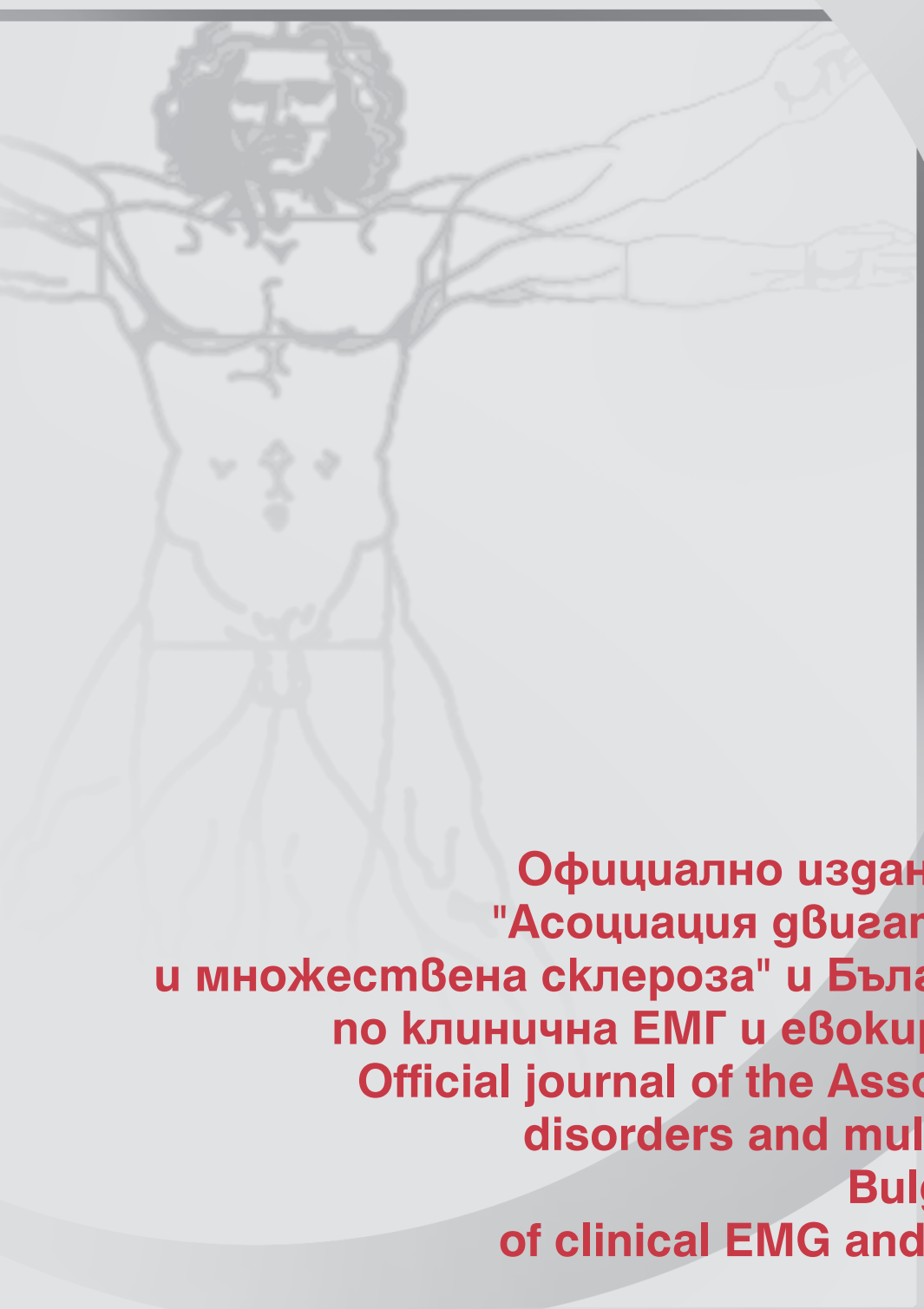


# **Двигателни Нарушения**

България

# ***Movement Disorders***

Bulgaria



Официално издание на Сдружение  
"Асоциация движение нарушения  
и множествена склероза" и Българска асоциация  
по клинична ЕМГ и евокирани поменциали  
Official journal of the Association movement  
disorders and multiple sclerosis and  
Bulgarian Association  
of clinical EMG and evoked potentials





**Editorial board:**

Alberto Albanese, Milan, Italy  
Angelo Antonini, Padova, Italy  
Carlo Colosimo, Roma, Italy  
Dirk Dressler, Hannover, Germany  
Vladimir Kostic, Belgrade, Serbia  
Nikolaos Grigoriadis, Thessaloniki, Greece

Veneta Bojinova, Sofia  
Dessislava Bogdanova, Sofia  
Dimitar Maslarov, Sofia  
Ivailo Tournev, Sofia  
Lachezar Traikov, Sofia  
Nikolay Topalov, Sofia  
Paraskeva Stamenova, Sofia  
Sonia Ivanova, Sofia

**Editor-in-chief:**

Ivan Milanov

**Vice editor-in-chief:**

Nevena Kamenova

**Secretary:**

Karina Atanasova-Ivanova

**Редакционна колегия:**

Алберто Албанезе, Милано, Италия  
Анджело Антонини, Падуа, Италия  
Карло Колосимо, Рим, Италия  
Дирк Дреслер, ХанOVER, Германия  
Владимир Костич, Белград, Сърбия  
Николаос Григориадис, Солун, Гърция

Венета Божинова, София  
Десислава Богданова, София  
Димитър Масларов, София  
Ивайло Търнев, София  
Лъчезар Трайков, София  
Николай Топалов, София  
Параскева Стаменова, София  
Соня Иванова, София

**Главен редактор:**

Иван Миланов

**Зам. главен редактор:**

Невена Каменова

**Секретар:**

Карина Атанасова-Иванова

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

Инструкции към авторите..... 3

Етични принципи..... 5

Под редакцията на  
Акад. проф. И. Миланов, проф. И. Търнев,  
проф. Т. Чамова, проф. В. Божинова  
НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА НАСЛЕДСТВЕ-  
НИТЕ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ ..... 8

Instructions for the authors..... 3

Ethical principles ..... 5

Under the editorship of  
Acad. Prof. I. Milanov, Prof. I. Tarnev,  
Prof. T. Chamova, Prof. B. Bozhinova  
NATIONAL CONSENSUS ON THE  
DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION  
OF HEREDITARY CEREBELLAR ATAXIAS ..... 8

## УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

“Двигателни нарушения България” се издава и е официален орган на Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза и Българска Асоциация по Клинична Неврофизиология. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за издаване на друго място, съгласие с етичните норми на изданието и декларации за конфликт на интереси. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на приетите етични стандарти. При съавторство утвърдената за издаване статия трябва да бъде подписана от всички автори. При подаване на материал от автор, част от редакторския колектив на изданието се извършва процес по анонимизиране от технически сътрудник и рандомизирано възлагане на рецензент от страна на научния секретар.

## НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
- Авторите следва да изпратят своите ръкописи към списание „Двигателни нарушения България“ единствено онлайн. Електронното подаване значително намалява времето за редакционна обработка и преглед и съкращава общото време за публикуване. Подаването е възможно на редакционния имейл [n.k.kamenova@gmail.com](mailto:n.k.kamenova@gmail.com), но предпочитаният способ е чрез електронната система достъпна на адрес: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.
- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 15 стандартни страници (ок. 27000 знака), и с до 40 книгописни източника.
- Оригинални статии – до 10 страници (ок.18000 знака), включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).
- Кратки научни съобщения и клинични случаи до 6 страници (ок.10000 знака), книгопис (до 10 източника).
- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.
- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите (име и фамилия) и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон и e-mail. Институтцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места. Подаването на ORCID идентификатор за всеки автор е задължително.
- Резюмето е на български и английски език, общо до 600 знака. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.
- Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят вложени в текста, номерирани, с кратко заглавие, Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане.

- Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.
- Книгописът се подава вложен в текста. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:  
Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгата, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.  
Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.  
Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. New York: Lippincott–Raven Publishers, 1997, 217 pp.
- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.  
Примери: Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

## AUTHOR GUIDELINES

“Movement Disorders Bulgaria” is published and is the official organ of the Association movement disorders and multiple sclerosis and Bulgarian Association of Clinical Neurophysiology. Only unpublished material is accepted. Authors sign a declaration that the submitted material has not been proposed for publication elsewhere, an agreement to the ethical standards of the publication and a declaration of conflict of interest. Submissions and the research described therein must meet accepted ethical standards. In the case of co-authorship, the article approved for publication must be signed by all authors. In the case of a submission by an author who is part of the editorial team of the journal, a process of anonymization by a technical assistant and random assignment to a reviewer by the scientific secretary is carried out.

## AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

- The journal also publishes articles written entirely in English.
- Authors should submit their manuscripts to “Movement Disorders Bulgaria” online only. Electronic submission significantly reduces editorial processing and review time and shortens overall publication time. Submission is possible to the editorial email [n.k.kamenova@gmail.com](mailto:n.k.kamenova@gmail.com), but the preferred method is through the electronic system available at: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Editorial with text up to 3 pages. Assigned by the Editorial Board.
- Review articles should contain an abstract, up to 15 standard pages (approx. 27,000 characters), up to 40 bibliographic sources.
- Original articles – up to 10 standard pages (18,000 characters), including abstract, tables, figures and bibliography. Include title page, abstract, brief introduction, contingent, methods, results, discussion, and bibliography (up to 20 sources).
- Brief research reports and clinical cases up to 6 pages (approx. 10,000 characters), bibliography (up to 10 sources).
- Information and book reviews. Contains information on congresses and conferences, new books, current drug information, upcoming events.
- The title page contains a full and abbreviated title, the authors' names (first and last), affiliation, mailing address, written on Bulgarian and English, with telephone and e-mail. The affiliation of the authors is indicated by a number after their name if they work at different places. Submission of an ORCID identifier for each author is mandatory.
- The abstract should be in Bulgarian and English, up to 600 characters, should contain a title, the names of the authors, an introduction, information about the aim and object of the study, the methods, the results obtained and a discussion. Up to 6 keywords should be listed in alphabetical order.
- Tables and illustrations (figures, diagrams, formulae) should be inserted in the text, numbered, with a short title, and should be ready for polygraph reproduction.
- Units of measurement to be presented in SI and in Latin script.
- The references should be submitted inserted in the text. Authors should be listed alphabetically, with the last names and initials of all authors. Sources are listed in Cyrillic script at the beginning, followed by Latin script. Titles should be presented in full and abbreviated journal titles as in Index Medicus. In the text, authors cited are indicated by the number of the bibliography. Entries in the bibliography are presented as follows:
  - Journal Article: Author(s). Title of article. Journal title (abbreviated by Index medicus), year of publication, volume, booklet number, page (from-to). Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*, 1994, 25, 6, 1099-1104.
  - Papers from a compendium / digest / collective book: Author(s). Title. In: Title. Publisher(s). Place of publication, year of publication, page (from to). Example. Photosensitive epilepsies. In: *Epilepticsyndromes in infancy, childhood and adolescence*, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.
  - Whole book: Author(s). Title. Subtitle data. Place of publication, publisher, year of publication, total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. *Management of Extracranial Cerebrovascular Disease*. New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.
  - At references the Latin alphabet is mandatory. If the original posting in the bibliography is in Cyrillic, it must be transliterated into Latin immediately following the original spelling. The transliteration into Latin is carried out in accordance with the Transliteration Act promulgated on 9 March 2009.
  - *Examples:* Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. *Българска неврология*, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. *Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionni metodiki*. *Balgarska nevrologia*, 2021, 22, 1, 1-5.]

