

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Установено е, че един човек на всеки 3000 страда от сериозно инвалидизиращо невро-мускулно заболяване. През последните 10 г. се отбелязват съществени успехи в изучаването на патогенезата и генетиката невромускулните заболявания, като на много от тези заболявания гените са локализирани и характеризирани, а генните им продукти – идентифицирани и изучени. Възможни станаха установяването на предклиничния стадий на заболяването, идентифицирането на хетерозиготни носители и пренаталната диагноза, а ефективното лечение се надяваме да стане възможно в най-близко бъдеще.

:: А. ДИАГНОСТИКА НА НЕВРОМУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Диагностициране на невро-мускулните заболявания включва комплексно изследване в специализирани клиники:

- пълно клинично изследване, изследвания на мускулни ензими (КФК)
- електрофизиологично изследване
- биопсия от мускул или нерв
- ДНК анализ

След като диагнозата е потвърдена, пациентът и семейството му трябва да бъдат подробно запознати с очаквания ход на болестта и какви проблеми могат да възникнат. След това трябва да се прецени какви са целите на пациента и семейството и да се направлява палиативната и рехабилитационна програма, която ще задоволи тези цели.

:: Б. ТЕРАПИЯ на невро-мускулните заболявания

:: В. ПРОФИЛАКТИКА на невро-мускулните заболявания

:: Г. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ и експертна оценка за определяне на степен на инвалидност

А. ДИАГНОСТИКА НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Диагностични критерии за някои от по-честите групи наследствени невро-мускулни заболявания

I.1. Конгенитална мускулна дистрофия (КМД)

Група от автозомно-рецесивни заболявания с мускулна слабост от раждането или първите няколко месеца и дистрофични промени в мускулна биопсия. Често в началото е налице хипотония, в някои случаи – артрогрипоза с контрактури на различни стави. Състоянието е с тенденция за относителна статичност, бавна прогресия или функционално подобрение с постигане възможност за ходене. В началото могат да са налице в различна степен дихателни и гълтателни нарушения, а засягането на диафрагмата може да доведе до дихателна недостатъчност при по-големи деца или при възрастни.

КФК е леко или значително повишена при различните форми. Различават се няколко клинични форми, някои свързани със засягане на ЦНС:

Клиничен тип	Основни клинични прояви	Протеинов дефицит	Генна локализация
КМД с	Липсва интелектуален дефицит.	Първичен дефицит	6q22

първичен дефицит на мерозин	Мускулна слабост и възможни кардиомиопатия, невропатия, епилепсия	на мерозин, почти пълен	
КМД с частичен дефицит на мерозин	Рядко, различна тежест, проксимална слабост, възможни дихателни усложнения	Частичен дефицит на мерозин	1q42
КМД тип Фукуяма	Не ходят, умствено изоставане и структурни промени в мозъка, епилепсия	Частичен дефицит на мерозин (вторичен); α -DG	9q31
КМД тип Улрих	Прокс. контрактури, хипермобилни дист. стави, разнообразен моторен дефицит	Дефицит на колаген VI	21q22.3 2q37
КМД с ранен ригиден гръбнак	Предимно аксиална слабост с ранен ригиден гръбнак	Наличие на мерозин	1p36-p35
Мускул-око-мозък синдром	Тежка слабост. Умствено изоставане и структурни промени в мозъка. Очно засягане.	Частичен дефицит на мерозин (вторичен); α -DG	1q32-q34
Уолкър-Уорбърг синдром	Тежък дефицит. Умствено изоставане. Лизенцефалия II. Очно засягане.	Частичен дефицит на мерозин (вторичен); α -DG	9q34

I.2.Вродени миопатии

Група от наследствени мускулни заболявания, които се диагностицират на базата на структурни промени в мускулните влакна, видими след оцветяване на мускулния биопсичен материал с хистохимични методи.

I.2.1. Миотубуларна/центронуклеарна миопатия

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

Диагностични критерии за X-свързаната форма:

1. Мъжки пол
2. Перинатално начало
3. Тежка генерализирана мускулна слабост и хипотония с дихателна недостатъчност и често фатален изход.
4. Може да са налице: полихидрамнион, гълтателни нарушения, тънки ребра,

контрактури на бедрени и коленни стави, офталмоплегия, голяма глава, издължено лице, тънки пръсти.

5. КФК нормална или леко повишена

6. Скаченост с Xq28, MTM1 генни мутации

Диагностични критерии за АР форма:

1. Начало в ранна, по-късна детска възраст или при възрастни под 30 год.

2. При ранно начало може да е налице офталмоплегия

3. Проксималната слабост е по-тежка от дисталната

4. Лицева слабост

5. Преживяват след ранния детски период

Диагностични критерии за АД форма:

1. Начало в късна детска възраст или зрелост

2. Проксималната слабост е по-тежка от дисталната

3. Крампи в подбедриците

4. КК нормална или леко повишена

5. При някои фамилии – офталмопареза, птоза, лицева слабост, дистална мускулна слабост, контрактури, ригиден гръбнак

6. При някои фамилии – скаченост с 12q21, MYF6 генна мутация

I.2.2. Немалинова миопатия

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

Диагностични критерии:

1. Началото е обикновено в ранно детство, но може и в по-късна детска възраст или в зрелостта.

2. Мускулната слабост е най-тежка в лицето, флексорите на шията и проксималните мускули на крайниците, понякога може да има и дистално засягане. Често има дихателни нарушения, а при малките деца – гълтателни.

