределение на пациентите с Болест на Уилсон по пол



Фиг. 9. Разпределение на пациентите с болест на Уилсон по клинична форма

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Симптоматика при дебюта	Чернодробна цирроза	Скандирана дизартрия	Дисметрия/ Инт. тремор/ Дисламо-кинезия	Постурален тремор	Атактична походка	Друга неврол. или психична ска	Пръстен на Канцер-Флайшер	Церулоплазмин g/l	МРТ/КТ на глава	Мутации
62	М	Български	53	чернодробна	+	-	(-/-)	+	-	-	-	0.06	нд	хетерозигот H1069Q
51	М	Български	34	чернодробна	+	-	(-/+)	+	-	-	+	0.08	нд	хомозигот H1069Q
14	Ж	Турски цигани	8	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	0.12	нд	хомозигот H1069Q
40	М	Турски	18	тремор и дизартрия	+	+	(-/-)	+	-	-	+	нд	КТ- б.о.	хомозигот H1069Q
21	Ж	Турски цигани	14	дизартрия и дисфагия	-	+	(-/-)	-	-	дислексия, хипомимия	+	0.12	Симетрични хиперинтенсни на T2 и T2 flair промени ангажиращи двустр. таламусите, путамените, мезенцефалона и дорзалните участъци на понса.	хомозигот H1069Q
34	М	Български	10	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	0.16	нд	хетерозигот H1069Q и A1003T
36	М	Български	12	чернодробна	-	-	(-/+)	-	-	-	-	0.05	нд	хетерозигот H1069Q и P1134Pfs
23	М	Български	14	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	нд	0.18	нд	A470E/Q1004R и T991T полиморфизъм
26	М	Български	17	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	0.1	нд	хетерозигот H1069Q и N1270S
23	Ж	Български	15	тремор	-	+	(-/+)	+	+	дисграфия, емоционално лабилна, потисната	-	0.12	Двустранни хиперинтенсни на T2 и T2 flair промени в putamen, laminaquadrigemina и colliculisuperiors	хетерозигот H1069Q и 2298-2299 ins C
47	Ж	Български	39	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	0.11	МР данни за дискретно дилатиран 4 вентрикул, задебелени черепни кости, предимно фронтално	хомозигот H1069Q
36	М	Български	б.о.	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	0.17	-	хетерозигот IVS2+5G-T и L936X
36	Ж	Български	19	чернодробна	+	-	(-/-)	-	-	-	+	0.03	-	хетерозигот P767Pfs и A874V
30	М	Български	15	чернодробна	-	-	(-/-)	-	-	-	-	нд	-	хетерозигот H1069Q и A874V
30	Ж	Български	16	дизартрия и дисфагия	-	+	(-/-)	+	+	епилепсия	+	0.04	КТ- б.о.	хетерозигот P1134Pfs и A1003T
37	М	Турски	23	дизартрия и дисфагия	-	+	(+/+)	-	+	дементен синдром	+	нд	нд	P767Pfs

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Симптома- тика при дебюта	Чернодробна цирроза	Скандирана дизартрия	Дисметрия/ Инт. тремор/ Дисглагохо- мия	Постурален тремор	Атактична походка	Друга неврол. или психична ска	Пръстен на Кайфер- Фалшиер	Церуло- плазмин g/l	МРТ/КТ на глава	Мутация
27	М	Български	15	тремор, дизартрия	+	+	(+/+/+)	+	+	пирамидна, дисграфия, тежка умствена изостаналост	+	0.01	Хиперинтенсни на T2 и хипоинтенсни на T1 огнищни лезии двустранно темпорално	K844Kfs
24	Ж	Турски цигани	13	чернодробна	+	+	(+/+/+)	+	+	-	+	0.09	-	хомозигот H1069Q
34	Ж	Български	15	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-	+	0.07	-	хетерозигот H1069Q и K844Kfs 2530 del A
21	М	Турски цигани	6	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-	-	0.05	-	хомозигот H1069Q
22	М	Турски цигани	2	чернодробна	+	-	(-/-/-)	-	-	-	-	0.09	-	хомозигот H1069Q

Таблица 3. Фенотипни характеристики и генотип при пациенти с болест на Уилсон.

## 2.2. Болест на Niemann-Pick

Изследвани са 4 мъже с болест на Niemann-Pick на възраст от 4 до 25 години, като от тях 3 са с NPВ и 1 е с NPC. Идентифицираните болни с интермедиерен тип Niemann-Pick тип В са от ромски произход. При всички заболяването дебютира със случайно установена хепатоспленомегалия от 4-5 месечна до 5-6 годишна възраст. При офталмологичен преглед, при 2 от болните се установяват промени в ретината тип „черешови петна”. При 2 от пациентите се наблюдават рецидивиращи белодробни инфекции, а при 1- забавяне в психомоторното развитие.

Според епидемиологичните данни в световен мащаб очакваната честота на разпространение на Niemann- Pick тип А и В е 1:250 000, а тази за тип С- 1:150 000. Съществуват популации като тази на евреите Ашкенази с много по-голяма честота на разпространение- 1:40 000 за тип А и 1:80 000 за тип В. Поради големият брой аборти на болни фетуси, честотата на NPA може да се окаже по-висока. Niemann-Pick тип В се среща най- често в Саудитска Арабия, Турция и Магреб (район от северна Африка, включващ Алжир, Тунис и Мароко). NPC се среща с най-голяма честота в Нова Скотия (Канада). Жените и мъжете боледуват еднакво често (66, 178, 205).

Оценката на фенотип-генотип корелациите е трудна, поради наличието на алелна хетерогенност и малкия брой пациенти с еднакъв генотип. Разликите в клиничното протичане при NPA и NPВ се обясняват с вида на мутацията и остатъчната ензимна активност. Мутации, водещи до преждевременен стоп кодон (fsL178, L261X, fsP330) и липсваща сфингомиелиназна активност, се проявяват клинично като NPA. При G242R, S436R и ΔR608 мутациите се наблюдава остатъчна ензимна активност и се асоциират с NPВ (11). При NPC, около 90- 95% от мутациите са в NPC1 гена, 4%- NPC2 гена, а останалите са с неидентифицирани мутации. Оценката на фенотип-генотип корелациите е затруднена поради сложната хетерозиготност на пациентите (11, 166, 253). Поради автозомно-рецесивния характер на унаследяване на NP, съществува 25% риск от това да се роди болно дете, 25%- то да е здраво и 50% да бъде хетерозиготен носител. При генотипно-фенотипните корелации е установено по-леко протичане при хомозиготни за патологичния вариант p.Arg610del пациенти. Обичайно те имат нормални ръст и тегло, нормално серумно ниво на IGF-1, по-слабо изразени хепато- спленомегалия и забавяне на костния растеж (66). Има наблюдения за по-леко протичане на NPВ при наличие на вариантите p.Leu139Pro, p.Ala198Pro и p.Arg476Trp. Вариантите p.His423Tyr и p.Lys578Asn, най-често наблюдавани в Саудитска Арабия, водят до ранно начало и тежко протичане. Вариантът p.Gln294Lys, проявяващ се с интермедиерен фенотип на късно начало на невронопатия, се среща често при пациенти с чешки и словашки произход (66).

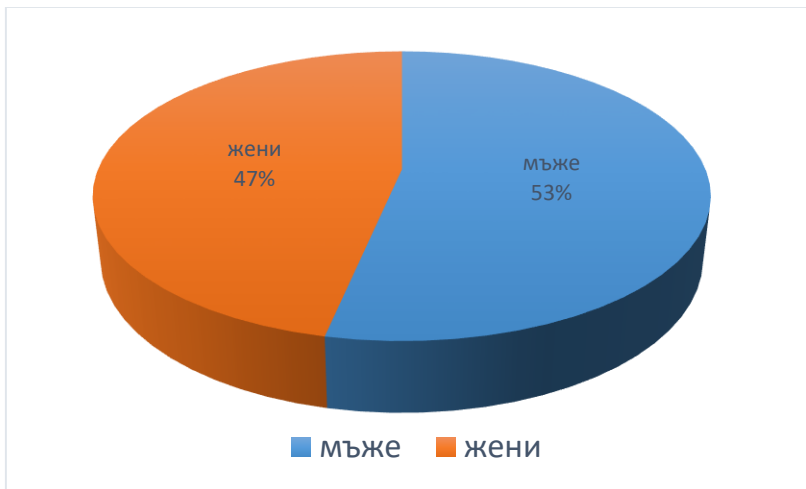
### **3. Наследствени заболявания на ЦНС**

#### **3.1. Болест на Хънтингтън**

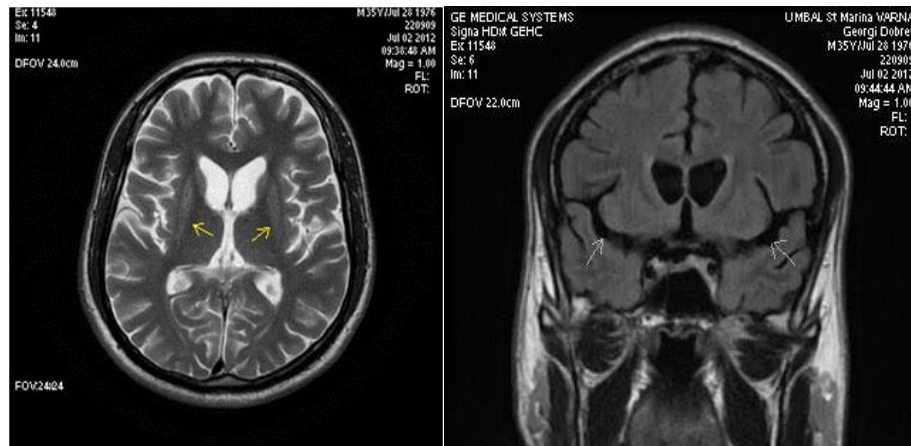
Изследвани са 15 болни с болест на Хънтингтън, от които 8 мъже и 7 жени (фиг. 10) на възраст от 27 до 72 години. Разпределението по етнос е 13 с български (7 мъже и 6 жени) и 2 с турски (1 мъж и 1 жена) произход. Възрастта на начало на симптомите е между 20 и 68 години. При 12 от пациентите (7 мъже и 5 жени) заболяването дебютира с хореични хиперкинези, при 2 (1 мъж и 1 жена) - с паметови нарушения, а при 1 жена началото е с тревожност и депресия. Броят повтори CAG варира от 39 до 55 при различните пациенти. 12 пациенти с брой повтори между 40 и 50, започват своя дебют на заболяването между 27 и 60 години, при 2 болни с начало 20 и 24 годишна възраст, броя повтори са съответно 55 и 53, а при 1 пациент болестта настъпва на 68 години с 39 повтора. Размерът на CAG повторенията е най-критичният определящ фактор, както за възникване на заболяването, така и за възрастта на настъпване на симптомите. Броят на повторенията варира между 6-35 при общата популация. Алели с по-малко от 34

тринуклеотидни повторения рядко дават симптоматика. При брой от 35 до 39 повторения е налице вариабилна (непълна) пенетрантност, от 40 до 60- пълна пенетрантност, а над 60- първите изяви на болестта настъпват под 21 годишна възраст (т. нар. ювенилна форма).