Сдружение Асоциация Двигателни нарушения и МС издава списание Двигателни нарушения България два пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с болести с двигателни нарушения и Множествена склероза. Приемат се само непубликувани материали.

#### Етични принципи на Двигателни нарушения България

Двигателни нарушения България избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

#### Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

#### Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния й вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

#### Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

The Movement Disorders and MS Association publishes the Movement Disorders Bulgaria magazine twice a year. It publishes original articles, reviews, short scientific communications, new diagnostic methods and novelties in therapy, mainly related to diseases with movement disorders and Multiple Sclerosis. Only unpublished materials are accepted.

#### Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

Movement disorders Bulgaria journal selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

#### Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

#### Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

#### Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

### Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

### Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Двигателни нарушения България, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

### Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

### Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Двигателни нарушения България се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

### Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

### Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Movement disorders Bulgaria to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

### Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

### Originality, Prior Publication, and Media Relations

Movement disorders Bulgaria seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audience, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

### Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Movement disorders Bulgaria requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to

### Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Двигателни нарушения България са всички реклами да идентифицират ясно рекламо-дателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Двигателни нарушения България.

### Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор – с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

### Responses to possible misconduct

*All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.*

*When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.*

**НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И  
ПРОФИЛАКТИКА НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ МАЛКОМОЗЪЧНИ АТАКСИИ**

Под редакцията на  
Акад. проф. И. Миланов, проф. И. Търнев, проф. Т. Чамова, проф. В. Божинова

**NATIONAL CONSENSUS ON THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND  
PREVENTION OF HEREDITARY CEREBELLAR ATAXIAS"**

Under the editorship of  
Acad. Prof. I. Milanov, Prof. I. Tarnev, Prof. T. Chamova, Prof. B. Bozhinova

София, 19.06.2025 година

По инициатива на:  
Българско дружество по неврология  
Българско дружество по невромускулни заболявания  
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и психология на развитието

**Национален консесус за диагностика и лечение на множествена склероза**

Днес, 19.06.2025 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагноза и лечение на заболяванията от спектъра на оптичния невромиелит:

Акад. проф. ИВ. Миланов

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. И. Търнев

Проф. В. Божинова

Проф. Т. Чамова

Проф. Е. Василева

Проф. Д. Масларов

Проф. А. Капрелян

Проф. Л. Хараланов

Проф. К. Генов

Проф. П. Атанасова

Проф. М. Дановска

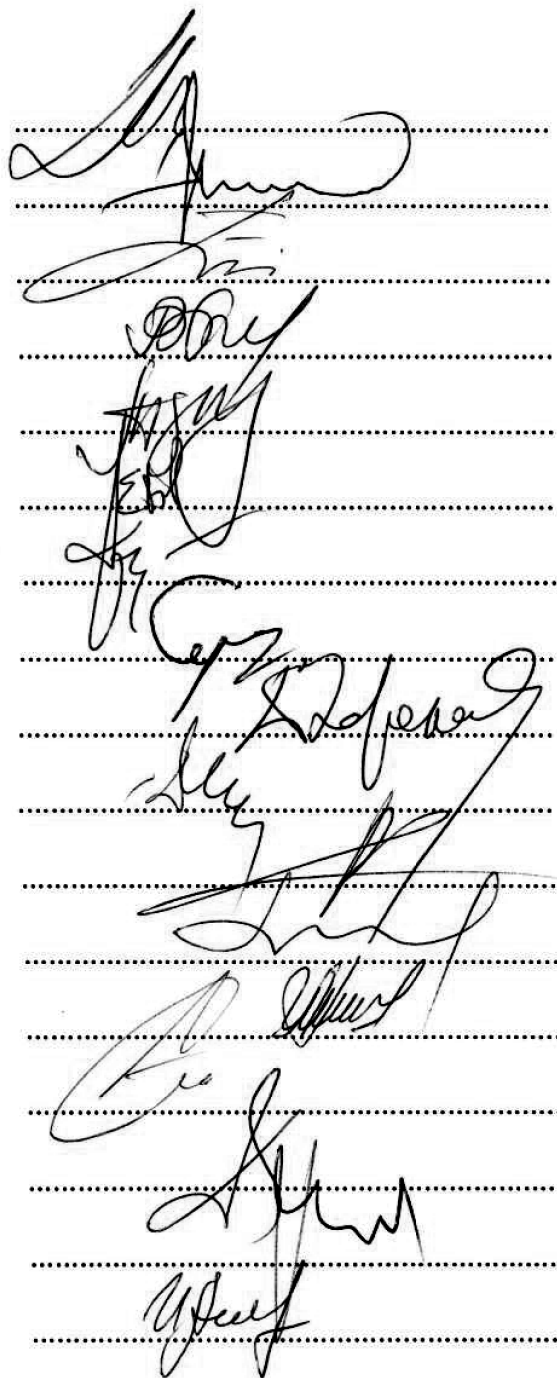
Проф. А. Тодорова

Проф. А. Савов

Доц. Д. Богданова

Доц. М. Господинова

Доц. И. Александрова

The image shows a series of handwritten signatures in black ink, each corresponding to one of the names listed on the left. The signatures are written on a background of horizontal dotted lines. The signatures vary in style, from cursive to more stylized, but all appear to be legible and authentic.

**СЪДЪРЖАНИЕ**

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Използвани съкращения.....                                            | 11 |
| 1.Епидемиология.....                                                  | 12 |
| 2.Патофизиология на малкомозъчното засягане.....                      | 12 |
| 3. Класификация и форми на наследствени малкомозъчни атаксии.....     | 13 |
| 3.1.Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии.....                | 13 |
| 3.2.Автозомно-рецесивни наследствени церебеларни атаксии.....         | 13 |
| 3.3.Х-свързани церебеларни атаксии.....                               | 28 |
| 3.4.Митохондриални церебеларни атаксии.....                           | 50 |
| 4. Диагноза на церебеларните атаксии.....                             | 50 |
| 5. Диференциална диагноза на наследствените малкомозъчни атаксии..... | 53 |
| 6. Лечение на наследствените малкомозъчни атаксии.....                | 54 |
| 7. Приложения.....                                                    | 57 |

**ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

|                                                               |                                                   |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>АК</b> – Аминокиселини                                     | <b>РНК</b> – Рибонуклеинови киселини              |
| <b>АТФ</b> – Аденозин трифосфат                               | <b>СР</b> – Сухожилни рефлекс                     |
| <b>ГТКП</b> – Генерализирани тонично-клонични пристъпи        | <b>ССЕП</b> – Соматосензорни евокирани потенциали |
| <b>ДНК</b> – Дезоксирибонуклеинови киселини                   | <b>СЦА</b> – Спинаocereбеларна атаксия            |
| <b>ДЦП</b> – Детска церебрална парализа                       | <b>ОСТ</b> – Оптично-кохерентна томография        |
| <b>ЕМГ</b> – Електромиография                                 | <b>СТХ</b> – Церебротендинозна ксантоматоза       |
| <b>ЕНГ</b> – Електроневрография                               | <b>ТЗБС</b> – Тазобедрена става                   |
| <b>ЕРГ</b> – Електроретинография                              | <b>тРНК</b> – Транспортни рибонуклеинови киселини |
| <b>ЗЕП</b> – Зрителни евокирани потенциали                    | <b>ФИ</b> – Фракция на изтласкване                |
| <b>КТ</b> – Компютърна томография                             | <b>ФИД</b> – Функционално изследване на дишането  |
| <b>ЛАС</b> – Латерална амиотрофична склероза                  | <b>AFP</b> – алфа фетопротеин                     |
| <b>МЕП</b> – Моторни евокирани потенциали                     | <b>DOPA</b> – dopamine                            |
| <b>МС</b> – Множествена склероза                              | <b>DRPLA</b> – Денто-рубро-палидолуйзиева атрофия |
| <b>МРТ</b> – Магнитнорезонансна томография                    | <b>HDL</b> – High density lipoproteins            |
| <b>МСА</b> – Мултисистемна атрофия                            | <b>MJD</b> – Machado Joseph disease               |
| <b>М.с.СЕП</b> – Мозъчностволови слухови евокирани потенциали | <b>NPA</b> – Болест на Niemann Pick A             |
| <b>НМА</b> – Наследствените малкомозъчни атаксии              | <b>NPB</b> – Болест на Niemann Pick B             |
| <b>НПР</b> – Невро-психично развитие                          | <b>NPC</b> – Болест на Niemann Pick C             |
| <b>нкРНК</b> – Некодиращи Рибонуклеинови киселини             | <b>NGS</b> – Next generation sequencing           |
| <b>ПЕТ</b> – Позитронно-емисионна томография                  | <b>WES</b> – Whole exome sequencing               |
|                                                               | <b>WGS</b> – Whole genome sequencing              |

Наследствените малкомозъчни атаксии (НМА) представляват голяма група хетерогенни в клинично и генетично отношение заболявания. При някои форми е налице изолиран панцеребеларен синдром, докато при други се добавят и екстрацеребеларни прояви, като пигментна дегенерация на ретината, екстрапирамидни двигателни нарушения, пирамидни прояви, корово засягане (епилептични пристъпи, когнитивни и поведенчески нарушения), невропатия и засягане на други органи и системи.