3. При конгениталните форми - артрогрипоза

4. КФК е нормална или леко повишена

5. ЕМГ показва миопатни промени, но при някои по-възрастни в дисталните мускули – невропатни. ЕНГ е в норма.

6. Известни са мутации в 6 гена

I.2.3. “Central core” вродена миопатия

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

Характерна хистологична картина.

Диагностични критерии:

1. Възраст на начало в ранно детство и по-рядко – в късна възраст

2. Хипотония и забавено двигателно развитие

3. Генерализирана мускулна слабост, повече проксимално и повече за долни крайници

4. Може да се наблюдава слабост на лицеве мускули, стерноклеидомастоидеус и трапециус и скелетни аномалии

5. Непрогресиращ или бавно прогресиращ ход

6. КФК е нормална или леко повишена

7. ЕМГ е миопатна или нормална
8. Риск от малигнена хипертермия при употреба на някои инхалационни наркотици и деполяризиращи релаксанти като сукцинилхолин

I.3. Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен

Диагностични критерии:

1. Симптомите се появяват преди 5 год. възраст
2. Прогресивна мускулна слабост, проксималните мускули са засегнати по-тежко от дисталните; първоначално се засягат само мускулите на долните крайници. Чест признак е псевдохипертрофията на подбедриците. Възможни са интелектуални нарушения или сърдечно засягане.
3. Липсват фасцикулации, сетивни нарушения
4. Загуба на самостоятелна походка преди 13 годишна възраст
5. Стойностите на КФК са повишени най-малко 10 пъти и съответстват на възрастта и състоянието на пациента.
6. Хистологичното изследване показва атрофични и хипертрофични промени, некротични и регенерирани влакна, хиалинизирани влакна, повишена ендомизиална съединителна и мастна тъкан.
7. Имунохистохимичното изследване показва почти напълно липсващ дистрофин, освен при отделни мускулни влакна - < 5% от влакната.
8. Фамилните случаи демонстрират Х-рецесивно унаследяване. Възможен е и мозаицизъм на герминативната линия.
9. Молекулярно-генетичен анализ- различни мутации в дистрофиновия ген върху Хр21. В около 60% от случаите е налице делеция в дистрофиновия ген, в 8% - дупликация, в останалите случаи – точкови мутации. Изявата на фенотипа – Дюшен или Бекер зависи от вида на мутацията и ролята ѝ в промяна рамката на четене на дистрофиновия ген.
10. Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ за случаите с делеция, а при случаите без установена делеция – с индиректен хаплотипен анализ след сигурна клинична и евент. патологична диагноза.
11. Данни че Prednisolone, в дози 0.75 мг/кг/дн или deflazacort 0.9 мг/кг/дн даван на момчета с DMD на възраст между 4 и 8 години, удължава продължителността на ходене, въпреки че могат да се наблюдават странични ефекти като нарастване на телото, намалена костна плътност, лабилност на настроението и др. Някои автори препоръчват кортикостероидното лечение да продължи и след загуба на способността за ходене поради възможен благоприятен ефект върху сърдечните и дихателните функции и деформитетите на гръбначния стълб.

I.4. Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер

Диагностични критерии

1. Прогресивна мускулна слабост, проксималните мускули са засегнати по-тежко от дисталните; първоначално се засягат само мускулите на долните крайници. Чест признак е псевдохипертрофията на подбедриците. Мускулната слабост в m. quadriceps femoris може да бъде дълго време единствена проява на заболяването. Някои пациенти имат крампи, които се индуцират от движение. Контрактурите в лакътните стави възникват късно. Може да се прояви и само с миалгии и крампи, по-лесна уморемост при физически усилия и миоглобинурия, асимптоматично увеличена КФК. При част от случаите се установява кардиомиопатия и когнитивен дефицит.
2. Критерии за изключване: фасцикулации, сетивни нарушения
3. Не се наблюдава загуба на самостоятелна походка преди 16 год. възраст
4. Стойностите на КФК са повишени повече от 5 пъти и съответстват на възрастта и

състоянието на пациента.

5. ЕМГ: къса продължителност, ниска амплитуда, полифазни акционни потенциали, фибрилации и позитивни вълни. Нормални скорости на провеждане по моторните и сетивните влакна

6. Хистологичното изследване показва атрофични и хипертрофични промени, огнища на регенерирали влакна, увеличаване на съединителната и мастна тъкан

7. Имунохистохимичното изследване показва абнормен или намален дистрофин

8. Фамилните случаи демонстрират Х-рецесивно унаследяване

9. Молекулярно-генетичния анализ идентифицира различни мутации в дистрофиновия ген, характерни за Бекер.

1.5. Други пояс-крайник мускулни дистрофии

Хетерогенна група от заболявания, класифицират се според начина на унаследяване и генетичния дефект. В миналото често са се бъркали с ПМД-Бекер и манифестни носители на дистрофинови мутации, СМА, митохондриални и метаболитни миопатии.

Диагностични критерии:

1. Първоначално се засягат мускулите на тазовия и/или раменния пояс.

Псевохипертрофията е чест признак, но съществуват значителни вариации по отношение на този признак.

2. Първоначално засягане на дисталните, лицевите или външните очни мускули предполага алтернативна диагноза, макар че тези мускулни групи могат да се засегнат по-късно в хода на заболяването.

3. Могат да започнат във всяка една възраст - при рецесивните форми началото е по-ранно, а при доминантните - по-късно.