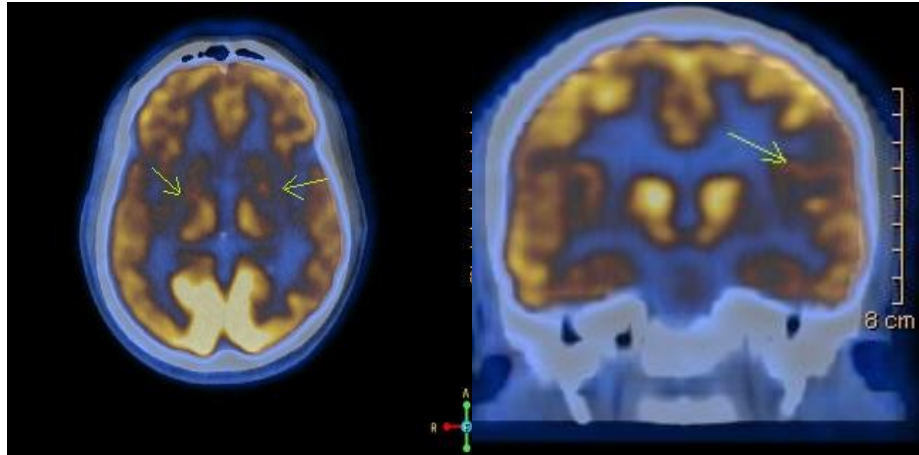
При 4 от пациентите на МРТ са описани изразени атрофични промени в областта на базалните ядра (putamen, n. caudatus) (фиг.11-12). От проведения при 1 пациент (18)F-FDG ПЕТ се обективизират зони на силно намалена метаболитна активност двустранно в областта на стриатума (n. caudatus, putamen) (фиг. 13-14). Фенотипно-генотипните характеристики при изследваните пациенти са представени на табл.4.



Фиг. 10. Разпределение на пациентите с Болест на Хънтингтън по пол



Фиг. 11-12. МРТ с изразени атрофични промени в областта на базалните ядра (putamen, n. caudatus).



Фиг. 13-14.  $(^{18}\text{F})\text{-FDG}$  ПЕТ със зони на силно намалена метаболитна активност двустранно в областта на стриатума (n. caudatus, putamen).

Възраст	Пол	Етнос	Възраст на начало	Симптоматика при дебюта	Двигателни нарушения	Когнитивни нарушения	Психиатрична симптоматика	Друга неврологична симптоматика	МРТ/КТ на глава	Брой повтори CAG
44	М	Турски	27	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	малтична киста в ляво темпорално	>40
49	Ж	Български	39	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	тревожност, психоорганичен синдром	главоболне	МРТ- б.о.	45
72	М	Български	68	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	аномия, конструктивна апраксия	лакунарен съдов инцидент с давност в десни базални ядра	39
69	М	Български	60	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	нд	нд	нд	нд	40
49	Ж	Български	37	тревожност и депресия	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	депресия, психоорганичен синдром	-	корова атрофия	44
55	М	Български	49	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	>40
70	Ж	Български	58	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	психоорганичен синдром	-	корова атрофия	>40
27	М	Български	20	паметови нарушения	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	КТ-б.о.	55
66	Ж	Български	49	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	умерено когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	44
42	М	Български	40	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	атрофия на путамен и н. Каудатус двустранно	45
51	Ж	Български	30	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	нд	46
31	Ж	Турски	20	паметови нарушения	Хореични хиперкинези	умерено когнитивно нарушение	емоционално лабилна, хипобулична	-	КТ-б.о.	>40
55	Ж	Български	47	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	леко когнитивно нарушение	-	-	корова атрофия	44
30	М	Български	28	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	-	-	МРТ- б.о.	>40
28	М	Български	24	Хореични хиперкинези	Хореични хиперкинези	-	психоорганичен синдром	-	атрофия на путамен и н. Каудатус двустранно	53

Таблица 4. Фенотипни характеристики и генотип при пациенти с болест на Хънтигтън

Nopoulos, P.C. (200) установява, че 90% от болните с БХ имат между 40 и 50 тринуклеотидни повторения. Размерът на повторенията, обаче, не оказва влияние върху продължителността на заболяването.

Освен размера на CAG повторенията, съществуват и други генетични фактори, които играят роля във възникването и прогресията на заболяването. Това са т. нар. генетични модификатори, които имат значение за фенотипната изява. Именно с тях се обяснява защо при хора с еднакъв брой тринуклеотидни повторения, се наблюдава разлика в началото на възникване, клиничната картина и прогресията на болестта (112, 210). Описан е и малък брой

хомозиготни носители на мутантния ген, но те са се оказали фенотипно неразличими от хетерозиготите (86).

Според Капрелян, А., и съавт.(2), в допълнение на клиничните, генетичните и морфологичните образни изследвания, (18)F-FDG ПЕТ повишава диагностичната точност и разширява възможностите за разкриване на патофизиологичните механизми, както и определяне на тежестта и прогресията на заболяването.

### **3.2. Конгенитална атаксия**

Описани са 2 случая (мъже) с нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия, с мутация в гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1. Клиничната картина се изразява с умерена до тежка статична и локомоторна атаксия, леки дисметрия, дизартрия, тремор и дисдиадохокинезия. Невроофтالمологичното изследване открива хоризонтален нистагъм, хипометрични сакади, лек абдукционен дефицит, страбизъм и птоза. И при двамата пациенти се установяват леки до изразени интелектуални нарушения. Образната диагностика показва умерена до тежка генерализирана церебеларна атрофия.

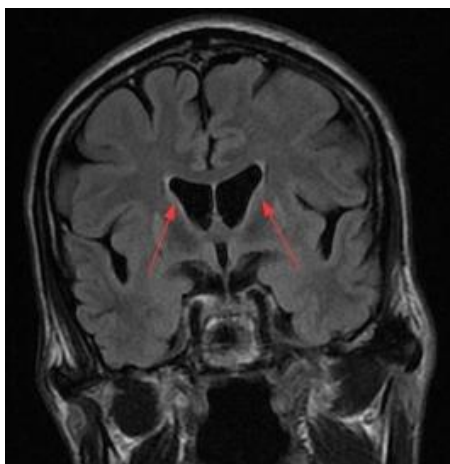
Малкият брой изследвани български пациенти не позволява да се изведат строги корелации между тежестта на заболяването и находките от образната диагностика. Въпреки наблюденията в дългосрочен план за непрогресиращ характер на заболяването, данните от проследяването на българските пациенти, макар и ограничени, сочат прогресия на церебеларната атрофия, нарастване тежестта на атаксията и на интелектуалния дефицит при възрастни пациенти. Клиничното разграничаване от другите форми на конгенитална атаксия е много трудно. По същия начин стои въпросът и с образните изследвания. Тези факти акцентират върху важността на генетичната диагностика. Описаната за първи път от Guergueltcheva, V., et al. (108) нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия разкрива ролята на мутацията на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в патогенезата на заболяването.

### **3.3. Мутация в полимераза 3 гена**

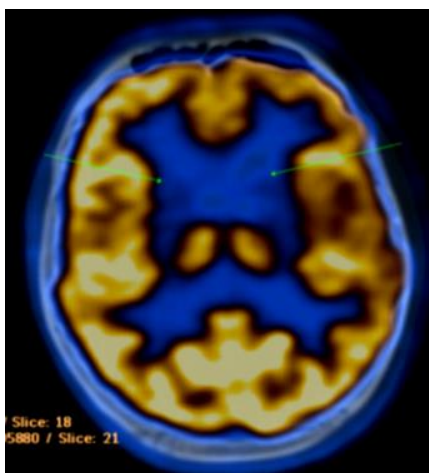
Изследвани са 2 мъже-братя, от ромски произход с мутация в полимераза 3 гена на 22 и 27 годишна възраст. Първите симптоми и при двамата се появяват на 8 годишна възраст и се изразяват в затруднен говор и изкривяване на дясното ходило навътре. Впоследствие при единия на 10, а при другия на 18 годишна възраст се появява залитане в неопределена посока



при ходене, с прогресиращ ход. От неврологичния статус и при двамата се наблюдават дисфагия с дизартрия, дистонични хиперкинези за долни крайници, палеоцеребеларен синдром с локомоторна атаксия в неопределена посока и походка на широка основа, полиневропатен синдром, хипотрофии на мускули на бедра и подбедрици, пес кавус двустранно и положителен рефлексна Бабински двустранно. Невропсихологичното изследване разкрива нормални когнитивни функции и интелектуален капацитет. Стоматологичният преглед и панорамната снимка не откриват данни за олигодонтия. Измерването на базалното ниво на хормоните и фармакологичният тест с clomiphene citrate не установяват данни за хипогонадотропен хипогонадизъм. От МРТ на главен мозък и при двамата се установяват изразена симетрична атрофия на nucleus caudatus и putamen, със симетрично променен сигнал в областта на nucleus ruber (фиг. 15). Проведеният (18F)-FDG ПЕТ разкрива драматично намален метаболизъм двустранно в областта на striatum (n. caudatus и putamen) (фиг. 16).



Фиг. 15. МРТ показва изразена симетрична атрофия на nucleus caudatus и putamen, със симетрично променен сигнал в областта на nucleus ruber.



Фиг. 16. (18F)-FDG ПЕТ разкрива драматично намален метаболизъм двустранно в областта на striatum (n. caudatus и putamen).