През последните 20 г. с бързото развитие на генетиката и обогатяването на молекулярно-генетичните методи на диагностика значително се разшири и познанието за НМА, за обуславящите ги генни дефекти и подлежащите патогенетични механизми, които биха били и основа на бъдещи терапевтични стратегии.

### 1. Епидемиология на наследствените малкомозъчни атаксии

Общата заболяемост от церебеларни дегенерации е около 1-5/100 000.

Болестността от АД СЦА е около 1/35 000, като СЦА тип 3 (Machado-Joseph) е най-честата АД форма, следвана от СЦА тип 2 и СЦА тип 6. Някои от формите се срещат с по-голяма честота в определени популации – СЦА тип 3 – в Португалия и Бразилия, СЦА 2 е най-честата в Испания, Италия, Норвегия, Куба и Сингапур. СЦА тип 6 е втората по честота в Холандия и Япония, а СЦА тип 7 – в Мексико и СЦА тип 10 сред американски индианци. Денто-рубро-палидолуизиевата атрофия е типична за Азия, но и за Португалия. Въпреки напредъка на молекулярно-генетичните изследвания в последните десетилетия между 20 и 33% от семействата с атаксия с АД тип на унаследяване остават без точна генетична диагноза.

Заболяемостта от АР церебеларни дегенерации е около 1-7,2/100 000, като най-честа е болестта на Friedreich, следвана от атаксия-окуломоторна апраксия 1 (AOA1) и атаксия-телангиектазия (АТ). В Норве-

гия по изключение АТ е най-честата форма с болестност 18%, а АOA1 е втора по честота в Португалия и Франция. При този тип на унаследяване между 37 и 60% от пациентите са без генетична верификация.

В България СЦА1, следвана от СЦА2 са най-често срещаните форми на автозомно-доминантни малкомозъчни атаксии, докато болестта на Friedreich, следвана от АТ са най-честите от групата на АР малкомозъчни атаксии.

### 2. Патофизиология на малкомозъчното засягане

Съвременните изследвания за връзките cerebellum – базални ганглии – thalamus – мозъчна кора дават възможност да се изяснят функциите на малкия мозък и неговите аферентни и еферентни връзки. Малкият мозък участва не само в моторния контрол но и в когнитивните и поведенчески процеси.

Клинично панцеребеларният синдром се разделя на церебеларен моторен синдром, вестибулоцеребеларен синдром и церебеларен когнитивно-афективен синдром на базата на анатомични и невроизобразяващи функционални изследвания.

Класическата топографска класификация: vermis, свързан с nucl. fastigii, средна зона, свързана с nucl. globosus и emboliformis и латерална зона, свързана с nucl. dentatus е заменена от нов подход на базата на функционална анатомия и свързаните синдроми:

- Церебеларният моторен синдром включва динамична атаксия, дисдиадохокинезия, интенционен тремор и хипотония. Първичната сензомоторна зона се намира в предния лоб и прилежащата част на лобул VI. Втора сензомоторна зона се намира в лобул VIII. Тези зони са свързани с каудалната част на моста, а от там с контралатералния lobus ant., който от своя страна посредством thalamus е свързан с моторната кора.
- Вестибулоцеребеларният синдром (vestibulocerebellar syndrome, VCS) се проявява с дефицит на погледната фиксация – нистагъм,

сакадирани очни движения, opsoclonus, замайване, статична и локомоторна атаксия в неопределена посока. Lobulus flocculonodularis се свързва с вестибуларните ядра, като са идентифицирани три подзони: Флокуло-парафлокуларна, nodulus–uvula ventralis (lobules IX и X), и дорзален окуломоторен vermis (lobules V–VII). Вестибуло-церебеларните и вестибулоспиналните системи са тясно свързани.

- Церебеларният когнитивно-афективен синдром се установява при пациенти с лезии в задния малкомозъчен дял, т.нар. когнитивен cerebellum lobules VI, VII и най-вероятно lobulus IX). Когнитивни нарушения се установяват при редица заболявания на малкия мозък, като тежестта на тези прояви варира от дискретни до тежки псевдопсихиатрични нарушения. Екзекутивните функции, зрително-пространствените умения и вербалната памет са засегнати. При някои пациенти са нарушени езиковото процесиране и афектът. Тежка форма на увреда е синдромът за задната фоса или т.нар. церебеларен мутизм, наблюдаван при деца, оперирани за тумори на средната линия, като медулобластоми.

### 3. Класификация и форми на наследствените малкомозъчни атаксии

Класифицират се на четири групи въз основа на начина си на унаследяване:

- Автозомно-доминантни атаксии и епизодични атаксии
- Автозомно-рецесивни атаксии
- X-свързани атаксии
- Митохондриални атаксии

#### 3.1. Автозомно-доминантни спиноцеребеларни атаксии

Идентифицирани са 48 подтипа СЦА, обусловени от мутации в 35 гена. Най-честите форми се дължат на патологични тринуклеотидни експанзии (polyQ–най-често – CAG; но и CTA/CTG) в различни гени,

(ATXN1/СЦА1, ATXN2/СЦА2, ATXN3/СЦА3, CACNA1A/СЦА6, ATXN7/СЦА7, TBP/СЦА17, ATN1/DRPLA). Налице са и форми с патологично повишени пента – и хексануклеотидни повтори, като при СЦА 10, 37 и 36. При останалите форми се установяват точкови мутации, делеции, инсерции и дупликации.

Голяма част от формите не могат да бъдат разграничени само на базата на клиничните си прояви, което налага последващата генетична верификация.

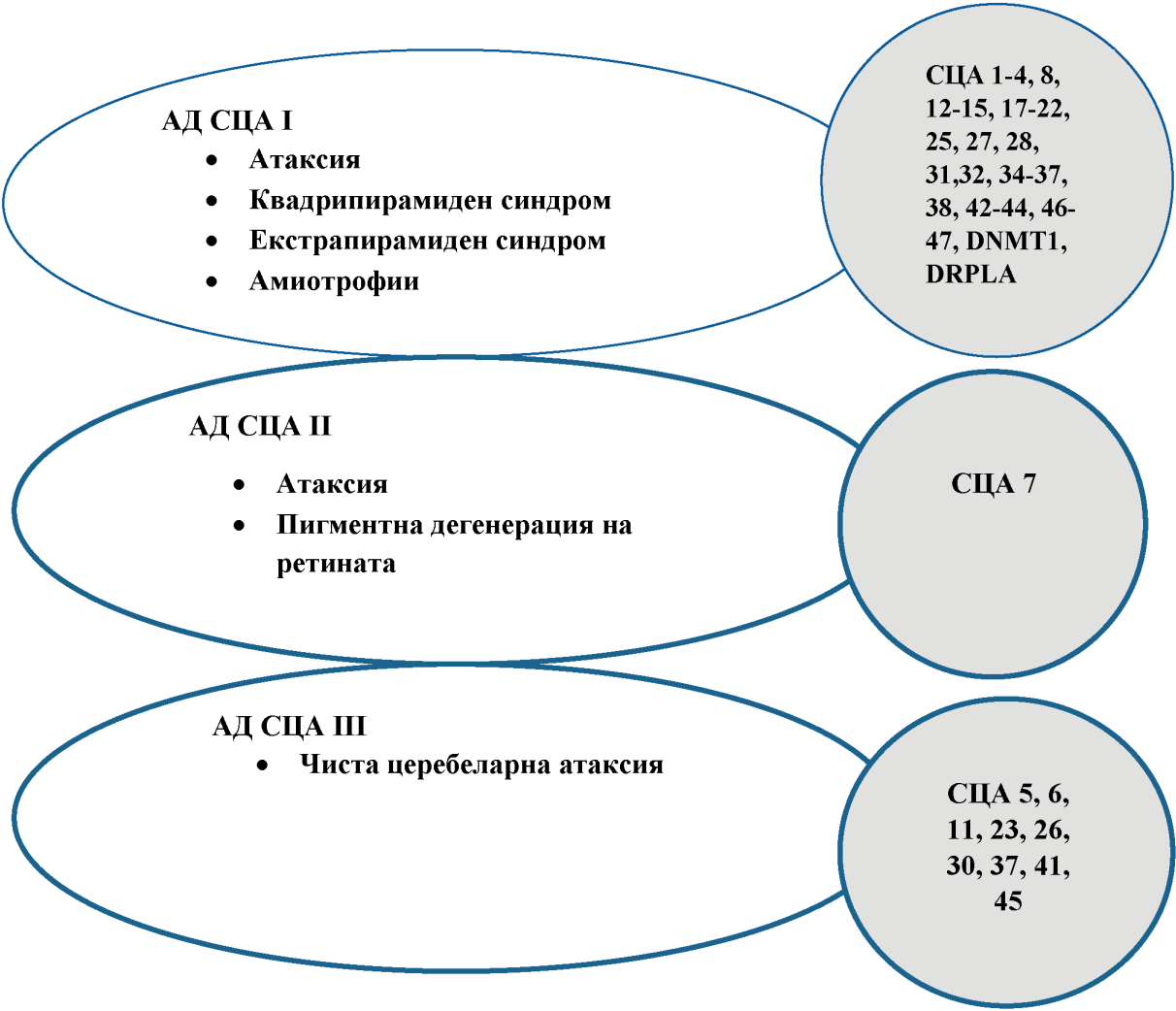
Патогенетичните механизми, обуславящи невродегенерацията при АД СЦА са комплексни и включват: патологично повишената тринуклеотидна експанзия, свързана с РНК токсичност, митохондриалната дисфункция, нарушенията във функцията на някои йонни канали, смущенията в автофагията и т.н. Изразената клинична хетерогенност при АД СЦА по отношение на възрастта на начало, скоростта на прогресията и тежестта на заболяването предполагат и влиянието на гени-модификатори.

Началото при СЦА, обусловени от патологични тринуклеотидни експанзии, най-често е между 20 и 40 г., като е налице обратна корелация с големината на експанзията. Статичната, локомоторната и динамичната атаксия са първите прояви, които прогресират във времето и водят до загуба на самостоятелна походка след различен период от време. Панцеребеларният синдром най-често се комбинира и с екстрацеребеларни прояви – квадрипирамиден синдром, екстрапирамиден синдром, ретинна дегенерация, деменция и епилептични пристъпи (таблица 1).