4. Прогресията на пояс-крайник мускулните дистрофии варира значително от много бърза до много бавна.

5. Унаследяват се по автозомно-рецесивен или автозомно-доминантен начин.

6. КФК е силно повишена при рецесивните форми (от 25 до 100 пъти) и нормална или леко повишена (до 6 пъти) при доминантните форми.

7. ЕМГ данни за неспецифични миопатни промени

8. КАТ данни за хиподензни промени в засегнатите мускули

9. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулен белтък от дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс: саркогликани, дисферлин, телетонин, колпейн 3, кавеолин и др.

10. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в 14 различни гена.

Автозомно-доминантни

1A: Myotilin; 5q31; с дизартрия

1B: Lamin A/C; 1q21; със сърдечно засягане

1C: Caveolin-3; 3p25; с начало в детска възраст

1D: 7q

1F: 7q32

Bethlem: Collagen VI; 21q22 & 2q37

Автозомно-рецесивни

2A: Calpain-3; 15q15

2B: Dysferlin; 2p12

2C: γ -Sarcoglycan; 13q12

2D: α -DG-Sarcoglycan; 17q21

2E: β -Sarcoglycan; 4q12

2F: δ -Sarcoglycan; 5q33
2G: Telethonin; 17q11-12
2H: TRIM32; 9q31-q33
2I: FKRP; 19q13.3
2J: Titin; 2q31

I.6. Фацио-скапуло-хумерална дистрофия

Диагностични критерии:

1. Начало на заболяването (от 0 до 50 год., най-често във 2-ро и 3-то десетилетие) в мускулите на лицето или раменния пояс; съхранение на външните очни, фарингеалните, лингвалните мускули.
2. Лицева слабост се открива при около 50% от засегнатите индивиди.
3. Асиметрично засягане на мускулите на раменния пояс е правило, обикновено се засяга първо дясната страна. По-късно се засягат екстензорите на стъпалата, тазовия пояс, бедрената мускулатура, по-често симетрично, коремна мускулатура и екстензорите на гърба, екстензорите на китките.
4. Други асоциирани клинични признаци могат да бъдат: глухота, ментална ретардация, психози, съдови промени в ретината, сърдечни нарушения.
5. Прогресията на заболяването е силно вариабилна
6. КФК е леко повишена, до 5 пъти, или нормална
7. ЕМГ данни за миопатни промени
8. Автозомно-доминантен тип на унаследяване.
9. Молекулярно-генетичният анализ установява най-често генетичен дефект в 4q35, генетична хетерогенност

I.7. Емери-Драйфус мускулна дистрофия

Диагностични критерии:

1. Началото е обикновено в детството
2. Ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, преди да се развие значима мускулна слабост.
3. Бавно прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура на краката - двустранна и приблизително симетрична. По-късно – слабост на раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура. Липсва псевдохипертрофия на подбедриците. Бавна прогресия.
4. Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия, почти винаги са налице преди 30 год. възраст.
5. Нормални интелектуални функции.
6. Умерено повишена или нормална КФК.
7. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С.
8. Х-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване.
9. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в два генетични локуса – Xq28 и 1q21.

I.8. Дистални миопатии

Представяват група от заболявания, причиняващи дистална мускулна слабост без клинично значимо засягане на проксимални, лицеви или мускули на туловището. Липсва неврогенно засягане. ЕНГ е в норма, а ЕМГ – с миопатна картина без допълнителни прояви като миотонични разряди. КФК може да е леко повишена. Мускулната биопсия показва типични миопатни промени, а при някои форми –

“rimmed” вакуоли. Диагнозът и класификацията се основава на клинични, генетични и морфологични критерии.

Разграничават се следните по-чести форми:

Тип	Унаследяване	Ген и локус	Ранна слабост	КК
Веландер	АД	2p13	>40 г. ръце-екстензори	Норма или леко ^
Миоши±ПКМД 2В	АР или спорадично	Dysferlin 2p12-14	20-50 г. крака-задни муск.	10х до 150х ^
Маркесбъри	АД	Titin 2q31	40-50 г. крака-предни муск.	Норма или леко ^
Нонака	АР или спорадично	GNE 9p12-p11	20-40 г. крака-предни муск.	^ до 5х

Поради подобната си клинична картина, дисталните миопатии със засягане на предната група мускули на подбедриците се отдиференцират от наследствените моторно-сетивни невропатии с неврофизиологично изследване.

I.9. Миотонична дистрофия

Миотонията представлява нарушено мускулно релаксиране. Тя е симптом на дистрофични и недистрофични миотонични заболявания.

Диагностични критерии за миотонична дистрофия:

Автозомно-доминантен тип на унаследяване с непълна пенетрантност

Начало на заболяването и клинични прояви – широка вариабилност. Три основни клинични форми според начало на заболяването и тежест на симптоматиката, често съответстващи и на размера на амплификация на тринуклеотидни (CTG) повтори върху 19q13.3, некодиращия район на DMPK ген.

Това съответствие не е абсолютно, от значение е и митотичната нестабилност на тринуклеотидните повтори в различните клетъчни линии и наличието на соматичен мозаицизъм. По тази причина размера на амплификацията е не достатъчно сигурен критерий за определяне на прогнозата.

Възможна е по-тежка симптоматика в следващите поколения, особено при унаследяване по майчина линия.