Мутациите в POLR3A-гена водят до изява на три алелни заболявания с автосомно-рецесивен тип на унаследяване: ТАЦХ (тремор, атаксия и централна хипомиелинизация), 4X (хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм) и ЛО (левкодистрофия с олигодонтия). Клиничният фенотип се характеризира с прогресиращ панцереларен и квадрипирамиден синдром. В съответствие с тези данни са описаните при двамата болни нарушения на координацията (локомоторна и статична атаксия, малкомозъчна дизартрия), паркинсонов синдром (ригидна форма), сегментна дистония и пирамидни белези (двустранноположителен рефлекс на Babinski). Обсъждането на тези резултати подкрепя хипотезата за неописван досега в световната литература фенотип, различен от трите известни заболявания. Също така установените в този случай МРТ характеристики (атрофия на nucleus caudatus и putamen, променен сигнална интензитет) се различават от посочените при други болни данни за хипомиелинизация, левкоенцефалопатия и малкомозъчна атрофия. Описаните за първи път (18F)-FDG ПЕТ промени при болен с молекулярно-генетично потвърдена нова мутация в POLR3A-гена разкриват драматично намаления глюкозен метаболизъм в областта на базалните ганглии (n. caudatus и putamen), в съответствие с изобразените морфологични мозъчни увреждания. В заключение, съчетанието на структурните МРТ и (18F)-FDG ПЕТ образни изследвания позволява да се разкрият основните патогенетични механизми и клинични прояви на един широк и непълно изяснен фенотипен спектър на мутация, открита за първи път сред ромското население у нас (29).

## ГЛАВА V. Изводи

1. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване показва, че кохортата от болни с GNE миопатия е генетично хомогенна, причинена от една и съща мутация, но клинично хетерогенна с изразена клинична вариабилност на фенотипа.
2. Проучените етнодемографски данни разкриват, че всички болни с GNE миопатия принадлежат към ромския етнос от групата на ромите мюсулмани (хорахане-рома).
3. Хорейта на Хънтингтън е диагностицирана основно сред българския етнос, като не е установена сред ромите.
4. Епидемиологичното и молекулярно-генетично изследване разкрива, че болестта на Уилсон е установена сред трите етноса, като най-често откритата мутация е H1069Q в хомозиготно състояние.
5. Сравнителното молекулярно-генетично и клинично изследване установява значителна клинична хетерогенност по отношение на наследствените моторни и сетивни невропатии, като във Варненски регион са идентифицирани 10 различни форми.
6. Проучените етнодемографски данни разкриват, че трите от формите - НМСНЛ, НМСНР и ККЛДН са установени единствено сред ромския етнос.
7. Идентифицираните болни с интермедиерен тип Niemann-Pick тип В са от ромски произход.
8. Описаната за първи път нова клинична форма на конгенитална церебеларна атаксия разкрива ролята на мутацията на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1, в патогенезата на заболяването.
9. Сравнителните епидемиологични данни за Варненски регион показват сходно разпространение на наследствените неврологични заболявания в страната и разкриват близка с тази в чужбина честота.
10. Теренните проучвания са лесно приложим и надежден скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

## ГЛАВА VI. Приноси

1. За първи път у нас са събрани и анализирани епидемиологични данни за голяма група от болни с редки невромускулни, метаболитни и наследствени заболявания на ЦНС във Варненски регион.

2. За първи път у нас е проведено сравнително молекулярно-генетично и клинично изследване на болни с наследствени невромускулни (миопатии, полиневропатии, СМА), метаболитни (болест на Wilson и болест на Niemann- Pick) и наследствени заболявания на ЦНС (вродени атаксии) във Варненски регион.

3. Извършено е сравнително проучване на демографските и етническите различия в заболеваемостта от наследствени неврологични заболявания във Варненски регион.

4. Проучена е клиничната вариабилност в протичането на GNE миопатията, причинена от мутация p.I618T със засягане на киназния домейн на ензима.

5. За първи път в света е идентифицирана и описана нова форма на наследствена церебеларна атаксия причинена от мутация на гена GRM1, кодиращ метаботропния глутаматен рецептор 1 в 6 хромозома.

6. Събраните епидемиологични данни за Варненски регион са сравнени с разпространението на наследствените неврологични заболявания в страната и чужбина.

7. Потвърдена е клиничната приложимост и значимост на теренните проучвания като скринингов метод за ранно откриване на пациенти с наследствени неврологични заболявания в действителната клинична практика.

8. Събраните молекулярно-генетични и клинично-епидемиологични база данни позволяват да се създадат електронен регистър за болните с наследствени неврологични заболявания във Варненски регион

## Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Капрелян, А., **Грудкова, М.**, Бочев, П., и съавт. Приложение на (18) F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с болест на Хънтингтън. Известия на Съюза на учените, 2014, 19(1):31-35.
2. Търнев, И., Чамова, Т., Сарафов, С., Господинова, М., Синигерска, И., Киров, А., Гергелчева, В., Тодоров, Т., Капрелян, А., Ангелова, Л., **Грудкова, М.**, и съавт. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с редки генетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци, 2015, 6(1):17-22.
3. Чамова, Т., Гергелчева, В., Господинова, М., Краузе, С., Капрелян, А., Ангелова, Л., Михайлова, В., Бичев, Б., Чирак, С., Чандлер, Д., Цеков, Х., **Грудкова, М.**, и съавт. Вариабилност на клиничния фенотип при пациенти с GNE-миопатия, обусловена от хомозиготна мутация с ефект на родоначалника p.1618T. Българска Неврология, 2015, 3:193-198.
4. Gancheva, D., Kotzev, I., Kaprelyan, A., **Grudkova, M.**, et al. Clinical value of the Leipzig scoring system in the diagnosis of Wilson disease. Bulg Med, 2014, 2(4):8-13.

## Литература

1. Ганчева, Д. Особенности в клиничния подход при пациенти с болест на Wilson. Автореферат на дисертационен труд, Варна, 2014.
2. Капрелян, А., Бочев, П., Иванов, Б., Грудкова, М. Приложение на позитронната емисионна томография при болни с двигателни нарушения. MedPost, 2015, 8:10-14.
3. Капрелян, А., Грудкова, М., и съавт. Приложение на (18)F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с болест на Хънтингтън. Известия на Съюза на учените, 2014, 19(1):31-35.
4. Кастрева, К. Изработване на клинична база данни за фенотипизиране на наследствени неврологични заболявания. Автореферат на дисертационен труд, София, 2018.
5. Миланов, И., Търнев, И., Чамова, Т. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска Неврология, 2019, 20(2):2-35.
6. Търнев, И. Дескриптивно епидемиологично проучване на наследствените невромускулни заболявания в България. Двигателни нарушения, 2005, 2(2):26-31.
7. Търнев, И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невро-мускулни заболявания сред ромите в България. Дисертация за присъждане на научната степен "Доктор на медицинските науки", София, 2001.
8. Търнев, И., Варон, Р., Ангеличева, Д., и съавт. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия (ККЛДН) синдром при цигани - чист дефект на РНК полимераза II-медирана транскрипция. Българска Неврология, 2005, 5(3):142-147.
9. Търнев, И., Гергелчева-Близнакова, В. Наследствени моторно-сензорни невропатии. София, Пейчински, 2005, стр. 215.
10. Търнев, И., Ишпекова, Б., и съавт. Клинико-генетично проучване на херeditарната моторна и сензорна невропатия тип Лом/ ХМСНЛ/ в България. Българска Неврология, 2005, 5(3):148-150.
11. Търнев, И., Михайлова, В. Болест на Wilson. Болест на Niemann-Pick. София, Медик Арт, 2014.
12. Търнев, И., Роджърс, Т., Гергелчева, В., и съавт. Херeditарна моторна и сензорна невропатия тип Русе (ХМСНР)- клинични и генетични аспекти. Българска Неврология, 2005, 5, 3, 151-153.

13. Чамова, Т. Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания. Автореферат на дисертационен труд, Медицинска академия, София, 2012, стр. 68.
14. Abe, A., Hayasaka, K. The GARS gene is rarely mutated in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *J Hum Genet*, 2009, 54, 5, 310-312.
15. Acuna, M., Martinez, P., Moraga, C., et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p. (Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24, 2, 208-213.
16. Adams, D., European Network for, T.-F. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29 Suppl 1, S1-2.
17. Adams, D., Suhr, O.B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., et al. European Network for, T.-F. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29 Suppl 1, S14-26.
18. Adebola, A.A., Di Castri, T., He, C.Z., et al. Neurofilament light polypeptide gene N98S mutation in mice leads to neurofilament network abnormalities and a Charcot-Marie-Tooth Type 2E phenotype. *Hum Mol Genet*, 2015, 24, 8, 2163-2174.
19. Aghamahdi, F., Nirouei, M., Savad, S. Niemann-Pick type A disease with new mutation: a case report. *J Med Case Rep*, 2022, 16, 1, 288.
20. Agosta, F., Altomare, D., Festari, C., et al. Clinical utility of FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45, 9, 1546-1556.
21. Agrawal, M., Cho, W.C. Editorial: Molecular Diagnostics in the Detection of Neurodegenerative Disorders. *Front Mol Biosci*, 2017, 4, 10.
22. Ando, M., Higuchi, Y., Yuan, J.H., et al. Novel de novo POLR3B mutations responsible for demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9, 5, 747-755.
23. Argov, Z. GNE myopathy: a personal trip from bedside observation to therapeutic trials. *Acta Myol*, 2014, 33, 2, 107-110.
24. Argov, Z., Mitrani Rosenbaum, S. GNE Myopathy: Two Clusters with History and Several Founder Mutations. *J Neuromuscul Dis*, 2015, 2, s2, S73-S76.
25. Aronin, N., DiFiglia, M. Huntingtin-lowering strategies in Huntington's disease: antisense oligonucleotides, small RNAs, and gene editing. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1455-1461.