АД СЦА, независимо от обуславящите ги патогенетични механизми, се разделят на три типа на базата на наличието или липсата на екстрацеребеларно засягане въз основа на класификацията на Harding от 1982. При тип I церебеларната атаксия се асоциира с други неврологични прояви, докато при тип III е налице чиста церебеларна атаксия. При тип II или СЦА7 се установява и пигментна дегенерация на ретината (фигура 1).

Фигура 1. Клинична класификация на АД СЦА.

Таблица 1. Типове АД СЦА и асоциираните с атаксията екстрацеребеларни прояви.



| Клинични прояви, асоциирани с атаксията | Тип АД СЦА                             |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Невропатия                              | 1, 2, 3, 4, 18, 25, 38, 43, 46         |
| Пирамидни белези                        | 1, 3, 7, 8, 10, 14, 15, 17, 35, 40, 43 |
| Дистония                                | 3, 14, 17, 20, 35                      |
| Миоклонии                               | 14                                     |
| Паркинсонов синдром                     | 2, 3, 10, 14, 17, 19/22, 21            |
| Тремор                                  | 12, 15, 27                             |
| Хорея                                   | 17, 27, DRPLA                          |
| Когнитивни нарушения                    | 2, 8, 13, 17, 19/22, 21, 36, 44, DRPLA |
| Психични прояви                         | 2, 17                                  |
| Офталмоплегия                           | 2, 3, 28, 40                           |
| Зрителни нарушения                      | 7                                      |

|                                          |                 |
|------------------------------------------|-----------------|
| Клинични прояви, асоциирани с атаксията  | Тип АД СЦА      |
| Фасцикулации на лицевите мускули и езика | 36              |
| Ихтиоза                                  | 34              |
| Епилептични пристъпи                     | 10, 19/22, ATN1 |
| Нарколепсия                              | DNMT1           |
| Слухово нарушение                        | 31, 36, DNMT1   |

### 3.1.1. АД СЦА, обусловени от патологично увеличени тринуклеотидни повтори

Таблица 2. АД СЦА, обусловени от патологично увеличени нуклеотидни повтори.

| Ген   | Мутация                           | Заболяване                                   | Клинични прояви, допълващи атаксията                                                                                                                                         | Коментар                                                                                                                                |
|-------|-----------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATN1  | CAG (Gln) в екзон 5, над 48 копия | DRPLA (Ден-то-рубро-палидо-луйзиева атрофия) | Хорея, деменция, миоклонус, епилептични пристъпи                                                                                                                             | Изразена антиципация<br>Най-честата СЦА в Япония<br>ДД с хорея на Huntington                                                            |
| ATXN1 | CAG (Gln) В екзон 8, над 39 копия | СЦА1                                         | Периферна невропатия, пирамидни белези, булбарен синдром, когнитивни нарушения                                                                                               | По-изразена антиципация при унаследяване от бащата                                                                                      |
| ATXN2 | CAG (Gln) в екзон 1, над 33 копия | СЦА2                                         | ↓ СР, деменция, невропатия, забавени очни сакади                                                                                                                             | По-изразена антиципация при унаследяване от бащата<br>Ефект на родоначалника в Куба                                                     |
| ATXN3 | CAG (Gln) в екзон 8, 60-87 копия  | СЦА3                                         | Амиотрофия, фасцикулации, сетивен дефицит, нистагъм, забавена скорост на очните сакади, квадрипирамиден синдром, екстрапирамиден синдром, намалена продължителност на живота | По-изразена антиципация при унаследяване от бащата<br>Ефект на родоначалника в Португалия<br>Известна още като болест на Machado-Joseph |

| Ген     | Мутация                                   | Заболяване          | Клинични прояви, допълващи атаксията                                                                                    | Коментар                                                                               |
|---------|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ATXN7   | CAG (Gln) в екзон 1, над 36 копия         | СЦА7                | Загуба на зрение/ ретинопатия, бърза прогресия, намалена продължителност на живота                                      | По-изразена антиципация при унаследяване от бащата                                     |
| ATXN8   | CAG (Gln) в екзон 1                       | СЦА8                | Бавна прогресия, патологично оживени СР, намален вибрационен усет, при ранно начало когнитивни нарушения                | По-изразена антиципация при унаследяване от майката                                    |
| ATXN8OS | CAG (Gln) 3' UTR, 71-1300 копия           |                     |                                                                                                                         |                                                                                        |
| ATXN10  | ATTCT в интрон 9, над 800 копия           | СЦА10               | Епилептични пристъпи при някои семейства                                                                                | По-изразена антиципация при унаследяване от бащата<br>Ефект на родоначалника в Мексико |
| CACNA1A | CAG (Gln) в екзон 7, 20-33 копия          | СЦА6                | Може да започне като епизодична атаксия, като е с бавна прогресия, начало след 50 г, нормална продължителност на живота | Без антиципация                                                                        |
| TBP     | CAG или CAA (Gln) в екзон 3, над 49 копия | СЦА17               | Когнитивни нарушения, хорей, дистония, миоклонус, епилептични пристъпи                                                  | Антиципацията е честа                                                                  |
| BEAN1   | TGGAA в интрон 6                          | СЦА31 (OMIM 117210) |                                                                                                                         | Честа в Япония                                                                         |
| NOP56   | GGCCTG в интрон 1, над 650 копия          | СЦА36               | Сухожилна хиперрефлексия, фасцикулации, атрофия на езика                                                                | Без категорични данни за антиципация                                                   |
| PPP2R2B | CAG, 51-78                                | СЦА12 (OMIM 604326) | Акционен тремор в четвъртото десетилетие, когнитивни/ психични нарушения, хиперрефлексия, Паркинсонов синдром           | Без категорични данни за антиципация                                                   |

### 3.1.1.1. СЦА1

Засяга около 6% от АД СЦА, като по-висока относителна честота 39-41% се описва в Сърбия, Русия и Южна Африка. Това е и най-честата форма на СЦА с АД тип на унаследяване в България.

СЦА тип 1 е невродегенеративно заболяване, обусловено от патологично увеличена тринуклеотидна експанзия CAG в кодиращата част на *ATXN1* – гена, локализиран в 6p22-p23. Нормалният брой на тринуклеотидните CAG-повтори е 6-42. Клинични прояви се наблюдават при брой на CAG между 39 и 84. Предполага се, че *ATXN1* участва в потискането на транскрипцията и регулацията на Notch и *Capicua* контролираните процеси на развитие. Счита се, че пенетрантността е 100% до 52-годишна възраст (Genis D. и съавт. 1995).

Клиничните прояви включват прогресираща статична, локомоторна и динамична атаксия, дизартрия, квадрипирамиден синдром и когнитивен дефицит. Очевидните нарушения включват хиперметрични сакади и нистагъм, наблюдавани в ранните етапи на заболяването. С прогресиране на болестта сакадите се забавят и се развива вертикална погледна пареза, впоследствие се развива и хоризонтална погледна пареза. Дисфагията и гълтателните нарушения прогресират и могат да доведат до аспирационна пневмония. Сетивни нарушения по типа на парестезии са по-редки, но при около 50% от болните се установява смутен вибрационен усет при запазен усет за болка и температура. Сфинктерните нарушения са леки и включват императивни позиви за уриниране и инконтиненция на урина. Когнитивните нарушения са леки и се наблюдават при около 20–30% от случаите. Предимно са засегнати вербалната памет и екзекутивните функции, което е по-изразено в сравнение със СЦА2 и СЦА3. Умствената изостаналост се наблюдава само при големи експанзии и клинично начало преди 15-годишна възраст. При тези ранни форми се установяват булбарна слабост, амиотрофии и офталмоплегия. При тези пациенти прогресията е по-бърза. Много рядко могат да са налице диплопия, оптична атрофия, хо-

реични и дистонни хиперкинези, които се наблюдават в напредналите стадии на заболяването.

Времето между началото на клиничните прояви и загубата на самостоятелна походка е средно 6,0 г., което е по-бързо в сравнение със СЦА 2 и СЦА3. Полът няма определяща роля за скоростта на прогресията.

При част от болните ЕНГ е с данни за сензорна аксонна полиневропатия. При пациентите със СЦА МЕР са с данни за удължаване на централното и периферно проводно време. От друга страна ЗЕР и м.с.СЕР в редки случаи показват неспецифични промени.

При голяма част от пациентите МРТ на главния мозък е с данни за атрофия на малкомозъчния вермис, хемисферите, моста, продълговатия мозък и шийната част на гръбначния мозък, което корелира с резултатите от невропатологичните изследвания, при които основните засегнати от невродегенерация структури са клетките на Purkinje, nucleus dentatus, ядрата на мозъчния ствол, oliva inferior и tractus spinocerebellaris.

### 3.1.1.2. СЦА2

Спиноцеребеларната атаксия тип 2 е една от най-честите полиглутаминови (polyQ) заболявания. На тази форма се падат около 15% от АД СЦА, като е и втора по честота от АД СЦА в българската популация.

Дължи се на доминантна свръхмерна (над 32-33) експанзия на тринуклеотида CAG в *ATXN2* – гена. За нормален брой CAG повторения в *ATXN2* се считат 13–31, като най-често броят при здрави хора е 22. При по-голяма експанзия от 31 CAG триплета се развива СЦА 2. При 32-33 триплета се развива атаксия с много късно начало, като най-често повторенията при болните са в диапазона 37-39. В случаите с CAG експанзия над 200 се установяват много тежки мултисистемни инфантилни форми на заболяването.

Умерено повишеният брой на тези тринуклеотидни повторения до 34 се асоциира и с развитие на латерална амиотрофична склероза (ЛАС).

Предполага се че *ATXN2* протеин участва в процесирането на иРНК, транслацията, освобождаването на калций от ендоплазматичния ретикулум, вътре-

клетъчния транспорт на рецептора за епидермалния растежен фактор и поддържането на невронната хомеостаза. Ataxin-2 се експресира предимно в клетките на Purkinje, mesencephalon, medulla oblongata, невроните на substantia nigra, като се локализира в апарата на Golgi/ ендоплазматичния ретикулум. Мутантният протеин агрегира в ендоплазматичния ретикулум под формата на патологични включвания.

Оливо-понтocereбеларната атрофия е типична характеристика на болните със СЦА 2 на фона на другите АД атаксии, като се установява рано на фона на заболяването. При аутопсирани болни е налице значима атрофия на малкия мозък, моста и кората на фронталните дялове.

По-голяма нестабилност на CAG експанзията в следващите поколения се установява при предаване през бащата.