I.9.1. Конгенитална миотонична дистрофия

1. Генерализирана и тежка мускулна слабост от раждането, хипотония, затруднения при сучене и гълтане, дихателна недостатъчност. Липсва клинична миотония, но често може да се установи с ЕМГ.

2. Мускулната хипотония и двигателната слабост може да се подобрят с годините, но по-късно се развиват симптомите на класическата форма. До 11 год. възраст се появява клинична миотония

3. Симптоми на миотонична дистрофия у майката.

I.9.2. Миотонична дистрофия на ранното детство

1. Ментална ретардация, рядко е единствен симптом

2. Генерализирана слабост, засягаща особено лицето и дисталните части на крайниците; миотонията обикновено започва между 5 и 10 г.

3. ЕМГ данни за миотонични залпове в няколко мускули
4. Симптоми на миотонична дистрофия при един от родителите.

I.9.3. Класическа миотонична дистрофия

1. Изразен миотоничен феномен
2. Слабост на следните мускули: м. орбикуларис окули, фарингеалните мускули, дистални мускули на крайниците. Атрофия на дъвкателните мускули. При прогресията на заболяването – по-генерализирано мускулно засягане, но никога не е тежко за проксималните мускули на крайниците и туловищната мускулатура.
3. Катаракти, рядко могат да са единствен симптом с минимално или липсващо мускулно засягане (лека, сенилна форма)
4. Могат да са налице сърдечно засягане, хормонални нарушения, когнитивен дефицит, периферна невропатия
5. ЕМГ данни за миотонични залпове в няколко мускули

Лечение за миотонията - хинин, фенитоин, карбамазепин, мексилетин.

I.10. PROMM – Проксимална миотонична миопатия

1. Автозомно-доминантно унаследяване
2. Клиничната картина е подобна на тази при миотонична дистрофия, може да е по-лека. Наблюдава се проксимална и дистална мускулна слабост, миотония, сърдечно засягане, катаракти. ДД с миотонична дистрофия – по-изразени миотонични феномени, мускулни болки, проксимална слабост на бедрените мускули, липсва задълбочаване на когнитивния дефицит.
3. Причинява се от тринуклеотидна амплификация върху 3 хромозома, некодиращия район на ZNF9 гена. Липсва корелация между размера на амплификацията и възрастта на начало на заболяването и тежестта на клиничната картина. Не е наблюдавана конгенитална форма.

I.11. Недистрофични миотонии и периодични парализи

Наследствените нарушения на йонните канали /каналопатиите/ са група от заболявания, причинени от мутации в гени, кодиращи йонни канали. Миотонията е симптом, който може да е налице и при натриеви и при хлорни каналопатии /както и при миотонична дистрофия, проксимална миотонична миопатия и синдром на Шварц-Джампел/. Хлорните каналопатии включват доминантна миотония конгенита /Томсън/ и рецесивна генерализирана миотония /Бекер/. Натриевите каналопатии включват хиперкалиемична периодична парализа /хиперПП/, нормокалиемична периодична парализа /нормоПП/, парамиотония конгенита /ПК/ и калий-зависимата миотония /КЗМ/. Хипокалиемичната периодична парализа, единственото заболяване в тази група, което не е свързано с миотония, е калциева каналопатия.

Заболявания на волтажно зависимите канали на скелетните мускули.

Хлорни каналопатии /генен продукт: ClC-1/; локус 7q32-ter

Доминантна миотония конгенита /тип Thomsen/

Рецесивна миотония конгенита /тип Becker/

Натриеви каналопатии /генен продукт: Skm-1/; локус 17q23

Хиперкалиемична периодична парализа

Парамиотония конгенита

Калий зависима миотония

Калциеви каналопатии /генен продукт: DHPR или RYR1/

Хипокалиемична периодична парализа /L-тип канал, DHPR/; локус 1q31-32

I.11.1. Доминантна миотония конгенита – тип Томсън

Причинява се от алелни мутации в гена за мускулните хлорни канали.

- Автозомно-доминантно унаследяване, 100% пенетрантност.
- Начало на заболяването - от раждането до ранно детство.
- Клинични признаци - стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, мускулната функция се подобрява при продължителни упражнения; няма прогресия и мускулната хипертрофия е честа.

Въпреки, че пациентите, при запитване, често съобщават за засилване на миотонията от студено, това не се доказва от обективно измерване на мускулните релаксационни времена.

I.11.2. Рecessивна генерализирана миотония – тип Бекер

Причинява се от множество загуба на функции мутации в гена за мускулните хлорни канали.

- Автозомно-рецесивно унаследяване. Някои от хетерозиготните носители показват миотонични разряди при ЕМГ.
- Начало на заболяването - рядко започва в ранно детство, обикновено началото е в първо десетилетие, в някои случаи не преди края на второ десетилетие, и дори с прогресия на симптомите в трето десетилетие.
- Клинични признаци - стегнатост на мускулатурата, особено след почивка, мускулната функция се подобрява при продължителни упражнения. При някои пациенти е налице значителна, преходна слабост след почивка, която се подобрява няколко минути след извършване на упражнения.

Слабостта е по-изразена в горни крайници, миотонията е по-изразена в долните крайници. В много случаи е налице хипертрофия на бедрата и подбедриците.

Оплакванията обикновено са прогресиращи за няколко години след появата си и след това са без промяна.

- Лечение на миотонията – с мембранни стабилизатори като Procainamid, Chinin, Phenytoin, Mexiletine и др. Избягване на физическо обременяване, излагане на студ, деполяриращи миорелаксанти.