26. Attarian, S., Fatehi, F., Rajabally, Y.A., Pareyson, D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol*, 2020, 267, 8, 2198-2206.
27. Avila-Smirnow, D., Gueneau, L., Batonnet-Pichon, S., et al. Cardiac arrhythmia and late-onset muscle weakness caused by a myofibrillar myopathy with unusual histopathological features due to a novel missense mutation in FLNC. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172, 10, 594-606.
28. Aylward, E.H. Magnetic resonance imaging striatal volumes: a biomarker for clinical trials in Huntington's disease. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1429-1433.
29. Azmanov, D., Siira, S., Chamova, T., Kaprelyan, A., et al. Transcriptome-wide effects of a POLR3A gene mutation in patients with an unusual phenotype of striatal involvement. *Hum Mol Genet*, 2016, 25, 19, 4302-4314.
30. Bacino, C. (2019) Genomic disorders: An overview.
31. Bai, H., Li, D., Zheng, Y., Jiang, X. Case report: Biallelic variants in POLR3B gene lead to 4H leukodystrophy from the study of brother and sister. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101, 34, e30350.
32. Banchs, I., Casasnovas, C., Alberti, A., et al. Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009, 985415.
33. Baresic, A., Pericic Salihovic, M. Carrier rates of four single-gene disorders in Croatian Bayash Roma. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014, 18, 2, 83-87.
34. Barresi, S., Niceta, M., Alfieri, P., et al. Mutations in the IRBIT domain of ITPR1 are a frequent cause of autosomal dominant nonprogressive congenital ataxia. *Clin Genet*, 2017, 91, 1, 86-91.
35. Barreto, L.C., Oliveira, F.S., Nunes, P.S., et al. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 2016, 46, 3, 157-165.
36. Baudot, C., Esteve, C., Castro, C., et al. Two novel missense mutations in FGD4/FRABIN cause Charcot-Marie-Tooth type 4H (CMT4H). *J Peripher Nerv Syst*, 2012, 17, 2, 141-146.
37. Bellofatto, M., Bertini, A., Tramacere, I., et al. Anxiety and depression in Charcot-Marie-Tooth disease: data from the Italian CMT national registry. *J Neurol*, 2022, 1-8.
38. Ben Othmane, K., Rochelle, J.M., Ben Hamida, M., et al. Fine localization of the CMT4A locus using a PAC contig and haplotype analysis. *Neurogenetics*, 1998, 2, 1, 18-23.
39. Berciano, J., García, A., Gallardo, E., et al. Intermediate Charcot-Marie-Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. *J Neurol*, 2017, 264, 8, 1655-1677.
40. Berciano, J., Sevilla, T., Casasnovas, C., et al. Programa 3 del Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto de Salud, C., III



- [Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease]. *Neurologia*, 2012, 27, 3, 169-178.
41. Bertini, E., Zanni, G., Boltshauser, E. Nonprogressive congenital ataxias. *Handb Clin Neurol*, 2018, 155, 91-103.
  42. Bhattacharyya, K.B. The story of George Huntington and his disease. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19, 1, 25-28.
  43. Billington, E., Bernard, G., Gibson, W., Corenblum, B. Endocrine Aspects of 4H Leukodystrophy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*, 2015, 2015, 314594.
  44. Bird, T.D. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 4, in *GeneReviews (R)*, Pagon, R.A., et al., Editors. Seattle (WA), 1993.
  45. Bitter, R.M., Oh, S., Deng, Z., Rahman, S., Hite, R.K., Yuan, P. Structure of the Wilson disease copper transporter ATP7B. *Sci Adv*, 2022, 8, 9, eabl5508.
  46. Bouhouche, A., Regragui, W., Lamghari, H., et al. Clinical and genetic data of Huntington disease in Moroccan patients. *Afr Health Sci*, 2015, 15, 4, 1232-1238.
  47. Boutary, S., Echaniz-Laguna, A., Adams, D., et al. Treating PMP22 gene duplication-related Charcot-Marie-Tooth disease: the past, the present and the future. *Transl Res*, 2021, 227, 100-111.
  48. Braathen, G.J. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2012, 193, iv-22.
  49. Broccolini, A., Mirabella, M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852, 4, 644-650.
  50. Bruhn, H., Samuelsson, K., Schober, F.A., et al. Novel Mutation m.10372A>G in MT-ND3 Causing Sensorimotor Axonal Polyneuropathy. *Neurol Genet*, 2021, 7, 2, e566.
  51. Burger, N.B., Adriaanse, B.M., Vermeulen, R.J., Tan-Sindhunata, M.B., de Vries, J.I. Déjerine-Sottas syndrome: Prenatal and postnatal postural and motor assessment. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36, 3, 408-409.
  52. Calì, T., Lopreiato, R., Shimony, J., et al. A Novel Mutation in Isoform 3 of the Plasma Membrane Ca<sup>2+</sup> Pump Impairs Cellular Ca<sup>2+</sup> Homeostasis in a Patient with Cerebellar Ataxia and Laminin Subunit 1 $\alpha$  Mutations. *J Biol Chem*, 2015, 290, 26, 16132-16141.

53. Candayan, A., Çakar, A., Yunisova, G., et al. Genetic Survey of Autosomal Recessive Peripheral Neuropathy Cases Unravels High Genetic Heterogeneity in a Turkish Cohort. *Neurol Genet*, 2021, 7, 5, e621.
54. Candayan, A., Parman, Y., Battaloğlu, E. Clinical and Genetic Survey for Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Based on the Findings in Turkey, a Country with a High Rate of Consanguineous Marriages. *Balkan Med J*, 2022, 39, 1, 3-11.
55. Cantarero, L., Juárez-Escoto, E., Civera-Tregón, A., et al. Mitochondria-lysosome membrane contacts are defective in GDAP1-related Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet*, 2021, 29, 22, 3589-3605.
56. Carrillo, N., Malicdan, M.C., Huizing, M. GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 4, 900-914.
57. Celeste, F.V., Vilboux, T., Ciccone, C., et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat*, 2014, 35, 8, 915-926.
58. Chabanon, A., Seferian, A.M., Daron, A., et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*, 2018, 13, 7, e0201004.
59. Chamova, T., Guerguelcheva, V., Gospodinova, et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25, 9, 713-718.
60. Chamova, T., Zlatareva, D., Raycheva, M., Bichev, S., Kalaydjieva, L., Tournev, I. Cognitive Impairment and Brain Imaging Characteristics of Patients with Congenital Cataracts, Facial Dysmorphism, Neuropathy Syndrome. *Behav Neurol*, 2015, 2015, 639539.
61. Chandler, D., Angelicheva, D., Heather, L., et al. Hereditary motor and sensory neuropathy--Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10, 8, 584-591.
62. Chaouch, A., Brennan, K.M., Hudson, J., et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85, 12, 1359-1365.
63. Chelban, V., Wilson, M.P., Warman Chardon, J., et al. PDXK mutations cause polyneuropathy responsive to pyridoxal 5'-phosphate supplementation. *Ann Neurol*, 2019, 86, 2, 225-240.
64. Chen, J., Wu, J., Han, C., et al. A mutation in the filamin c gene causes myofibrillar myopathy with lower motor neuron syndrome: a case report. *BMC Neurol*, 2019, 19, 1, 198.

65. Chen, L., Lou, Z., Fang, Y., et al. Use of the bibliometric in rare diseases: taking Wilson disease personally. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17, 1, 297.
66. Chen, T.H., Wu, Y.Z., Tseng, Y.H. Early-Onset Infantile Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: A Timely Review. *Int J Mol Sci*, 2020, 21, 20.
67. Choi, Y.J., Hyun, Y.S., Nam, S.H., et al. Novel Compound Heterozygous Nonsense PRX Mutations in a Korean Dejerine-Sottas Neuropathy Family. *J Clin Neurol*, 2015, 11, 1, 92-96.
68. Coffey, A.J., Durkie, M., Hague, S., et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*, 2013, 136, Pt 5, 1476-1487.
69. Correia Rodrigues, C.,Oliveira Santos, M. An axonal Charcot-Marie-Tooth disease associated with a homozygous GDAP1 gene mutation in two siblings from Bangladesh: a less severe phenotype. *Acta Neurol Belg*, 2022, 122, 3, 841-842.
70. Cottenie, E., Kochanski, A., Jordanova, A., et al. Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot-Marie Tooth disease type 2. *Am J Hum Genet*, 2014, 95, 5, 590-601.
71. Dalvi, A. Wilson's disease: Neurological and psychiatric manifestations. *Disease-a-Month*, 2014, 60, 9, 460-464.
72. Dalvi, A.,Padmanaban, M. Wilson's disease: etiology, diagnosis, and treatment. *Dis Mon*, 2014, 60, 9, 450-459.
73. Daoud, H., Tetreault, M., Gibson, W., et al. Mutations in POLR3A and POLR3B are a major cause of hypomyelinating leukodystrophies with or without dental abnormalities and/or hypogonadotropic hypogonadism. *J Med Genet*, 2013, 50, 3, 194-197.
74. Diniz, G., Secil, Y., Ceylaner, S., et al. GNE Myopathy in Turkish Sisters with a Novel Homozygous Mutation. *Case Rep Neurol Med*, 2016, 2016, 8647645.
75. Andrew LaPelusa; Michael Kentris. *Muscular Dystrophy*. StatPearls, 2022.
76. Dong, H.L., Li, J.Q., Liu, G.L., Yu, H., Wu, Z.Y. Biallelic SORD pathogenic variants cause Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy. *NPJ Genom Med*, 2021, 6, 1, 1.
77. Dorak, M. *Genetic Epidemiology*, 2020 <http://www.dorak.info/epi/genetepi.html>.
78. Duan, D., Goemans, N., Takeda, S., Mercuri, E., Aartsma-Rus, A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7, 1, 13.
79. Dubourg, O., Azzedine, H., Yaou, R.B., et al. The G526R glycyl-tRNA synthetase gene mutation in distal hereditary motor neuropathy type V. *Neurology*, 2006, 66, 11, 1721-1726.

80. Dziezyc, K., Litwin, T., Chabik, G., Gramza, K., Czlonkowska, A. Families with Wilson's disease in subsequent generations: clinical and genetic analysis. *Mov Disord*, 2014, 29, 14, 1828-1832.
81. Eggermann, K., Gess, B., Häusler, M., Weis, J., Hahn, A., Kurth, I. Hereditary Neuropathies. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115, 6, 91-97.
82. Elbracht, M., Senderek, J., Schara, U., et al. Clinical and morphological variability of the E396K mutation in the neurofilament light chain gene in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Clin Neuropathol*, 2014, 33, 5, 335-343.
83. Erdős, M. [Niemann–Pick disease: own observations and new therapeutic options]. *Orv Hetil*, 2021, 162, 2, 74-80.
84. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012, 56, 3, 671-685.
85. Evangelista, T., Lornage, X., Carlier, P.G., et al. A Heterozygous Mutation in the Filamin C Gene Causes an Unusual Nemaline Myopathy With Ring Fibers. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, 79, 8, 908-914.
86. Evans, S.J., Douglas, I., Rawlins, M.D., et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84, 10, 1156-1160.
87. Fang, B.A., Kovacevic, Z., Park, K.C., et al. Molecular functions of the iron-regulated metastasis suppressor, NDRG1, and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845, 1, 1-19.
88. Fatehi, F., Salort-Campana, E., Le Troter, A., Bendahan, D., Attarian, S. Muscle MRI of facioscapulohumeral dystrophy (FSHD): A growing demand and a promising approach. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172, 10, 566-571.
89. Fazio, P., Paucar, M., Svenningsson, P., Varrone, A. Novel Imaging Biomarkers for Huntington's Disease and Other Hereditary Chorea. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18, 12, 85.
90. Fernandez-Lizarbe, S., Civera-Tregón, A., et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of axonal Charcot-Marie-Tooth disease caused by lack of GDAP1. *Exp Neurol*, 2019, 320, 113004.
91. Fichna, J.P., Maruszak, A., Żekanowski, C. Myofibrillar myopathy in the genomic context. *J Appl Genet*, 2018, 59, 4, 431-439.