Заболяването започва в зряла възраст, като клиничната картина не е хомогенна. Основните клинични прояви включват статична, локомоторна и динамична атаксия и дизартрия. Изразено забавяне на очните сакади и сензомоторна полиневропатия се наблюдават при повече от 50% от болните. Други клинични прояви, които могат да се наблюдават при тази форма са пирамидни белези, екстрапирамидни прояви (дистонни хиперкинези и паркинсонов синдром), засягане на периферния двигателен неврон, когнитивен регрес и други.

ЕНГ изследване установява редукция на амплитудите на ЧНАП, по-изразено за горните крайници. ССЕРП липсват или са с удължени латентни времена при голяма част от болните. М.с.СЕРП са абнормни при над 50% от пациентите със СЦА2.

МРТ на главния мозък установява ранна оливопонтocereбеларна атрофия. ПЕТ е с данни за глюкозен хипометаболизъм с понтocereбеларна локализация. Воксел-базирана морфометрия демонстрира изразена атрофия на малкомозъчните хемисфери, vermis, pons, mesencephalon и thalamus. От супратенториалните структури атрофични изменения се установяват в об-

ластта на орбитофронталния, темпоромезиалния, инсуларния кортекс и първичната соматосензорна кора.

### 3.1.1.3. СЦА3

Известна още като Machado Joseph disease (MJD), е най-честата в световен мащаб СЦА, на която се падат около 20% от пациентите с АД унаследяване в САЩ и около 50% от тези в Германия, Япония, Португалия и Тайван. В България на този етап няма генетично верифицирани болни.

Заболяването се дължи на патологично повишен брой повтори CAG в кодиращия район на *MJD1* гена. Ataxin-3 е малък разтворим протеин, който се движи между ядрото и цитоплазмата. В норма предимно се локализира в цитоплазмата, а при увредените неврони Ataxin-3 е локализиран в ядрото. Ролята му е на ензим, който деубиквитинизира дългата верига на убиквитина.

Възрастта на начало е силно вариабилна – от 5 до 70-годишна възраст с прогресираща атаксия, дизартрия, нистагъм, сакадирани и забавени очни движения, офталмоплегия. Могат да са налице лицева атрофия, дистонни хиперкинези, спастично повишен мускулен тонус и амиотрофии. Установява се леко когнитивно нарушение, без да се достига до умерен или тежък дементен синдром.

Преживяемостта е средно 20-25 г. след клиничното начало.

MJD се класифицира в следните подтипове на базата на клиничните прояви: (Sequeiros J и съавт. 1993; Matsumura R. и съавт. 1996):

“Тип I” с начало около 25 г. с водещ спастично повишен мускулен тонус, ригидност, брадикинезия и лека атаксия

“Тип II” с атаксия и прояви на ангажиране на централния двигателен неврон.

“Тип III” с късно начало на атаксия, амиотрофия и арефлексия

Според някои автори се оформя и “тип IV”, при който е налице Паркинсонов синдром.

Тази класификация подчертава клиничната хетерогенност на СЦА3. При някои от случаите Паркинсоновият синдром е водещ и се повлиява от DOPA терапия. Спастично повишеният мускулен тонус и невропатията са по-чести, в сравнение с другите АД СЦА. Аксонната невропатия, асоциирана с амиотрофии и фасцикулации, е по-типична при късно начало. Тежестта на полиневропатията корелира повече с възрастта на пациентите, отколкото с броя на повторите. Проблемите със съня също са много характерни за заболяването: поведенчески нарушения по време на REM съня, централна сънна апнея, дневна сънливост и синдром на неспокойните крака.

MPT на главния мозък е с данни за понтоцеребеларна атрофия и дилатиран четвърти вентрикул. Налице са и лезии в областта на базалните ганглии, предимно при пациентите с изразен екстрапирамиден синдром. Тежестта на MPT промените корелира с големината на CAG експанзията.

#### 3.1.1.4. СЦА6

Тази форма на атаксия от етиопатогенетична гледна точка е каналопатия. Мутациите са патологични експанзии от 20–33 CAG повтори върху хромозома 19p13.2-p13.1, където е локализиран *CACNA1A* гена, който кодира  $\alpha 1A$  субединицата на P/Q волтажно зависим калциев канал. Този канал е силно експресиран в цитоплазмата и ядрото на клетките на Purkinje, но и в ядрата на неврони при други дегенеративни заболявания с патологични експанзии. Мутации в този ген се свързват и с епизодична атаксия 2 и фамилна хемиплегична мигрена.

Счита се, че тази форма е по-лека в сравнение със СЦА 1-3 и 7, като започва между 16 и 72 г. със статична и локомоторна атаксия. Според някои автори първоначалните симптоми са диплопия, дизартрия, вертиго и болки в долните крайници. Заболяването е бавно прогресиращо предимно по отношение на локомоторната атаксия, дизметрията и дизартрия,

като рядко са налице и епизодични влошавания. Други прояви са дисфагия, диплопия, нистагъм, абнормен вестибуло-окуларен рефлекс, хиперрефлексия, невропатия, екстрапирамидни прояви (Паркинсонов синдром, дистония и блефароспазм, миоклонии), когнитивни нарушения, депресия и умора. MPT е с данни за малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.1.5. СЦА7

На СЦА7 се падат между 1% и 11,7 % от доминантните форми на атаксия, като болестността е по-висока в скандинавските страни.

Заболяването е обусловено от патологична експанзия в *ATXN7*-гена, при който нормалният брой на повторите е от 4 до 18. Антиципацията е по-изразена при унаследяване от бащата.

*ATXN7* е транскрибционен фактор с критична роля в ремоделирането на хроматин на ниво ацетилиране и деубиквитинизиране на хистони.

Клиничното начало е най-често между второ и четвърто десетилетие, но може да достигне до 70-годишна възраст.

Формите с начало в детската възраст са изключително тежки, започват най-често между 3 мес. и 3-годишна възраст и броят на CAG-повторите е над 100-150. Прогресията е бърза и леталният изход настъпва за няколко месеца или години. Налице са освен атаксия, тежка хипотония, епилептични пристъпи, миоклонии, дисфагия, сърдечно засягане със структурни аномалии, предимно на атриалния септум, ductus arteriosus, сърдечна недостатъчност, хепатомегалия.

Класическият фенотип, обусловен от 50-55 CAG повтора, е с начало предимно в юношеска възраст, като комбинира зрителни нарушения с атаксия. Най-често заболяването започва с нарушение на цветното зрение (синьо-жълта дисхроматопсия), следвано от намаление на зрителната острота (засягане на централното зрение). Церебеларната дисфункция

и пирамидните белези се появяват по-късно в хода на еволюцията. Очните дъна са характеризират с пигментни промени в областта на макулите – cone-rod дистрофия. На ангиофлуорографията са налице хипопигментации във вид на хало в макулата, известно още като bull's-eye, в рамките на cone-rod дистрофия, които с прогресията на заболяването изчезват, като се наблюдава атрофия на макулата и бял оптичен диск.

Церебеларната атаксия се асоциира с пирамидни белези, дисфагия, дизартрия, атрофия на езика, забавени очни сакади, външна офталмоплегия, в редки случаи и хипакузис. В свое проучване Benton и съавт. през 1998 г. описва психози, слухови халюцинации, делюзии, поведенчески нарушения в асоциация с екстрапирамидни прояви (орофациални дискинезии, хореоатетоза в горните крайници и дистония). При брой на повторите между 36 и 43 заболяването е с късно начало с водеща атаксия и с много малко или липсващи ретинни абнормности.

При поставяне на диагнозата е важно провеждането на подробна офталмологична оценка, вкл. фундоскопия, ЕРГ, флуоресцеинова ангиография, които да докажат cone-rod дистрофията. ЕНГ и ЕМГ установяват ангажиране на периферния двигателен неврон, което е установено и от невропатологични изследвания. МРТ е с данни за атрофия на малкия мозък и шийния миелон.

Поради прогресиращата булбарна слабост честа причина за леталния изход е аспирационна пневмония.

#### 3.1.1.6. СЦА8

Обуславя се от двупосочна транскрипция в локус върху хромозома 13q21, включващ експанзия от CTG в *ATXN8OS* гена и допълнителна CAG експанзия в *ATXN8* гена. Тези вариации водят до токсичен ефект на ниво РНК и протеин.

Клинично протича като бавно прогресираща атаксия с начало между 13 и 65 г., а необходимостта да се използват помощни средства за придвижване се на-

блюдава около 20 г. след началото на заболяването. Очедвигателни нарушения се наблюдават при умерено до тежко засегнатите болни. Установява се и квадрипирамиден синдром, миоклонии и атетозни движения в горните крайници. При малка част от болните е смутен и вибрационният усет. Невропсихологичните изследвания установяват нарушения във вниманието и ексекутивните функции, както са налице и психични нарушения. Умствено изоставане е налице при начало в детската възраст. МРТ на главен мозък е с данни за атрофия на малкомозъчните хемисфери и вермиса, при относително съхранен мозъчен ствол и главен мозък.

#### 3.1.1.7. СЦА10

Разграничава се в три аспекта от останалите АД СЦА: клинично е комбинация на атаксия с епилепсия, основно е разпространена в Северна и Южна Америка и генетично е обусловена от патологична пентануклеотидна експанзия (ATTCT) в *ATXN10* – гена.

Възрастта на начало варира от 10 до 49 г., като е налице антиципация в следващите поколения. Започва със статична, локомоторна атаксия, дизартрия, като пълната изява на панцеребеларен синдром се развива за 5-10 г. Установяват се нистагъм, сакадирани очни движения, пирамидни белези и полиневропатия. Типичните епилептични пристъпи при тази форма са ГТКП или комплексни парциални пристъпи с вторична генерализация. В началото се е считало, че епилепсията не прогресира и се повлиява от стандартните антиепилептични лекарствени средства, но при част от болните с прогресия на заболяването епилептичният синдром се повлиява трудно и налага антиепилептичната политерапия да се комбинира с вагус нервна стимулация или епилептична хирургия.

#### 3.1.1.8. СЦА12

Много честа е в Северна Индия, където съставлява около 16% от всички АД форми. Обусловена е от патологична тринуклеотидна експанзия на CAG/CTG върху

хромозома 5q32, където е локализиран *PPP2R2B* – гена. Той кодира множество регулаторни субединици на тримерната фосфатаза PP2A. Нормалната дължина на триплета е 4-32, като се счита че над 46 повтора се развива заболяване.