I.11.3. Парамияотония конгенита

Няколко мутации в гена за натриевите канали водят до класическата картина, описана от Eulenburg и Rich.

- Автозомно-доминантно унаследяване; 100% пенетрантност.
- Начало на заболяването - от раждането.
- Клинични признаци - миотония, задълбочаваща се от неколнократни съкращения /парадоксална миотония/. При много фамилии парамияотонията значително се влошава при извършване на упражнения на студено и може да се последва от слабост.

Възстановяването от слабостта може да продължи няколко часа. При някои фамилии е налице миотония, зависима от студ и упражнения, без слабост. Те често се диагностицират погрешно като миотония конгенита. Съществуват и фамилии, при които са налице класическите симптоми на парамияотония конгенита, но така също и епизоди от ХиперПП. Перманентна слабост не се наблюдава.

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

I.11.4. Хиперкалиемична периодична парализа

Няколко мутации в гена за натриевите канали могат да доведат до класическата картина.

- Автозомно-доминантно унаследяване; пълна пенетрантност, но тежестта е много вариабилна.
- Начало на заболяването - от ранно детство до второ десетилетие.
- Клинични признаци - епизоди на слабост, обикновено от сутринта, продължаващи от 10 мин. до около 1 час, много рядко до 1-2 дни. Някои пациенти имат малък брой епизоди на слабост през целия си живот, други имат епизоди на генерализирана слабост почти всеки ден. По време на епизодите нивото на серумните K^+ е на или над горна граница. Провокативни тестове за епизодите на слабост са почивка след упражнения, гладуване или орален прием на K^+ . Някои пациенти винаги имат леки признаци на миотония преди или в началото на епизодите; други показват признаци на парамияотония; при трети, миотоничните признаци отсъстват. В края на парализичен епизод серумните K^+ могат да паднат под нормалното си ниво. Изследвани по това време, могат да насочат към ХипоПП.
- Лечение – при по-тежки пристъпи – и.в. 10% глюкоза + инсулин, и.в. калциев глюконат и инхалации салбутамол. Профилактика – избягване на гладуване и храни богати на калий, увеличение на солта, ацетазоламид и калий-губещи диуретици.

I.11.5. Нормокалиемична периодична парализа

Описани са малък брой фамилии. Епизодите могат да продължат няколко дни без повишаване концентрацията на серумните K^+ . Тъй като е доказана при една фамилия мутация в гена за натриевите канали в локус, който причинява ХиперПП при други фамилии, някои автори приемат, че формата на периодична парализа без хиперкалиемия е вариант на ХиперПП.

I.11.6. Калий-зависима миотония /КЗМ/

Досега са описани пет различни мутации в гена за натриевите канали.

- Автозомно-доминантно унаследяване.
- Клинични признаци -
- Флукутираща миотония - миотония, която флукутира в различните дни, провокира се от физически упражнения. Инфузията на калий засилва миотонията, но не причинява слабост, както при ХиперПП. Така също и други диполяризиращи агенти като напр. suxamethonium могат да предизвикат или да засилят миотонията, така че да се проявят тежки дихателни нарушения по време на обща анестезия, ако пациента и анестезиолога не знаят за заболяването. Дори и при отсъствие на клинична миотония, латентната миотония може да се верифицира при ЕМГ. При ацетазоламид- зависимата миотония, описвана също като атипична миотония конгенита, миотонията също флукутира, а също така, при упражнения се провокира мускулна болка.
- **Перманентна миотония** - персистираща генерализирана миотония и мускулна хипертрофия, особено в областта на шията и рамената. Епизодите на тежка миотония на торакалните мускули могат да бъдат животозастрашаващи поради нарушената дихателна дейност, особено при деца. Тъй като миотонията е тежка и се засилва от деполяризиращи агенти, никога не трябва да се прилага калий като диагностично средство.

I.11.7. Хипокалиемична периодична парализа

Две мутации в гена (CACLN 1 A3), кодиращ $\alpha 1$ субединицата на L-тип калциевия канал (DHP рецептор) причиняват клиничната картина при повече от 50% от фамилиите.

- Автозомно-доминантно унаследяване с намалена пенетрантност при жените (съотношението мъже/жени е 3-4/1).
- Начало на заболяването - тежките случаи са с начало в ранно детство, около 60% са с начало преди 16 год. възраст, а леките случаи са с късно начало в трето десетилетия.
- Клинични признаци - епизоди на слабост, обикновено във втората половина на нощта или в ранна утрин. Първоначално епизодите са редки, но след няколко месеца или години зачестяват, понякога са ежедневни. Слабостта може да варира по тежест от лека временна слабост на изолирана мускулна група до генерализирана парализа. Обикновено силата постепенно се възстановява в рамките на деня. Понякога слабостта продължава два до три дни. Провокация за нощния епизод често е усилената физическа активност или богата на въглехидрати храна в предхождащия ден. Леката физическа активност може понякога да предотврати или отсрочи леките епизоди. По време на тежките епизоди серумният калий намалява и може да причини синусова брадикардия и ЕКГ признаци на хипокалиемия. Липсват както клинична, така и електрична миотония. Независимо от тежестта и честотата на паралитичните епизоди, 30% от пациентите развиват прогресивна проксимална миопатия с перманентна остатъчна слабост.
- Лечение – в пристъп – пер ос калиев хлорид, при тежък пристъп – и.в., мониториране на ЕКГ и серумен калий. Профилактика – ацетазоламид, калий-съхраняващи диуретици, бета блокери.