92. Fisher, E.R., Hayden, M.R. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk. *Mov Disord*, 2014, 29, 1, 105-114.
93. Frasquet, M., Rojas-García, R., Argente-Escrig, et al. Distal hereditary motor neuropathies: Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Eur J Neurol*, 2021, 28, 4, 1334-1343.
94. Freeman, R., Gewandter, J.S., Faber, C.G., et al. Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTION diagnostic criteria. *Neurology*, 2020, 95, 22, 1005-1014.
95. Furst, D.O., Goldfarb, L.G., Kley, R. et al. Filamin C-related myopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*, 2013, 125, 1, 33-46.
96. Gabrikova, D., Mistrik, M., Bernasovska, J., et al. Founder mutations in NDRG1 and HK1 genes are common causes of inherited neuropathies among Roma/Gypsies in Slovakia. *J Appl Genet*, 2013, 54, 4, 455-460.
97. Gatica, L.V., Rosa, A.L. A complex interplay of genetic and epigenetic events leads to abnormal expression of the DUX4 gene in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26, 12, 844-852.
98. Gatto, E., Parisi, V., Persi, G., et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Huntington's Disease from Argentina. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18, 2, 166-169.
99. Genetics, A.C.o. ACOG committee opinion. Number 298, August 2004. Prenatal and preconceptional carrier screening for genetic diseases in individuals of Eastern European Jewish descent. *Obstet Gynecol*, 2004, 104, 2, 425-428.
100. Gentile, L., Taioli, F., Fabrizi, G.M., et al. Considerable post-partum worsening in a patient with CMT2E. *Neurol Sci*, 2013, 34, 10, 1813-1814.
101. Gess, B., Schirmacher, A., Boentert, M., Young, P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23, 8, 647-651.
102. Gilroy, R., Shah, R., Piper, M. *Wilson Disease*. Medscape, 2016.
103. Gondim, F., et al. Charcot-Marie-Tooth disease neuropathies: An introduction. Medscape, 2019.
104. González-Sánchez, P., Satrustegui, J., Palau, F., Del Arco, A. Calcium Deregulation and Mitochondrial Bioenergetics in GDAP1-Related CMT Disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 2.
105. Goselink, R.J.M., Voermans, N.C., Okkersen, K., et al. Early onset facioscapulohumeral dystrophy - a systematic review using individual patient data. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27, 12, 1077-1083.

106. Greco, A., Goossens, R., van Engelen, B., van der Maarel, S.M. Consequences of epigenetic derepression in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Clin Genet*, 2020, 97, 6, 799-814.
107. Griffin, L.B., Sakaguchi, R., McGuigan, D., et al. Impaired function is a common feature of neuropathy-associated glycyl-tRNA synthetase mutations. *Hum Mutat*, 2014, 35, 11, 1363-1371.
108. Guerguelcheva, V., Azmanov, D.N., Angelicheva, D., et al. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Hum Genet*, 2012, 91, 3, 553-564.
109. Guerguelcheva, V., Peeters, K., Baets, J., et al. Distal myopathy with upper limb predominance caused by filamin C haploinsufficiency. *Neurology*, 2011, 77, 24, 2105-2114.
110. Guerguelcheva, V., Tournev, I., Bojinova, V., et al. Early clinical and electrophysiologic features of the two most common autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease in the Roma (Gypsies). *J Child Neurol*, 2006, 21, 1, 20-25.
111. Gul, B., Firasat, S., Tehreem, R., Shan, T., Afshan, K. Analysis of Wilson disease mutations in copper binding domain of ATP7B gene. *PLoS One*, 2022, 17, 6, e0269833.
112. Gusella, J.F., MacDonald, M.E., Lee, J.M. Genetic modifiers of Huntington's disease. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1359-1365.
113. Gutierrez, M., Thiffault, I., Guerrero, K., et al. Large exonic deletions in POLR3B gene cause POLR3-related leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10, 69.
114. Hamel, J., Tawil, R. Case Studies on the Genetic and Clinical Diagnosis of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Neurol Clin*, 2020, 38, 3, 529-540.
115. Hamel, J., Tawil, R. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Update on Pathogenesis and Future Treatments. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 4, 863-871.
116. Han, X., Han, J., Wang, N., et al. Identification of Auxiliary Biomarkers and Description of the Immune Microenvironmental Characteristics in Duchenne Muscular Dystrophy by Bioinformatical Analysis and Experiment. *Front Neurosci*, 2022, 16, 891670.
117. Hantke, J., Rogers, T., French, L., et al. Refined mapping of the HMSNR critical gene region--construction of a high-density integrated genetic and physical map. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13, 9, 729-736.
118. Hauerslev, S., Ørngreen, M.C., Hertz, J.M., Vissing, J., Krag, T.O. Muscle regeneration and inflammation in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128, 3, 194-201.

119. Hawton, A., Green, C., Goodwin, E., Harrower, T. Health state utility values (QALY weights) for Huntington's disease: an analysis of data from the European Huntington's Disease Network (EHDN). *Eur J Health Econ*, 2019, 20, 9, 1335-1347.
120. He, W., Bai, G., Zhou, H., et al. CMT2D neuropathy is linked to the neomorphic binding activity of glycyl-tRNA synthetase. *Nature*, 2015, 526, 7575, 710-714.
121. Hellem, M.N.N., Vinther-Jensen, T., Anderberg, L., et al. Hybrid 2-[18F] FDG PET/MRI in premanifest Huntington's disease gene-expansion carriers: The significance of partial volume correction. *PLoS One*, 2021, 16, 6, e0252683.
122. Hightower, R.M., Alexander, M.S. Genetic modifiers of Duchenne and facioscapulohumeral muscular dystrophies. *Muscle Nerve*, 2018, 57, 1, 6-15.
123. Hobbelink, S.M.R., Brockley, C.R., Kennedy, R.A., et al. Dejerine-Sottas disease in childhood-Genetic and sonographic heterogeneity. *Brain Behav*, 2018, 8, 4, e00919.
124. Horga, A., Laurà, M., Jaunmuktane, Z., et al. Genetic and clinical characteristics of NEFL-related Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88, 7, 575-585.
125. Howcroft, D.W.J., Kumar, S., Makwana, N. Charcot Marie Tooth Disease. *Orthopaedics and Trauma*, 23, 4, 274-277.
126. Hu, J., Maegawa, G.H.B., Zhan, X., et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease Types A/B. *Hum Mutat*, 2021, 42, 5, 614-625.
127. Huizing, M., Carrillo-Carrasco, N., Malicdan, M.C., et al. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24, 5, 387-389.
128. Hunter, M., Angelicheva, D., Tournev, I., et al. NDRG1 interacts with APO A-I and A-II and is a functional candidate for the HDL-C QTL on 8q24. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332, 4, 982-992.
129. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord*, 1996, 11, 2, 136-142.
130. Hussain, R., Zubair, H., Pursell, S., Shahab, M. Neurodegenerative Diseases: Regenerative Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Brain Sci*, 2018, 8, (9): 177.
131. Iyadurai, S., Kissel, J.T. Bringing smiles to faces: Evidence-based guidelines for facioscapulohumeral dystrophy. *Muscle Nerve*, 2015, 52, 2, 161-162.
132. Jani-Acsadi, A., Ounpuu, S., Pierz, K., Acsadi, G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62, 3, 767-786.

133. Janssens, J., Philtjens, S., Kleinberger, G., et al. Investigating the role of filamin C in Belgian patients with frontotemporal dementia linked to GRN deficiency in FTLN-TDP brains. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3, 68.
134. Jerath, N.U., Shy, M.E. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852, 4, 667-678.
135. Jiang, L.T., Chen, Y.H., Huang, J.H., Tong, W.F., Jin, L.J., Li, L.X. Aberrant Neuregulin 1/ErbB Signaling in Charcot-Marie-Tooth Type 4D Disease. *Mol Cell Biol*, 2022, 42, 7, e0055921.
136. Jordanova, A., De Jonghe, P., Boerkoel, C.F., et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*, 2003, 126, (3): 590-597.
137. Jordanova, A., Thomas, F.P., Guergueltcheva, V., et al. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet*, 2003, 73, 6, 1423-1430.
138. Kabzinska, D., Kotruchow, K., Cegielska, J., et al. A severe recessive and a mild dominant form of Charcot-Marie-Tooth disease associated with a newly identified Glu222Lys GDAP1 gene mutation. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61, 4, 739-744.
139. Kalaydjieva, L., Chamova, T. Congenital Cataracts, Facial Dysmorphism, and Neuropathy, in *GeneReviews (R)*, Pagon, R.A., et al., Editors. Seattle (WA), 1993.
140. Kalaydjieva, L., Hallmayer, J., Chandler, D., et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet*, 1996, 14, 2, 214-217.
141. Kanwal, S., Choi, Y.J., Lim, S.O., et al. Novel homozygous mutations in Pakistani families with Charcot-Marie-Tooth disease. *BMC Med Genomics*, 2021, 14, (1): 174.
142. Kashiki, H., Li, H., Miyamoto, S., Ueno, H., et al. POLR1C variants dysregulate splicing and cause hypomyelinating leukodystrophy. *Neurol Genet*, 2020, 6, (6), e524.
143. Kawakami, N., Komatsu, K., Yamashita, H., et al. [A novel mutation in glycyl-tRNA synthetase caused Charcot-Marie-Tooth disease type 2D with facial and respiratory muscle involvement]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014, 54, 11, 911-915.
144. Kazamel, M., Boes, C.J. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol*, 2015, 262, 4, 801-805.
145. Kedlaya, D. Charcot-Marie-Tooth Disease. *Medscape*, 2021