Първите клинични прояви се наблюдават около 30-годишна възраст с тремор в горните крайници и главата които се засилват с прогресия на заболяването. При някои пациенти лека локомоторна атаксия и дизартрия могат да са налице в началото на клиничните прояви. В някои случаи наред с атаксията и окулomotorните прояви на церебеларно засягане се наблюдават лека невропатия, лицеви миокимии, дистонии, Паркинсонов синдром, пирамидни белези, деменция и дисфагия. В късните стадии са налице и прояви на автономна дисфункция. МРТ е с данни за атрофия на главния и малкия мозък. Diffusion tensor imaging (DTI) установява микроструктурни промени в областта на малкомозъчните ядра, церебеларните пътища, вестибуларните ядра и дифузна увреда на бялото мозъчно вещество.

#### 3.1.1.9. СЦА17

Заболяването е с комплексен и вариабилен фенотип, в някои случаи припокриващ се с този на хорейта на Huntington. Тази форма е обусловена от абнормна експанзия CAG/CAA в TATA-box binding protein (*TBP*) гена върху 6q. За разлика от другите АД СЦА с патологични експанзии, тук специфичната структура на *TBP*-гена не води до антиципация. СЦА17 понякога представлява диагностичен проблем, вследствие на непълната пенетрантност.

Възрастта на начало е силно вариабилна – между 3 и 60 г. Основните клинични прояви включват атаксия и/или деменция, наблюдавана в около 73% от случаите. Често се установяват и психични нарушения, като агресия, параноя, еуфория и депресия. Хореичните хиперкинези са типични при тази форма на атаксия и поради комбинацията с психиатрични и

когнитивни нарушения, СЦА влиза в диференциалната диагноза на хорейта на Huntington. СЦА17 е още наречена Huntington-подобно заболяване 4. По-рядко съобщавани прояви включват епилепсия (20%), автономни нарушения (9%), апраксия (7%), невропатия (3%).

Основните неврорадиологични характеристики при СЦА17 включват: церебрална, церебеларна атрофия, линейни хиперинтензни лезии в областта на putamen. Флуорозедоксиглюкоза ПЕТ установява редукция на глюкозния метаболизъм в областта на базалните ганглии при пациенти със СЦА17.

#### 3.1.1.10. СЦА31

Заболяването е с голяма честота в Япония, където съставлява 8–42% от АД СЦА. Дължи се на инсерция, съдържаща пентануклеотидна експанзия (TGGAA)<sub>n</sub> в областта на припокриващите се интрони на *BEAN* и *TK2* гените върху 16q21–q22.

Клинично протича, като късна и чиста форма на атаксия с МРТ данни за церебеларна атрофия. Рядко се описват и екстрапирамидни прояви – лицеви дистонии и блефароспазм.

#### 3.1.1.11. СЦА36

Заболяването е обусловено от хексануклеотидна експанзия GGCCTG (650–2,500) в nucleolar protein 56 гена (*NOP56*). Счита се за РНК-медирано невродегенеративно заболяване, дължаща се на РНК токсичност.

Освен бавно прогресиращия панцеребеларен синдром, друга основна изява е ангажирането на периферния двигателен неврон. Съобщават се изразени вариации между различните популации: атрофия и фасцикулации на крайниците и езика се установяват при 12% от френските пациенти и 63% от японските, като честотата нараства с прогресия на заболяването. Други прояви са пирамидни белези, невросензорно намаление на слуха и леко когнитивно нарушения с предимно ангажиране на ексекутивните функции. МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия.

### 3.1.1.12. Денто-рубро-палидолуийзева атрофия (DRPLA)

Дължи се на патологична експанзия CAG в *ATN1* гена, който кодира atrophin-1, известен като член на семейство транскрипционни корепресори, участващи в ядрената сигнализация.

DRPLA е АД форма, клинично характеризираща се с комбинация от церебеларна атаксия, хореоатетоза, миоклонии, епилепсия, деменция и психични нарушения. Терминът е въведен от Smith и съавт. при описание на невропатологичните промени, включващи изразена невронна загуба в рамките на денто-рубро и палидолуийзевата система при спорадичен пациент. Характеризира се с изразена клинична вариативност, обусловена от големината на експанзията.

При начало в юношеска възраст основните прояви са като при прогресивна миоклонична епилепсия (атаксия, миоклонии, епилепсия и когнитивен упадък). При тази форма се установяват също и абсанси и миоклонични пристъпи. При начало след 40 г. епилептичните пристъпи са много по-редки, но прогресиращата атаксия, хореични хиперкинези и деменция, поставят DRPLA в диференциално диагностичната група на хорейта на Huntington. При пациентите с малки експанзии (49–55) клиничната картина включва чист панцеребеларен синдром. МРТ установява атрофия на малкия мозък и мозъчния ствол, с изразено засягане на понтинния tegmentum.

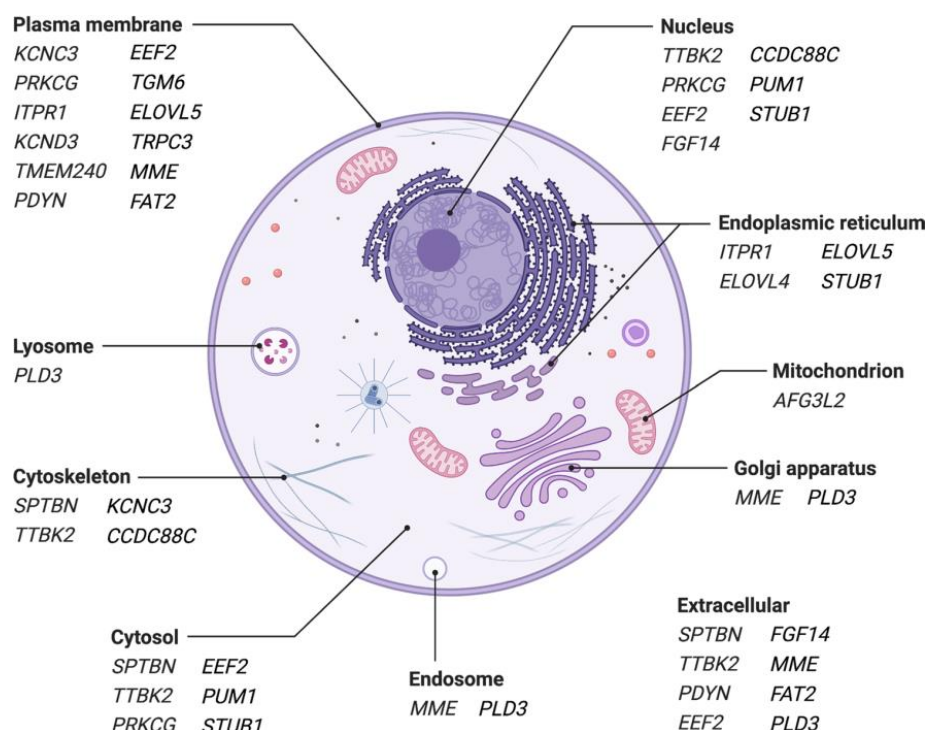
### 3.1.2. АД форми, които не се дължат на патологични експанзии

Таблица 3. АД СЦА, които не се дължат на патологични експанзии. При някои от гените е налице и АР тип на унаследяване.

| Ген            | Начин на унаследяване | Фенотип |             | Други клинични характеристики /Коментари                     | Gene Review / OMIM                     |
|----------------|-----------------------|---------|-------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                |                       | Атаксия | Спастицитет |                                                              |                                        |
| <i>AFG3L2</i>  | АД                    | +       | +           | Офталмопареза, птоза, забавени очни сакади                   | СЦА28 (OMIM 610246)                    |
|                | АР                    |         |             |                                                              | SCAR5 (OMIM 614487)                    |
| <i>CACNA1A</i> | АД                    | +       | -           |                                                              | Епизодична атаксия тип 2 (OMIM 108500) |
| <i>ITPR1</i>   | АД                    | +       | -           | Начало в зряла възраст, бавна прогресия                      | СЦА15/16 (OMIM 606658)                 |
|                | АД                    | +       | -           | Конгенитално, непрогресиращо                                 | СЦА29 (OMIM 117360)                    |
| <i>KCNC3</i>   | АД                    | +       | -           | Начало в зряла възраст, бавна прогресия                      | СЦА13                                  |
|                |                       |         |             | Конгенитално, непрогресиращо                                 |                                        |
| <i>KCND3</i>   | АД                    | +       | -           |                                                              | СЦА19/22 (OMIM 605411)                 |
| <i>PRKCG</i>   | АД                    | +       | -           |                                                              | СЦА14                                  |
| <i>TTBK2</i>   | АД                    | +       | +           | Квадрипирамиден синдром, нистагъм и сакадирани очни движения | СЦА11                                  |

| Ген            | Начин на унаследяване | Фенотип |             | Други клинични характеристики /Коментари                                                                                           | Gene Review / OMIM   |
|----------------|-----------------------|---------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                |                       | Атаксия | Спастицитет |                                                                                                                                    |                      |
| <i>TMEM240</i> | АД                    | +       | -           | Когнитивен дефицит                                                                                                                 | СЦА21                |
| <i>SPTBN2</i>  | АД                    | +       | -           |                                                                                                                                    | СЦА5 (OMIM 600224)   |
|                | АР                    |         |             |                                                                                                                                    | SCAR14 (OMIM 615386) |
| <i>PDYN</i>    | АД                    | +       | -           | Дизартрия, забавени очни сакади, положителен патологичен рефлекс на Babinski и смутена проприорецепция                             | СЦА23                |
| <i>EEF2</i>    | АД                    | +       | -           | Дизартрия, нистагъм                                                                                                                | СЦА26                |
| <i>FGF14</i>   | АД                    | +       | -           | Орофациални дискинезии, очедвигателни прояви (нистагъм, дизметрични сакади, страбизъм), психиатрични прояви и когнитивни нарушения | СЦА27                |
| <i>ELOVL4</i>  | АД                    | +       | -           | Еритрокератодермия                                                                                                                 | СЦА34                |
| <i>TGM6</i>    | АД                    | +       | +           | Нистагъм, забавени очни сакади, засягане на централния двигателен неврон (псевдобулбарна парези и оживени СР).                     | СЦА35                |
| <i>ELOVL5</i>  | АД                    | +       | -           |                                                                                                                                    | СЦА38                |
| <i>CCDC88C</i> | АД                    | +       | -           | Патологично оживени СР                                                                                                             | СЦА40                |
| <i>TRPC3</i>   | АД                    | +       | -           |                                                                                                                                    | СЦА41                |
| <i>MME</i>     | АД                    | +       | -           | Сензомоторна полиневропатия                                                                                                        | СЦА43                |
| <i>FAT2</i>    | АД                    | +       | -           |                                                                                                                                    | СЦА45                |
| <i>PLD3</i>    | АД                    | +       | -           | Аксонна сензорна полиневропатия                                                                                                    | СЦА46                |
| <i>STUB1</i>   | АД                    | +       |             | Дизартрия, когнитивен упадък, депресия и тревожност.                                                                               | СЦА48                |

Фигура 2. Локализация на протеините, дисфункцията на които водят да развитие на АД СЦА, несвързани с патологични експанзии.