Общата анестезия при пациенти с някои мускулни заболявания може да доведе до усложнения, наподобяващи малигнена хипертермия. При дистрофичните и недистрофични миотонии и периодичните парализи succinylcholine и други деполяризиращи миорелаксанти могат да предизвикат силна миотонична реакция в отделни мускули /напр. м. масетер, по-рядко дихателни и други скелетни мускули/. Миотонията може да се задълбочи и от прилагане на калий и антихолинестеразни медикаменти, както и при бременност и хипотироидизъм. За лечение се използват мексилетин, лидокаин и техни производни. При прогресираща криза от малигнена хипертермия или при тежка миотонична реакция се прилага дантролен.

I.12. Конгенитални миастенни синдроми

Представяват група от наследствени вродени заболявания, засягащи невро-мускулното предаване.

Различават се от автоимунните миастения гравис и синдром на Ламбърт-Итън по липсата на съответни антитела. Класифицират се на базата на клинични, генетични и неврофизиологични критерии.

Тип I автозомно-рецесивни

1. Ia – фамилна инфантилна миастения
2. Ib – пояс-крайнк миастения
3. Ic – ацетилхолинестеразен дефицит
4. Id – ацетилхолин рецепторен дефицит

Тип II автозомно-доминантни

1. IIa – синдром на бавните канали

Тип III

Спорадични случаи βδε и без фамилност с изключена миастения гравис.

Известно е, че конгениталните миастенни синдроми се причиняват от мутации в различни гени, имащи отношение към невромускулното предаване - COLQ гена и гените за α- β- δ- и ε- субединиците на ацетилхолиновия рецептор.

В България е диагностициран AP конгенитален миастенен синдром тип Ia. Установява

се мутацията 1267delG в ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Клиничният фенотип се състои от: начало непосредствено след раждането, птоза и външна офталмоплегия, патологична булбарна и проксимална мускулна уморяемост с денонощна динамика и засилваща се при физически усилия. Миастенната симптоматика е най-тежко проявена в първите години след раждането. Със съзряването настъпва стабилизиране в състоянието на болните, а в по-късна възраст някои от симптомите (булбарна и проксимална мускулна уморяемост) избледняват и изчезват. Външната офталмоплегия е най-постоянния симптом при това заболяване. Репетитивната стимулация показва декрементен отговор на ниски честоти. Симптоматиката частично се повлиява от антихолинестеразна терапия. Терапия: Не се прилагат тимектомия и кортикостероидно лечение. При конгенитален миастенен синдром тип Ia- лечение с антихолинестеразни медикаменти.

I.13. Наследствени моторно-сетивни невропатии (НМСН)

Диагностични критерии:

1. Симетрична мускулна слабост, преобладаващо засягаща дисталните части на долните крайници.

Липса на Ахилови рефлекс. Двустранен *pes cavus*.

2. Сетивни нарушения от дистален тип

3. Други непостоянни признаци са: засягане на сензорните органи (зрение, слух), атаксия и тремор, сколиоза, артрогрипоза, пирамидни признаци, нарушение на окуломоторните и булбарните функции

4. Могат да дебютират във всяка възраст.

5. Ходът варира от бързо до бавно прогресиращ при различните форми.

6. ЕНГ промени от демиелинизиращ, аксонален или смесен тип в зависимост от формата и стадия на НМСН. НМСН тип I са демиелинизиращи, с намалени скорости на провеждане по двигателните влакна на н.медианус < 38 (42) м/сек.; НМСН тип II са аксонални с нормални или близки до нормалните скорости на провеждане, > 38 (42) м/сек. по н.медианус.

7. Хистологичното изследване на сурална неврална биопсия показва относително специфични промени при различните НМСН: понижение плътността на общия брой на миелинизираните влакна, "луковици", паранодална и сегментна демиелинизация и ремиелинизация, аксонална дегенерация и др.

8. Тип на унаследяване: автозомно-доминантен, автозомно-рецесивен, X-свързан.

9. Молекулярно-генетичният анализ открива скаченоост с над 30 различни генетични локуси имутации в над 20 гена. Клиничният фенотип на НМСН, електрофизиологичното изследване и начинът на унаследяване насочват какъв молекулярно-генетичен анализ следва да се предприеме.

Най-честата форма е НМСН тип 1A, която представлява 70% от НМСН тип I случаите и се дължи на дупликация на RMR22 гена върху 17p11.2 хромозома. В 30% от случаите се касае за "де ново" възникнали дупликации. Делеция на същия ген води до друга честа автозомно-доминантна форма – наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане. Сравнително честа е и X-свързаната форма с мутации в Sx32 гена, при която мъжете обикновено са по-тежко засегнати от жените и с по-ниски скорости на провеждане. От автозомно-доминантните аксонални НМСН тип II най-честа вероятно ще се окаже тип 2A формата с мутации в MFN2 гена върху 1p36 хромозома. В България засега са наблюдавани две автозомно-рецесивни форми – НМСН тип Лом и НМСН тип Русе, с начало обикновено в 1-во десетилетие като НМСН тип Лом е по-честа и по-тежка, с изява на глухота след 20-та година от живота. Трета

автозомно-рецесивна невропатия в България е тази при синдрома на конгенитална катаракта лицев дизморфизъм и невропатия. Синдромите на Дежерин- Сота и конгенитална хипомиелинизация най-често се дължат на “де ново” възникнали мутации в RMR22 или MPZ гените.