146. Khademian, H., Mehravar, E., Urtizbera, J., et al. Prevalence of GNE p.M712T and hereditary inclusion body myopathy (HIBM) in Sangesar population of Northern Iran. *Clin Genet*, 2013, 84, 6, 589-592.
147. Khoury, M., Beaty, T., Cohen, B. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
148. Kim, D.K., Kang, S.H., Seo, K.M. Diffuse cerebellar hypometabolism in 18FDG PET-CT in two long-term followed patients with diagnosis of nonprogressive congenital ataxia. *Neurol India*, 2018, 66, 2, 534-536.
149. Kim, H.S., Kim, H.J., Nam, S.H., et al. Clinical and Neuroimaging Features in Charcot-Marie-Tooth Patients with GDAP1 Mutations. *J Clin Neurol*, 2021, 17, 1, 52-62.
150. Kim, H.S., Lee, J.H., Yoon, Y.C., et al. Intraepineurial fat quantification and cross-sectional area analysis of the sciatic nerve using MRI in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Sci Rep*, 2021, 11, 1, 21535.
151. King, R.H., Tournev, I., Colomer, J., Merlini, L., Kalaydjieva, L., Thomas, P.K. Ultrastructural changes in peripheral nerve in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1999, 25, 4, 306-312.
152. Klein, C.J. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26, 5, 1224-1256.
153. Kley, R.A., Leber, Y., Schrank, B., et al. FLNC-Associated Myofibrillar Myopathy: New Clinical, Functional, and Proteomic Data. *Neurol Genet*, 2021, 7, 3, e590.
154. Kley, R.A., van der Ven, P.F., Olive, M., et al. Impairment of protein degradation in myofibrillar myopathy caused by FLNC/filamin C mutations. *Autophagy*, 2013, 9, 3, 422-423.
155. Kolb, S.J., Kissel, J.T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*, 2015, 33, 4, 831-846.
156. Kurihara, S., Adachi, Y., Wada, K., Awaki, E., Harada, H., Nakashima, K. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology*, 2002, 21, 5, 246-250.
157. La Piana, R., Cayami, F.K., Tran, L.T., et al. Diffuse hypomyelination is not obligate for POLR3-related disorders. *Neurology*, 2016, 86, 17, 1622-1626.
158. Laing, N.G. Genetics of neuromuscular disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2012, 49, 2, 33-48.
159. Lancaster, E., Li, J., Hanania, T., Liem, R., et al. Myelinated axons fail to develop properly in a genetically authentic mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Exp Neurol*, 2018, 308, 13-25.

160. Lassuthova, P., Siskova, D., Haberlova, J., et al. Congenital cataract, facial dysmorphism and demyelinating neuropathy (CCFDN) in 10 Czech Gypsy children--frequent and underestimated cause of disability among Czech Gypsies. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 46.
161. Lata, E., Choquet, K., Saggiocco, F., et al. RNA Polymerase III Subunit Mutations in Genetic Diseases. *Front Mol Biosci*, 2021, 8, 696438.
162. Lek, A., Zhang, Y., Woodman, K.G., et al. Applying genome-wide CRISPR-Cas9 screens for therapeutic discovery in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Sci Transl Med*, 2020, 12, 536.
163. Lemmers, R., van der Vliet, P.J., Granado, D.S.L., et al. High-resolution breakpoint junction mapping of proximally extended D4Z4 deletions in FSHD1 reveals evidence for a founder effect. *Hum Mol Genet*, 2022, 31, 5, 748-760.
164. Li, J.T., Dong, S.Q., Zhu, D.Q., et al. Expanding the Phenotypic and Genetic Spectrum of Neuromuscular Diseases Caused by DYNC1H1 Mutations. *Front Neurol*, 2022, 13, 943324.
165. Liao, Y.C., Liu, Y.T., Tsai, P.C., et al. Two Novel De Novo GARS Mutations Cause Early-Onset Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease. *PLoS One*, 2015, 10, 8, e0133423.
166. Lipiński, P., Kuchar, L., Zakharova, E.Y., et al. A. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14, 1, 55.
167. Liu, H., Zhang, C., Xu, J., et al. Huntingtin silencing delays onset and slows progression of Huntington's disease: a biomarker study. *Brain*, 2021, 144, 10, 3101-3113.
168. Liu, J., Guo, Z.N., Yan, X.L., Yang, Y., Huang, S. Brain Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies in Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13, 755392.
169. Lu-Nguyen, N., Dickson, G., Malerba, A., Popplewell, L. Long-Term Systemic Treatment of a Mouse Model Displaying Chronic FSHD-like Pathology with Antisense Therapeutics That Inhibit DUX4 Expression. *Biomedicines*, 2022, 10, 7.
170. Luigetti, M., Taroni, F., Milani, M., et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci*, 2014, 345, 1-2, 271-273.
171. Luo, Y.B., Peng, Y., Lu, Y., et al. Expanding the Clinico-Genetic Spectrum of Myofibrillar Myopathy: Experience From a Chinese Neuromuscular Center. *Front Neurol*, 2020, 11, 1014.

172. Mah, J.K., Korngut, L., Fiest, K.M., et al. Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43, 1, 163-177.
173. Mariot, V., Dumonceaux, J. Gene Editing to Tackle Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Front Genome Ed*, 2022, 4, 937879.
174. Markovitz, R., Ghosh, R., Lotze, T., Potocki, L. GARS1-Associated Axonal Neuropathy, in *GeneReviews* in: Adam, M.P., et al., Editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright © 2022, University of Washington, Seattle.
175. Markworth, R., Bähr, M., Burk, K. Held Up in Traffic-Defects in the Trafficking Machinery in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14, 695294.
176. Martin, A.M., Maradei, S.J., Velasco, H.M. Charcot Marie Tooth disease (CMT4A) due to GDAP1 mutation: report of a Colombian family. *Colomb Med (Cali)*, 2015, 46, 4, 194-198.
177. MasterGEMS. Master of Science in Genetic Epidemiology (GEMS). 2020. <https://biostatistics.wustl.edu/education/master-of-science-in-genetic-epidemiology-gems/>.
178. McCluskey, G., Donaghy, C., Morrison, K.E., et al. The Role of Sphingomyelin and Ceramide in Motor Neuron Diseases. *J Pers Med*, 2022, 12, 9.
179. McCray, B.A., Scherer, S.S. Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease: from Common Pathogenic Mechanisms to Emerging Treatment Opportunities. *Neurotherapeutics*, 2021, 18, 4, 2269-2285.
180. McGovern, M.M., Lippa, N., Bagiella, E., et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*, 2013, 15, 8, 618-623.
181. Mercier, S., Toutain, A., Toussaint, A., et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21, 8, 855-863.
182. Merheb, E., Cui, M.H., DuBois, J.C., et al. Defective myelination in an RNA polymerase III mutant leukodystrophic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118, 40.
183. Miao, L., Teng, J., Lin, J., Liao, X., Chen, J. 14-3-3 proteins interact with neurofilament protein-L and regulate dynamic assembly of neurofilaments. *J Cell Sci*, 2013, 126, Pt 2, 427-436.
184. Mihaylova, V., Todorov, T., Jeleu, H., et al. Wilson's disease in two consecutive generations in a Bulgarian Roma family. *J Neurol*, 2007, 254, 10, 1462-1463.
185. Mihaylova, V., Todorov, T., Jeleu, H., et al. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. *Neurologist*, 2012, 18, 4, 184-189.

186. Morena, J., Gupta, A., Hoyle, J.C. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 14.
187. Morgan-Jones, P., Jones, A., Busse, M., et al. Monitoring and Managing Lifestyle Behaviors Using Wearable Activity Trackers: Mixed Methods Study of Views From the Huntington Disease Community. *JMIR Form Res*, 2022, 6, 6, e36870.
188. Mori-Yoshimura, M., Hayashi, Y.K., Yonemoto, et al. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 150.
189. Mori-Yoshimura, M., Oya, Y., Yajima, H., et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24, 5, 380-386.
190. Moss, K.R., Bopp, T.S., Johnson, A.E., Höke, A. New evidence for secondary axonal degeneration in demyelinating neuropathies. *Neurosci Lett*, 2021, 744, 135595.
191. Murphy, S.M., Laura, M., Fawcett, K., et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83, 7, 706-710.
192. Nakamura, H., Kimura, E., Mori-Yoshimura, et al. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8, 60.
193. Nalini, A., Gayathri, N., Nishino, I., Hayashi, Y.K. GNE myopathy in India. *Neurol India*, 2013, 61, 4, 371-374.
194. Naseer, M.I., Abdulkareem, A.A., Pushparaj, P.N., Saharti, S., Muthaffar, O.Y. Next-Generation Sequencing Reveals Novel Homozygous Missense Variant c.934T > C in POLR1C Gene Causing Leukodystrophy and Hypomyelinating Disease. *Front Pediatr*, 2022, 10, 862722.
195. Nguyen-Le, T.H., Do, M.D., et al. Genotype-phenotype characteristics of Vietnamese patients diagnosed with Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain Behav*, 2022, 12, 9, e2744.
196. Nicita, F., Nardella, M., Bellacchio, E., et al. Heterozygous missense variants of SPTBN2 are a frequent cause of congenital cerebellar ataxia. *Clin Genet*, 2019, 96, 2, 169-175.
197. Nicolau, S., Waldrop, M.A., Connolly, A.M., Mendell, J.R. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol*, 2021, 37, 100878.
198. Niemann, A., Huber, N., Wagner, et al. The Gdap1 knockout mouse mechanistically links redox control to Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*, 2014, 137, Pt 3, 668-682.
199. Nishino, I., Carrillo-Carrasco, N., Argov, Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86, 4, 385-392.