### 3.1.2.1. СЦА5

Тази форма на АД СЦА е резултат от мутации в *SPTBN2* гена, кодиращ  $\beta$ -III-spectrin, който се експресира в клетките на Purkinje и малкомозъчната кора.  $\beta$ -III spectrin се свързва с апарата на Golgi и цитоплазмените везикули и регулира глутаматната сигнализация.

Основните клинични прояви на заболяването включват атаксия, дизартрия и нистагъм с начало в детска възраст и много бавна прогресия, поради което болните запазват способността си за самостоятелно придвижване. МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия.

### 3.1.2.2. СЦА11

Заболяването се обуславя от мутации в *TTBK2*

гена, който кодира киназа, която фосфорилира микротубулно-асоциирани тау протеин, микротубулно-асоциирания протеин 2 (MAP2),  $\beta$ -tubulin, CEP164 и атипичния kinesin KIF2A с микротубулна локализация. Предполага се, че участва и в образуването на

първичните цилии по време на ембриогенезата. Мутантният *TTBK2* интерферира с нормалния протеин с доминантно негативен ефект, което води до нарушена регулация на гореописаните процеси. *TTBK2* се експресира и в други органи (bronхи, бял дроб, гладки мускули, тестиси, фалопиеви тръби).

СЦА 11 е относително доброкачествена форма с късно начало и бавна прогресия, асоциирана с квадрипирамиден синдром, нистагъм и сакадирани очни движения. МРТ е с данни за церебеларна атрофия.

### 3.1.2.3. СЦА13

Представлява относително по-доброкачествена форма, обусловена от мутации в *KCNC3* гена, локализиран върху хромозома 19. Той кодира калиев йонен канал, необходим за бързата реполяризация на невроните. Kv3.3 се свързва с актина и стабилизира кортикалната актинова мрежа. Мутациите в този ген водят до нарушения в регулацията на продължителността и честотата на генериране на акционните потенциали и

реорганизация на функцията на  $\text{Ca}^{2+}$  йонни канали и калциевата хомеостаза на клетките на Purkinje.

Възрастта на начало и тежестта на клиничните прояви са силно вариабилни, дори в рамките на едно семейство. Допълнителни прояви на клиничния фенотип включват нистагъм, лек до умерен интелектуален дефицит, миоклонии, дисфагия, брадикинезия и патологично оживени СР. Продължителността на живота на тези болни не е ограничена. Невроизобразяващите изследвания са с данни за атрофия на малкия мозък и моста.

#### 3.1.2.4. СЦА14

СЦА14 е резултат от мутации в *PRKCG* гена, който кодира протеин киназа  $\text{C}\gamma$  (PKC $\gamma$ ), член от семейството на серин и треонин специфичните протеин кинази, които се активират от  $\text{Ca}^{2+}$  и диацилглицерол. Тази киназа е експресирана в невроните на главния и гръбначния мозък. Една от функциите на *PRKCG* е фосфорилиране на *GRIN1/NMDAR* рецепторите и по този начин тя има важно значение за синаптогенезата, синаптичната пластичност, ексцитотоксичността и мозъчните функции. Тази киназа също е включена в съзряването на клетките на Purkinje. Мутациите в *PRKCG* гена водят до повишено навлизане на  $\text{Ca}^{2+}$  в клетките и нарушение на калциевата хомеостаза. Впоследствие се наблюдава смущение в синаптичната диференциация, невронна дегенерация и абнормни функции на клетките на Purkinje.

Тази форма на атаксия е с бавна прогресия и се асоциира с дизартрия и нистагъм. В някои случаи могат да са налице миоклонус, тремор, дистония, депресия и когнитивни нарушения. Невроизобразяващите изследвания са с данни за изразена малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.2.5. СЦА15

Заболяването се дължи на мутации в *ITPR1* гена, който кодира рецептор, известен като inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1. Той се локализира

по повърхността на вътреклетъчните мембрани, като тази на ендоплазматичния ретикулум и медира освобождаването на калций след стимулация от inositol 1,4,5-trisphosphate. Високите концентрации на калций, обусловени от мутации в *ITPR1*, са цитотоксични и водят до дегенерация на клетките на Purkinje.

СЦА15 (предишно название СЦА15/16) е бавно прогресираща форма, при която атаксията се асоциира с нистагъм, сакадирани очни движения, дизартрия и дисфагия. При някои болни се установява и леко когнитивно нарушение. Възрастта на начало е вариабилна, като МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия с по-тежка засягане на вермиса, като не се установяват промени в областта на мозъчния ствол.

#### 3.1.2.6. СЦА18

Описана е при едно холандско семейство, като бавно прогресираща сензомоторна полиневропатия с атаксия. Анализът за скаченост установява локус 7q22-q32, но все още не е открит конкретен ген.

#### 3.1.2.7. СЦА19

Заболяването е обусловено от мутации в *KCND3* гена, кодиращ калиев йонен канал Kv4.3, експресиран в сърцето, мозъка и редица други тъкани. Мутациите в гена смущават функцията на канала, но това по какъв начин води до невродегенерация не е ясно.

СЦА19 е лека и бавно прогресираща атаксия, асоциирана с миоклонус, тремор, дизартрия и окуломоторни нарушения. При по-тежкия фенотип са налице Паркинсонов синдром, епилепсия и когнитивни нарушения. Невродегенерация се установява в областта на вермиса и клетките на Purkinje.

#### 3.1.2.8. СЦА20

СЦА20 е само клинично дефинирана, проявяваща се като бавно прогресираща атаксия и дизартрия, която би могла да предшества атаксията и да се съчетава с тремор на небцето и дисфония. На КТ се установяват калцификати в областта на nucl. dentatus. МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия,

без засягане. Дупликация на 260-kb в 11p13-q11 се счита за причина за заболяването, но точният ген все още не е идентифициран.

### 3.1.2.9. СЦА21

Обусловена е от мутации в *TMEM240*-гена, кодиращ трансмембранен протеин 240, силно експресиран във фронталния кортекс и малкия мозък. Точната функция на протеина все още се изследва. СЦА21 е бавно прогресираща атаксия, съчетана с когнитивно засягане, дизартрия и акинезия, чието клинично начало е в детска възраст. Невроизобразяващите изследвания са с данни за атрофия на малкия мозък.

### 3.1.2.10. СЦА23

Заболяването е обусловено от мутации в *PDYN*-гена, който кодира протодинорфин, който след протеолиза води до формиране на опиоидните пептиди бета-неоендорфини, динорфини А и Б, енкефалини, риморфини. Динорфините А и С се локализируют предимно в клетките на Purkinje. Динорфин А (DynA) е невротоксичен и стимулира невродегенерацията чрез глутаматните рецептори. СЦА23 е късна форма на атаксия с бавна прогресия, асоциирана с дизартрия, забавени очни сакади, положителен патологичен рефлекс на Babinski и смутена проприорецепция. Невропатологичните изследвания доказват невродегенерация на клетките на Purkinje, nucleus dentatus и olivae inferiores, както и демиелинизация на задните и латералните стълбци на гръбначния мозък.

### 3.1.2.11. СЦА25

Описана е при едно семейство, като се унаследява по АД тип с непълна пенетрантност. Основните клинични прояви включват атаксия, нистагъм, сакадирани очни движения, мускулна хипотония и сензорна невропатия. Възрастта на начало е силно вариабилна от 17 мес. до 39 г., като пациентите са с данни за малкомозъчна атрофия от МРТ. Линкидж анализът свързва тази форма с 2p21-p13, без конкретен ген.

### 3.1.2.12. СЦА26

Установеният локус при СЦА26 е върху 19p13.3, където се намира *EEF2* генът. Той кодира translation elongation factor 2 (eEF2), който улеснява GTP-зависимата транслокация на peptidyl-tRNA от A-(aminoacyl-) частта към P-(peptidyl-) частта на рибозомите. Тази форма е с късно начало, като атаксията се асоциират с нистагъм, дизартрия и малкомозъчна атрофия на МРТ.

### 3.1.2.13. СЦА27

Дължи се на мутации в *FGF14* гена, който кодира фибробластен растежен фактор, силно експресиран в клетките на малкия мозък. Освен като растежен фактор, този протеин има отношение за развитието на нервната система, регулация на активността на волтажно-зависимите калциеви канали и на синаптичната пластичност. СЦА27 е форма с ранно начало, бавна прогресия, при която като допълнителни симптоми се наблюдават орофациални дискинезии, очедвигателни прояви (нистагъм, дизметрични сакади, страбизъм), психиатрични прояви и когнитивни нарушения. От невроизобразяващите изследвания се установяват малкомозъчна атрофия и дегенерация на базалните ганглии.

### 3.1.2.14. СЦА28

Заболяването е вследствие на мутации в *AFG3L2* гена, кодиращ AFG3 Like Matrix AAA – митохондриална металопротеаза, необходима за протеиновото процесиране в митохондриите, калциевия импорт и развитието на невроните. Тази металопротеаза е селективно експресирана в клетките на Purkinje. Предполага се, че мутациите водят да понижаване на енергийната продукция и от там до клетъчна смърт.

Характеризира се с атаксия, птоза, офталмопареза, нистагъм, сакадирани очни движения, патологично оживени СР и дизартрия. МРТ на главен мозък е с данни за малкомозъчна атрофия.

### 3.1.2.15. СЦА30

СЦА30 е относително чиста атаксия с бавна про-

гресия, с начало в зрялата възраст, свързана с локус 4q34.3-q35.1, където се открива кандидат ген *ODZ3*. За този ген е известно, че кодира трансмембрания протеин *teneurin 3*, който се експресира в мозъка.