Поради наличието на значителен процент спорадични случаи с демиелинизираща полиневропатия с установени “де ново” мутации – най-често делеция или дупликация на RMR22, но така също и точкови мутации в RMR22, Sx32, MPZ, молекулярно-генетичното изследване се оказва важно допълнение за диференциране на генетичните и придобити периферни невропатии дори и при нефамилна хронична невропатия.

I.14. Спинална мускулна атрофия

Спиналната мускулна атрофия е наследствено заболяване, засягащо периферния двигателен неврон.

Различават се проксимални и дистални (наследствена моторна невропатия) форми. Сред проксималните форми се наблюдават AP, АД (редки) и X-свързани форми (синдром на Кенеди).

Диагностични критерии за най-честата AP проксимална форма:

1. Началото на заболяването е :

А/ от раждането до 6 месец при СМА тип I

Б/ преди 18 месец при СМА тип II

В/ след 18 месец при СМА тип III

2. Ход на заболяването

При СМА тип I и II спира двигателното развитие. Децата със СМА тип I не могат да седят без подкрепа; децата със СМА тип II не прохождат; пациентите със СМА тип III развиват способността за ходене.

При СМА тип I смъртта настъпва преди 2 г.;

При СМА тип II - над 2 г.; При СМА тип III - в зряла възраст.

3. Симетрична мускулна слабост в трупа и крайниците (проксималните мускули са по-засегнати от дисталните; долните крайници са по-засегнати от горните).

4. КФК е повишена до 10 пъти над нормата.

5. ЕМГ данни за абнормна спонтанна активност - фибрилации, позитивни остри вълни, фасцикулации; повишена средна продължителност и амплитуда на акционните потенциали

6. Хистологичното изследване показва групи от атрофични влакна от двата типа и хипертрофични влакна от тип I

7. Молекулярно-генетичният анализ установява дефект в SMN гена върху 5q12.2-q13.

Б. ТЕРАПИЯ НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

1. **МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ** – prednisolone при ПМД-Дюшен; лечение на миотоничните заболявания и периодичните парализи

2. **ФИЗИОТЕРАПИЯ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ**. Цел на рехабилитационните мероприятия- да се максимализира функционалният капацитет, да се удължи или поддържа независимо функциониране и подвижност, да се предотврати или подтисне развитието на деформитети и сърдечно-белодробни нарушения и да се осигури достъп за пълно интегриране в обществото с добро качество на живот. Лечението е най-добре да се извършва от екип от лекари, физиотерапевти, работни терапевти, логопеди, социални работници, психолози и други.

Лечението е целенасочено и многостранно.

3. ОРТЕЗНИ СРЕДСТВА- шини, колани, корсети, ортопедични обувки

4. ОРТОПЕДИЧНИ КОРЕКЦИИ НА ХОДИЛАТА

5. ЛЕЧЕНИЕ НА СОМАТИЧНИТЕ УСЛОЖНЕНИЯ и ПРИ НЕОБХОДИМОСТ ОТ ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ - провежда се в съответното отделение или в **САРИЛ** на

многопрофилната болница по местоживеене.

В. ПРОФИЛАКТИКА НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

1. Изясняване на генетичния дефект, отговорен за заболяването.

2. Медико-генетично консултиране на засегнатото семейство.

3. Пренатална диагностика на бременностите в засегнатите семейства.

4. Провеждане на селективен скрининг за определени невро-мускулни заболявания във високо-рискови групи.

Д. ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Извършва се в определения от МЗ Национален център по невромускулни заболявания. Дейности на Центъра са диагностициране, лечение, профилактика и епидемиологично характеризирание на невромускулните заболявания в България. Центърът работи съвместно със специализирани университетски клиники и отделения по Детска неврология, Неврология, Молекулярна биология, Рехабилитация. Издаване на документи за ТЕЛК, определяне на степен за инвалидност, социални грижи.

АЛГОРИТЪМ ЗА ДЕЙСТВИЕ НА РАЗЛИЧНИТЕ НИВА НА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Осъществява на 2 нива съобразно диагностичните възможности от невролози, профилирани педиатри в рамките на доболнична и болнична помощ.

НИВА НА ИЗПЪЛНИТЕЛИ

Първото ниво е доболничната помощ: ОПЛ, специалисти –невролози, профилирани педиатри, специализирани кабинети в ДКЦ или на индивидуална практика с възможности за неврологично изследване, стандартна ЕМГ, клинично-лабораторен минимум. Диагностика и лечението на това ниво се извършват от невролози и педиатри. При поставена диагноза необходимост от физиотерапия и рехабилитация- специалист физиотерапевт и рехабилитатор.

Второ ниво е болничната помощ. Разделя се на II-A (МБАЛ) и II-B (УМБАЛ и УСБАЛ):

II-A ниво включва МБАЛ със специалисти-невролози, детски невролози или профилирани за детска възраст невролози и педиатри с неврологичен профил, неврофизиолози: неврологично и психологично изследване, разширени лабораторни и ЕМГ изследвания. При лечение на соматичните усложнения- специалист по вътрешни болести, кардиолог, реаниматор.

II-B ниво включва университетските болници (УМБАЛ, УСБАЛ) с неврологичните и детски неврологични клиники, отделения и техните специализирани консултативни кабинети с възможности за прецизни специализирани неврофизиологични, специализирани патологоанатомични (хистохимични, имунохистохимични, електронномикроскопски) и генетични и молекулярно-генетични изследвания.