200. Nopoulos, P.C. Huntington disease: a single-gene degenerative disorder of the striatum. *Dialogues Clin Neurosci*, 2016, 18, 1, 91-98.
201. Norwood, F.L., Harling, C., Chinnery, et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*, 2009, 132, Pt 11, 3175-3186.
202. Nurputra, D.K., Lai, P.S., Harahap, N.I., et al. Spinal muscular atrophy: from gene discovery to clinical trials. *Ann Hum Genet*, 2013, 77, 5, 435-463.
203. O, Sinanović. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip*, 2012, XX, 3-4, 30-38.
204. Oliver, P.L., Davies, K.E. New insights into behaviour using mouse ENU mutagenesis. *Hum Mol Genet*, 2012, 21, R1, R72-81.
205. Ordieres-Ortega, L., Galeano-Valle, F., Mallén-Pérez, M., et al. Niemann-Pick disease type-B: a unique case report with compound heterozygosity and complicated lipid management. *BMC Med Genet*, 2020, 21, 1, 94.
206. Pakhrin, P.S., Xie, Y., Hu, Z., et al. Genotype-phenotype correlation and frequency of distribution in a cohort of Chinese Charcot-Marie-Tooth patients associated with GDAP1 mutations. *J Neurol*, 2018, 265, 3, 637-646.
207. Papoutsis, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S.J., Stout, J.C. The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Mov Disord*, 2014, 29, 5, 673-683.
208. Park, S., Park, J.H., Kang, U.B., et al. Nogo-A regulates myogenesis via interacting with Filamin-C. *Cell Death Discov*, 2021, 7, 1, 1.
209. Parsons, T. (2013) Charcot-Marie-Tooth and Other Hereditary Motor and Sensory Neuropathies.
210. Petracca, M., Di Tella, S., Solito, M., et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Huntington's disease in a large European cohort. *Eur J Neurol*, 2022, 29, 7, 1940-1951.
211. Pietiainen, V., Vassilev, B., Blom, T., et al. NDRG1 functions in LDL receptor trafficking by regulating endosomal recycling and degradation. *J Cell Sci*, 2013, 126, Pt 17, 3961-3971.
212. Pipis, M., Rossor, A.M., Laura, M., Reilly, M.M. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15, 11, 644-656.
213. Pircs, K., Drouin-Ouellet, J., Horváth, V., et al. Distinct subcellular autophagy impairments in induced neurons from patients with Huntington's disease. *Brain*, 2022, 145, 9, 3035-3057.

214. Pisciotta, C., Bai, Y., Brennan, K.M., Wu, X., et al. Reduced neurofilament expression in cutaneous nerve fibers of patients with CMT2E. *Neurology*, 2015, 85, 3, 228-234.
215. Piscoquito, G., Magri, S., Saveri, P., et al. A novel NDRG1 mutation in a non-Romani patient with CMT4D/HMSN-Lom. *J Peripher Nerv Syst*, 2017, 22, 1, 47-50.
216. Pravinbabu, P., Holla, V.V., Phulpagar, P., et al. A splice altering variant in NDRG1 gene causes Charcot-Marie-Tooth disease, type 4D. *Neurol Sci*, 2022, 43, 7, 4463-4472.
217. Preston, M.K., Tawil, R., Wang, L.H. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. In: *GeneReviews* (®), Adam, M.P., et al., Editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright © 2022, University of Washington, Seattle.
218. Prior, T.W., Leach, M.E., Finanger, E. Spinal Muscular Atrophy. In: *GeneReviews* (®), Adam, M.P., et al., Editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Copyright © 2022, University of Washington, Seattle.
219. Protasova, M.S., Grigorenko, A.P., Tyazhelova, T.V., et al. Whole-genome sequencing identifies a novel ABCB7 gene mutation for X-linked congenital cerebellar ataxia in a large family of Mongolian ancestry. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24, 4, 550-555.
220. Qureshi, K., Abdulmajeed, Z.G., Saleem, S., Tariq, J., Iqbal, M. Niemann-Pick Disease Type A: A Rare Disease With a Fatal Outcome. *Cureus*, 2022, 14, 2, e21955.
221. Ramos, E., Conde, J.G., Berrios, R.A., et al. Prevalence and Genetic Profile of Duchene and Becker Muscular Dystrophy in Puerto Rico. *J Neuromuscul Dis*, 2016, 3, 2, 261-266.
222. Rani, A.Q., Sasongko, T.H., Sulong, S., et al. Mutation spectrum of dystrophin gene in malaysian patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Neurogenet*, 2013, 27, 1-2, 11-15.
223. Rawlins, M.D., Wexler, N.S., et al. The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*, 2016, 46, 2, 144-153.
224. Reilmann, R., Leavitt, B.R., Ross, C.A. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1335-1341.
225. Reilmann, R., Leavitt, B.R., Ross, C.A. Huntington's disease: a field on the move. Introduction. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1333-1334.
226. Revilla, F. Huntington Disease. *Medscape*, 2015
227. Ricard, E., Mathis, S., Magdelaine, C., Delisle, M.B., Magy, L., Funalot, B., Vallat, J.M. CMT4D (NDRG1 mutation): genotype-phenotype correlations. *J Peripher Nerv Syst*, 2013, 18, 3, 261-265.

228. Ricci, G., Bello, L., Torri, F., Schirinzi, E., Pegoraro, E., Siciliano, G. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Sci*, 2022, 1-9.
229. Ro, L.S., Lee-Chen, G.J., Wu, Y.R., Lee, M., Hsu, P.Y., Chen, C.M. Phenotypic variability in a Chinese family with rimmed vacuolar distal myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76, 5, 752-755.
230. Rodriguez-Castro, K.I., Hevia-Urrutia, F.J., Sturniolo, G.C. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol*, 2015, 7, 29, 2859-2870.
231. Romitti, P., Zhu, Y., Puzhankara, S., James, K.A., et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*, 2015, 135, 3, 513-521.
232. Ross, C.A., Pantelyat, A., Kogan, J., Brandt, J. Determinants of functional disability in Huntington's disease: role of cognitive and motor dysfunction. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1351-1358.
233. Ruggiero, L., Mele, F., Manganelli, F., et al. Phenotypic Variability Among Patients With D4Z4 Reduced Allele Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *JAMA Netw Open*, 2020, 3, 5, e204040.
234. Ruparelia, A.A., Oorschot, V., Ramm, G., Bryson-Richardson, R.J. FLNC myofibrillar myopathy results from impaired autophagy and protein insufficiency. *Hum Mol Genet*, 2016, 25, 11, 2131-2142.
235. Saad, N.Y., Al-Kharsan, M., Garwick-Coppens, S.E., et al. Human miRNA miR-675 inhibits DUX4 expression and may be exploited as a potential treatment for Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Commun*, 2021, 12, 1, 7128.
236. Sacconi, S., Lemmers, R.J., Balog, J., et al. The FSHD2 gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1. *Am J Hum Genet*, 2013, 93, 4, 744-751.
237. Šafka Brožková, D., Haberlová, J., Mazanec, R., Laštůvková, J., Seeman, P. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet*, 2016, 90, 2, 161-165.
238. Šafka Brožková, D., Paulasová Schwabová, J., et al. HMSN Lom in 12 Czech patients, with one unusual case due to uniparental isodisomy of chromosome 8. *J Hum Genet*, 2017, 62, 3, 431-435.
239. Sahin-Calapoglu, N., Soyoz, M., Tan, M., Calapoglu, M., Ozcelik, N. Novel human pathological mutations. Gene symbol: GDAP1. Disease: Charcot-Marie-Tooth disease 4A. *Hum Genet*, 2009, 125, 3, 342.

240. Sampaio, C., Borowsky, B., Reilmann, R. Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches. *Mov Disord*, 2014, 29, 11, 1419-1428.
241. Savarese, M., Sarparanta, J., Vihola, A., Jonson, P.H., Johari, M., Rusanen, S., Hackman, P., Udd, B. Panorama of the distal myopathies. *Acta Myol*, 2020, 39, 4, 245-265.
242. Scarpini, G., Valentino, M.L., Giannotta, M., et al. BAG3-related myofibrillar myopathy: a further observation with cardiomyopathy at onset in pediatric age. *Acta Myol*, 2021, 40, 4, 177-183.
243. Schätzl, T., Kaiser, L., Deigner, H.P. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: genetics, gene activation and downstream signalling with regard to recent therapeutic approaches: an update. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16, 1, 129.
244. Schiavon, C.R., Shadel, G.S., Manor, U. Impaired Mitochondrial Mobility in Charcot-Marie-Tooth Disease. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9, 624823.
245. Schonkeren, S.L., Massen, M., van der Horst, R., Koch, A., Vaes, N., Melotte, V. Nervous NDRGs: the N-myc downstream-regulated gene family in the central and peripheral nervous system. *Neurogenetics*, 2019, 20, 4, 173-186.
246. Schuchman, E.H., Desnick, R.J. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*, 2017, 120, 1-2, 27-33.
247. Schwartzlow, C., Kazamel, M. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19, 8, 52.
248. Selcen, D., Engel, A.G. Myofibrillar Myopathy. In: *GeneReviews (R)*, Pagon, R.A., et al., Editors. Seattle (WA), 2000.
249. Setlere, S., Jurcenko, M., Gailite, L., Rots, D., Kenina, V. Alanyl-tRNA Synthetase 1 Gene Variants in Hereditary Neuropathy: Genotype and Phenotype Overview. *Neurol Genet*, 2022, 8, 5, e200019.
250. Sevilla, T., Martinez-Rubio, D., Marquez, C., Paradas, C., et al. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet*, 2013, 83, 6, 565-570.
251. Shagina, O.A., Dadali, E.L., Fedotov, V.P., Tiburkova, T.B., Poliakov, A.V. [Hereditary motor and sensory neuropathy type 4A]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2010, 110, 5 Pt 1, 13-16.



252. Shin, H., Kim, M.H., Lee, S.J., et al. Decreased Metabolism in the Cerebral Cortex in Early-Stage Huntington's Disease: A Possible Biomarker of Disease Progression? *J Clin Neurol*, 2013, 9, 1, 21-25.
253. Simonaro, C.M., Park, J.H., et al. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet*, 2006, 78, 5, 865-870.
254. Skre, H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*, 1974, 6, 2, 98-118.
255. Sousa Martins, R., Rocha, S., Guimas, A., Ribeiro, R. Niemann-Pick Type B: A Rare Cause of Interstitial Lung Disease. *Cureus*, 2022, 14, 1, e21230.
256. Soylyu-Kucharz, R., Khoshnan, A., Petersén, Å. IKK $\beta$  signaling mediates metabolic changes in the hypothalamus of a Huntington disease mouse model. *iScience*, 2022, 25, 2, 103771.
257. St-Cyr, S., Child, D.D., Giaime, E., et al. Huntington's disease phenotypes are improved via mTORC1 modulation by small molecule therapy. *PLoS One*, 2022, 17, 8, e0273710.
258. Stence, A.A., Thomason, J.G., Pruessner, J.A., et al. Validation of Optical Genome Mapping for the Molecular Diagnosis of Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Mol Diagn*, 2021, 23, 11, 1506-1514.
259. Stoker, T.B., Mason, S.L., Greenland, J.C., et al. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*, 2022, 22, 1, 32-41.
260. Stone, E.J., Uchida, A., Brown, A. Charcot-Marie-Tooth disease Type 2E/1F mutant neurofilament proteins assemble into neurofilaments. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2019, 76, 7-8, 423-439.
261. Sutinen, A., Nguyen, G.T.T., Raasakka, A., et al. Structural insights into Charcot-Marie-Tooth disease-linked mutations in human GDAP1. *FEBS Open Bio*, 2022, 12, 7, 1306-1324.
262. Takanashi, J., Osaka, H., Saito, H., Sasaki, M., et al. Different patterns of cerebellar abnormality and hypomyelination between POLR3A and POLR3B mutations. *Brain Dev*, 2014, 36, 3, 259-263.
263. Tasca, G., Odgerel, Z., Monforte, M., Aurino, S., et al. Novel FLNC mutation in a patient with myofibrillar myopathy in combination with late-onset cerebellar ataxia. *Muscle Nerve*, 2012, 46, 2, 275-282.
264. Tawil, R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol*, 2018, 148, 541-548.
265. Theadom, A., Rodrigues, M., Roxburgh, R., et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 2014, 43, 3-4, 259-268.

266. Thomas, P.K., Kalaydjieva, L., Youl, B., et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol*, 2001, 50, 4, 452-457.
267. Timmerman, V., Strickland, A.V., Zuchner, S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the Frame of the Human Genome Project Success. *Genes (Basel)*, 2014, 5, 1, 13-32.
268. Todorov, T., Savov, A., Jelev, H., et al. Spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) in the Bulgarian population. *Clin Genet*, 2005, 68, 5, 474-476.
269. Todorov, T., Savov, A., Mihaylova, V., et al. Ethnic specific background of mutations in Bulgarian patients with Wilson disease. *Genet Couns*, 2007, 18, 4, 445-450.
270. Topaloglu, H. Epidemiology of muscular dystrophies in the Mediterranean area. *Acta Myol*, 2013, 32, 3, 138-141.
271. Tournev, I., Kalaydjieva, L., Youl, B., et al. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome, a novel complex genetic disease in Balkan Gypsies: clinical and electrophysiological observations. *Ann Neurol*, 1999, 45, 6, 742-750.
272. Tournev, I., King, R.H., Workman, J., et al. Peripheral nerve abnormalities in the congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome. *Acta Neuropathol*, 1999, 98, 2, 165-170.
273. Travaglini, L., Nardella, M., Bellacchio, E., et al. Missense mutations of CACNA1A are a frequent cause of autosomal dominant nonprogressive congenital ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21, 3, 450-456.
274. Tzifi, F., Pons, R., Athanassaki, C., Poulou, M., Kanavakis, E. Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy syndrome. *Pediatr Neurol*, 2011, 45, 3, 206-208.
275. Urtizbera, J.A., Behin, A. [GNE myopathy]. *Med Sci (Paris)*, 2015, 31 Spec No 3, 20-27.
276. Valence, S., Cochet, E., Rougeot, C., et al. Exome sequencing in congenital ataxia identifies two new candidate genes and highlights a pathophysiological link between some congenital ataxias and early infantile epileptic encephalopathies. *Genet Med*, 2019, 21, 3, 553-563.
277. van den Bogaart, F.J., Claeys, K.G., et al. Widening the spectrum of filamin-C myopathy: Predominantly proximal myopathy due to the p.A193T mutation in the actin-binding domain of FLNC. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27, 1, 73-77.
278. van Paassen, B.W., van der Kooi, A.J., et al. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 38.

279. Varon, R., Gooding, R., Steglich, C., et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet*, 2003, 35, 2, 185-189.
280. Vazquez-Mojena, Y., Laguna-Salvia, L., Laffita-Mesa, J.M., et al. Genetic features of Huntington disease in Cuban population: implications for phenotype, epidemiology and predictive testing. *J Neurol Sci*, 2013, 335, 1-2, 101-104.
281. Velardo, D., D'Angelo, M.G., Citterio, A., et al. Case Reports: Novel Missense Variants in the Filamin C Actin Binding Domain Cause Variable Phenotypes. *Front Neurol*, 2022, 13, 930039.
282. Verberne, E.A., Dalen Meurs, L., Wolf, N.I., van Haelst, M.M. 4H leukodystrophy caused by a homozygous POLR3B mutation: Further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 2020, 182, 7, 1776-1779.
283. Vicente, E., Ruiz de Sabando, A., et al. Validation of diagnostic codes and epidemiologic trends of Huntington disease: a population-based study in Navarre, Spain. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16, 1, 77.
284. Villalón, E., Dale, J.M., Jones, M., Shen, H., Garcia, M.L. Exacerbation of Charcot-Marie-Tooth type 2E neuropathy following traumatic nerve injury. *Brain Res*, 2015, 1627, 143-153.
285. Villalón, E., Jones, M.R., Sibigtroth, C., et al. Muscle spindle alterations precede onset of sensorimotor deficits in Charcot-Marie-Tooth type 2E. *Genes Brain Behav*, 2017, 16, 2, 260-270.
286. Vorgerd, M., van der Ven, P.F., Bruchertseifer, V., et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet*, 2005, 77, 2, 297-304.
287. Vuong-Brender, T.T., Flynn, S., Vallis, Y., de Bono, M. Neuronal calmodulin levels are controlled by CAMTA transcription factors. *Elife*, 2021, 10.
288. Wagner, K.R., Fleckenstein, J.L., Amato, A.A., et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 2008, 63, 5, 561-571.
289. Walker, M.A., Lerman-Sagie, T., Swoboda, K., Lev, D., Blumkin, L. Refining the phenotype of the THG1L (p.Val55Ala mutation)-related mitochondrial autosomal recessive congenital cerebellar ataxia. *Am J Med Genet A*, 2019, 179, 8, 1575-1579.
290. Walter, M.C., Bernert, G., Zimmermann, U., et al. Long-term follow-up in patients with CCFDN syndrome. *Neurology*, 2014, 83, 15, 1337-1344.

291. Wang, L.H., Tawil, R. Facioscapulohumeral Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16, 7, 66.
292. Wasserstein, M.P., Jones, S.A., Soran, H., et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2015, 116, 1-2, 88-97.
293. Watari, K., Shibata, T., Nabeshima, H., et al. Impaired differentiation of macrophage lineage cells attenuates bone remodeling and inflammatory angiogenesis in *Ndrgl1* deficient mice. *Sci Rep*, 2016, 6, 19470.
294. Wein, N., Alfano, L., Flanigan, K.M. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62, 3, 723-742.
295. Wexler, N.S. Three decades of caring for the Venezuelan Huntington's disease families. *Lancet Neurol*, 2013, 12, 8, 738.
296. Wolf, N.I., Vanderver, A., van Spaendonk, R.M., et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Neurology*, 2014, 83, 21, 1898-1905.
297. Wusiman, W., Zhang, Z., Ding, Q., Liu, M. The pathophysiological role of aminoacyl-tRNA synthetases in digestive system diseases. *Front Physiol*, 2022, 13, 935576.
298. Xiao, T., Yang, H., Gan, S., Wu, L. A pediatric case report and literature review of facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100, 47, e27907.
299. Yalcouyé, A., Diallo, S.H., Coulibaly, T., et al. A novel mutation in the *GARS* gene in a Malian family with Charcot-Marie-Tooth disease. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7, 7, e00782.
300. Yao, M., Ma, Y., Qian, R., et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16, 1, 7.
301. Yoshimura, A., Yuan, J.H., Hashiguchi, A., et al. Clinical and mutational spectrum of Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease caused by *GDAP1* variants. *Clin Genet*, 2017, 92, 3, 274-280.
302. Zamani, G., Hosseinpour, S., Ashrafi, M.R., et al. Characteristics of disease progression and genetic correlation in ambulatory Iranian boys with Duchenne muscular dystrophy. *BMC Neurol*, 2022, 22, 1, 162.
303. Zambon, A.A., Natali Sora, M.G., Cantarella, G., et al. Vocal cord paralysis in Charcot-Marie-Tooth type 4b1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: A case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27, 5, 487-491.

304. Zampatti, S., Colantoni, L., Strafella, C., et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) molecular diagnosis: from traditional technology to the NGS era. *Neurogenetics*, 2019, 20, 2, 57-64.
305. Zanni, G., De Magistris, P., Nardella, M., et al. Biallelic Variants in the Nuclear Pore Complex Protein NUP93 Are Associated with Non-progressive Congenital Ataxia. *Cerebellum*, 2019, 18, 3, 422-432.
306. Zatz, M., Passos-Bueno, M.R., Vainzof, M. Neuromuscular disorders: genes, genetic counseling and therapeutic trials. *Genet Mol Biol*, 2016, 39, 3, 339-348.
307. Zhai, J., Lin, H., Julien, J.P., Schlaepfer, W.W. Disruption of neurofilament network with aggregation of light neurofilament protein: a common pathway leading to motor neuron degeneration due to Charcot-Marie-Tooth disease-linked mutations in NFL and HSPB1. *Hum Mol Genet*, 2007, 16, 24, 3103-3116.
308. Zhang, Q.J., Li, J.J., Lin, X., et al. Modeling the phenotype of spinal muscular atrophy by the direct conversion of human fibroblasts to motor neurons. *Oncotarget*, 2017. 14 ; 8(7) : 10945-10953
309. Zhang, T., Shang, R., Miao, J. The role of amyloid  $\beta$  in the pathological mechanism of GNE myopathy. *Neurol Sci*, 2022.
310. Zhao, W., Jiang, N., Li, S., et al. [Genetic analysis and prenatal diagnosis of Duchenne or Becker muscular dystrophy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2019, 54, 4, 226-231.
311. Zhao, Y., Xie, L., Shen, C., et al. SIRT2-knockdown rescues GARS-induced Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Aging Cell*, 2021, 20, 6, e13391.
312. Zhong, X., Cui, S., Liu, L., Yang, Y., Kong, X. DMD/BMD prenatal diagnosis and treatment expectation in a single centre in China for 15 years. *BMC Med Genomics*, 2021, 14, 1, 181.
313. Zhuri, D., Gurkan, H., Eker, D., et al. Investigation on the Effects of Modifying Genes on the Spinal Muscular Atrophy Phenotype. *Glob Med Genet*, 2022, 9, 3, 226-236.