Действия на ПЪРВО НИВО (ИЗВЪНБОЛНИЧНА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ)

1. Действия на ОПЛ:

- При наличие на прогресиращи промени в мускулната сила на 4-те крайника, походката, атрофии, контрактури- насочване за клиничен минимум, ПКК, СУЕ, КФК, АСАТ, АЛАТ, алдолаза, при необходимост- серумни електролити, и насочване за консултация със специалист- невролог.
- При поставена диагноза провежда контрол на соматичния статус, при необходимост насочва за консултации с кардиолог, невролог, физиотерапевт, ортопед.

2. Специалист невролог, детски невролог:

- Неврологичен преглед.
- ЕМГ изследване.
- При установяване на невро-мускулно заболяване на базата на неврологичен преглед с установяване на вяло-паретичен синдром с прогресиращ ход, възможни промени в КФК, АСАТ, АЛАТ, промени в ЕМГ, насочващи за първично-мускулно заболяване, перифернонервно или предногогово > насочване за изследване в МБАЛ, УМБАЛ (ЕМГ, мускулна биопсия с имунохистохимия или при необходимост-електронна микроскопия), генетиични и молекулярно-биологични изследваниям генетична консултация с оглед профилактика.
 - Контролира периодично болните с уточнено невромускулно заболяване
 - Насочване на болните с уточнено невромускулно заболяване за рехабилитация и санаториално лечение

Действия на ВТОРО НИВО (БОЛНИЧНА ПОМОЩ)

П.А. ниво: Действия в МБАЛ

1. При соматични усложнения болните с уточнени невромускулни заболявания се хоспитализират по спешност в МБАЛ по местоживееене за бързо и адекватно лечение.
2. При необходимост от ранимационни грижи- насочване към САРИЛ по местоживееене.

П.Б.ниво- Университетска болница

Екип от специалисти :

- специалист - невролог;
- електрофизиолог (специализиран ЕМГ кабинет);
- хирург за мускулни (или нервна) биопсия;
- патоморфолог (с възможност за специализирани имунохистохимични изследвания за дистрофин, саркогликани и т.н.);
- специалист по генетика;
- специалист по молекулярна биология /клинична химия/
- специалист-кардиолог
- специалист-пулмолог

В университетските болници се извършва ДИАГНОСТИЦИРАНЕ чрез:

- Неврологично изследване
- Специализирани ЕМГ изследвания
- Мускулна биопсия с хистологично, имунохистохимично, хистохимично изследване на мускулната тъкан при мускулни дистрофии, миопатии, надобре

диференцирани невро-мускулни заболявания, при необходимост (вродени миопатии)- и електронно-микроскопско изследване

- Генетични изследвания, вкл. ДНК анализ след уточняване на фенотипната характеристика на заболяването- Изясняване на генетичния дефект, отговорен за заболяването
- Генетична консултация на семейството

ПРОФИЛАКТИКА НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

включва:

- Медико-генетично консултиране на засегнатото семейство.
- Пренатална диагностика на бременностите в засегнатите семейства.
- Провеждане на селективен скрининг за определени невро-мускулни заболявания във високо-рискови групи.
- Издаване на документация с оглед ТЕЛК с определяне на степен на инвалидност

Болните с уточнена диагноза се насочват за наблюдение от специалист невролог от ИБМП, личен лекар с оглед соматични усложнения, за периодична рехабилитация. Болните с уточнена диагноза невромускулно заболяване могат да се наблюдават и консултират при тяхно желание от специализиран Национален център по невро-мускулни заболявания.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ- извършва се в Национален център по невромускулни заболявания. Дейности на Центъра са организация на диагностициране, лечение, профилактика и епидемиологично характеризирание на невромускулните заболявания в България. Центърът работи съвместно със специализирани университетски клиники и отделения по Детска неврология, Неврология, Молекулярна биология, Рехабилитация. Издаване на документи за ТЕЛК, определяне на степен за инвалидност, социални грижи.

Литература:

1. European Neuromuscular Centre: www.enmc.org
2. Neuromuscular Disease Center, Washington University, St. Louis, MO USA: www.neuro.wustl.edu/neuromuscular
3. Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics. Emery A.E.H. (ed), John Wiley & Sons Ltd. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto. 1998.
4. Baur C.P, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Anaesthesia-related events in neuromuscular disease. Acta Myologica, 2002; XXI, 3-11.
5. Kirschner J, Bonnemann CG. The congenital and limb-girdle muscular dystrophies: sharpening the focus, blurring the boundaries. Arch Neurol. 2004 Feb;61(2):189-99.

Проф. д-р Боряна Ишпекова, дмн.....

Проф. д-р Иван Миланов, дмн.....

Проф. д-р Параскева Стаменова, дмн.....

Проф. д-р Пенко Шотеков, дмн.....

Доц. д-р Лиляна Белонитова, дм.....

Доц. д-р Венета Божинова, дм.....

Доц. д-р Димитър Георгиев, дм.....

Доц. д-р Марин Даскалов, дм.....

Доц. д-р Иво Кременски, дм.....

Доц. д-р Новачкова, дм.....

Доц. д-р Ивайло Търнев, дмн.....

Д-р Велина Гергелчева -Близнакова.....

Д-р Иван Литвиненко, дм.....

Албена Йорданова, д б.....

Д-р Огнян Кълев, дм.....

Д-р Десислава Богданова.....