#### 3.1.2.16. СЦА32

Описана е при Китайски пациенти. Свързва се с локус 7q32-q33, без да има установен конкретен ген. Клиничните характеристики включват начало преди 40 годишна възраст с атаксия, когнитивен дефицит и азооспермия. МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.2.17. СЦА34

Обуславя се от мутации в *ELOVL4* гена. *ELOVL Fatty Acid Elongase 4*, мембранно-свързан протеин на ендоплазматичния ретикулум участва в биосинтезата на мастните киселини, като катализира първата стъпка от елонгацията на дълговерижните мастни киселини. Все още не известен точния механизъм, по който дисфункцията на този протеин води до смущение във функцията на малкия мозък и кожните лезии.

Известна е още като атаксия с еритрокератодермия, като кожните проблеми най-често изчезват до 24-годишна възраст, а при някои болни може и да отсъстват изобщо. Самата атаксия е с късно начало, като допълнителни прояви са нистагъм, *retinitis pigmentosa* и отслабени СР. МРТ е с данни за атрофия на главния, малкия мозък и моста.

#### 3.1.2.18. СЦА35

Заболяването е резултат от мутации в *TGM6* гена, който кодира *transglutaminase 6*. Глутаминазите са  $\text{Ca}^{2+}$  зависими ензими, които свързват полиамините до протеини. СЦА35 е форма с късно начало (около 5-тото десетилетие), която бавно прогресира във времето и включва атаксия, нистагъм, забавени очни сакади, засягане на централния двигателен неврон (псевдобулбарна парези и оживени СР). МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.2.19. СЦА38

Дължи се на мутации в *ELOVL5* гена, кодиращ

*ELOVL fatty acid elongase 5*, който катализира елонгацията на полиненасатурираните мастни киселини. Експресира се в мозъка и ендокринните жлези. Тази форма е чиста и е с късно начало и бавна прогресия. Невроизобразяващите изследвания са с данни за малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.2.20. СЦА39

Свързва се с дупликация на 7.5 Mb в областта на дългото рамо на хромозома 11 (q21-22.3), без да е известен конкретен ген. Формата е с начало в детска възраст. Атаксията се комбинира със спастицитет в долните крайници, дизартрия, страбизъм, сакадирани очни движения, лека умствена изостаналост и загуба на самостоятелна походка в 4-5 десетилетие от живота. МРТ е с данни за малкомозъчна атрофия и левкоенцефалопатия.

#### 3.1.2.21. СЦА40

Свързва се с мутации в *CCDC88C* гена, който кодира *Coiled-Coil Domain Containing 88C* (още известен като KIAA1509). Предполага се, че мутациите в този ген водят до хиперфосфорилация на JNK (с-Jun N-terminal kinase) в клетките с хиперекспресия на *CCDC88C*. Това заболяване е с късно начало и бавна прогресия, асоциира се с очедвигателни нарушения, дизартрия и патологично оживени СР. Пациентите губят самостоятелната си походка в рамките на 17-18 г. след началото на заболяването. МРТ е с данни за понтоцеребеларна атрофия.

#### 3.1.2.22. СЦА41

Обусловена е от мутации в *TRPC3*-гена, който кодира рецептор в катионен канал С3. Дисфункцията на този рецептор води до нарушена калциева хомеостаза. При тази форма се установява по-изразена локомоторна атаксия, асоциирана с МР данни за атрофия на малкомозъчния вермис.

#### 3.1.2.23. СЦА43

Свързва се с мутации в *MME* гена, който кодира мембранна металоендопептидаза (*Neprilysin*).

Тази пептидаза е експресирана в различни тъкани и инактивира различни протеини, като Met – и Leu-енкефалини, ангиотензини 1–9, амилоид-бета (A $\beta$ ) и атриален натриуретичен фактор (ANF) и мозъчен натриуретичен фактор (BNP(1–32)). Точният механизъм, по който мутациите в този ген водят до невродегенерация, не са напълно изяснени. При СЦА43 атаксията се комбинира със сензомоторна полиневропатия, а МРТ на главния мозък е с данни за малкомозъчна атрофия.

#### 3.1.2.24. СЦА45

Тази форма се асоциира с мутации в *FAT2* гена, кодиращ интегрален мембранен протеин FAT атипичен cadherin 2, който има функцията на клетъчен адхезионен протеин. Той участва в мозъчното развитие, като модулира функцията на паралелните влакна. СЦА45 е късна форма, при която атаксията не се асоциира с други клинични прояви, а атрофията е по-изразена за церебеларния вермис.

#### 3.1.2.25. СЦА46

Мутации в *PLD3* гена са отговорни за заболяването. *PLD3* катализира хидролизата на клетъчни мембранни фосфолипиди. СЦА46 е форма с късно начало, при която атаксията се комбинира със сензорна аксонна невропатия. Началото е в зряла възраст.

#### 3.1.2.26. СЦА47

Асоциира се с мутации в *PUM1*-гена, кодиращ Pumilio RNA Binding Family Member 1. Това е РНК-свързващ протеин, който играе роля в редица процеси, регулиращи невронната функция. *PUM1* се свързва с *ATXN1* и поддържа нормални нива на *ATXN1*. Намаленото свързване на *PUM1* с *ATXN1* води до повишаване на нивата на атаксина с последваща вътреклетъчна преципитация. До голяма степен фенотипите на СЦА

тип 1 и 47 се припокриват. СЦА47 е форма с вариабилна възраст на начало – от детска до зряла. При част от засегнатите са налице когнитивен дефицит, епилепсия, спастичитет и зрителни нарушения. Невроизобразяващите изследвания установяват атрофия на малкомозъчния вермис.

#### 3.1.2.27. СЦА48

Развива се вследствие на мутации в *STUB1*-гена, локализиран върху 16p13.3. *STUB1* кодира STIP1 homology и U-box containing protein 1. Освен другите функции този протеин участва в разграждането на *ATXN3*. СЦА48 се проявява с начало в зряла възраст с атаксия, дизартрия, когнитивен упадък, депресия и тревожност. МРТ на главен мозък е данни за атрофия на задната част на малкомозъчния вермис.

### 3.2. Автозомно-рецесивни церебеларни атаксии

Не съществува единна класификация на АР церебеларни атаксии.

Дефинират се като заболявания, при които е налице церебеларен моторен синдром със статична, локомоторна атаксия, дисметрия и адиадохокинезия, нистагъм и дизартрия, асоциирани с церебеларна дегенерация на невроизобразяващите изследвания, или като патологоанатомична находка. При установена мутация в даден ген, тя трябва да е описана в минимум две несвързани помежду си семейства. Изключват се малформативни синдроми и заболявания с комплексен фенотип, при който атаксията е късен или второстепенен белег.

На таблица 4 са представени най-честите АР церебеларни дегенерации с обуславящите ги генетични дефекти и основни клинични симптоми.

Таблица 4. Клинични характеристики и генетични дефекти при AP HMA.

| Заболяване                                              | Ген          | OMIM   | Начало                        | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Атаксия телангиектазия (AT)                             | ATM          | 208900 | Детска възраст                | Телангиектазии, окуломоторна апраксия, фотосензитивност, имунен дефицит, повишен риск от неоплазми, повишени нива на $\alpha$ -fetoprotein, церебеларна атрофия                                |
| Атаксия телангиектазия подобни заболявания (ATLD)       | MRE11        | 604391 | Детска възраст                | Окуломоторна апраксия, МР данни за церебеларна атрофия                                                                                                                                         |
| ATLD2                                                   | PCNA         | 615919 | Детска възраст                | Телангиектазии, намален слух, фотосензитивност, когнитивен дефицит, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия                                                                                |
| Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1)                  | EAOH<br>APTX | 208920 | Детска възраст                | Окуломоторна апраксия, когнитивен дефицит, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия, церебеларна атрофия                                                                                           |
| AOA2                                                    | SETX         | 606002 | Юношеска възраст              | Полиневропатия, пирамидни белези, окуломоторна апраксия, тремор на главата, дистония, повишени нива на $\alpha$ -fetoprotein, церебеларна атрофия                                              |
| AOA3                                                    | PIK3R5       | 615217 | Юношеска възраст              | Окуломоторна апраксия, сензомоторна полиневропатия, МР данни за церебеларна атрофия                                                                                                            |
| AOA4                                                    | PNKP         | 616267 | Детска възраст                | Дистония, окуломоторна апраксия, полиневропатия, когнитивен дефицит, МР данни за церебеларна атрофия                                                                                           |
| Церебротендинозна ксантоматоза (CTX)                    | CYP27A1      | 213700 | Детска възраст                | Деменция, парези, сухожилни ксантоми, атеросклероза, катаракти, повишени нива на cholestanol, МР данни за церебеларна атрофия, церебеларна и церебрална левкоенцефалопатия                     |
| Атаксия с дефицит на витамин Е (AVED)                   | TTPA         | 277460 | Юношеска възраст              | Retinitis pigmentosa, титубация на главата, ниски серумни нива на витамин Е, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия                                            |
| Болест на Friedreich (FRDA)                             | FXN          | 229300 | Детска-юношеска възраст       | Пирамидни белези в положителен рефлекс на Babinski, сколиоза, хипертрофична кардиомиопатия, сетивна аксонна невропатия, МР данни за атрофия на гръбначния мозък, липса на малкомозъчна атрофия |
| AP спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)    | SACS         | 270550 | Неонатална или детска възраст | Спастична парапареза, pes cavus, МР данни за церебеларна атрофия, линейарни хипоинтензни лезии на T2 в pons                                                                                    |
| Спиноцеребеларна атаксия с аксонна невропатия 1 (SCAN1) | TDP1         | 607250 | Юношеска възраст              | Аксонна сензомоторна полиневропатия, дистална мускулна атрофия, хиперхолестеролемия, МР данни за церебеларна атрофия                                                                           |
| Sauyman атаксия                                         | ATCAY        | 601238 | Неонатално                    | Изоставане в психомоторното развитие, хипотония, страбизъм, МР данни за церебеларна хипоплазия                                                                                                 |

| Заболяване                                                                                                          | Ген                  | OMIM   | Начало                                           | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сензорна атаксия, невропатия, дизартрия и офталмоплегия (SANDO) и митохондриална рецесивна атаксия (MIRAS/SCAE)     | <i>POLG1</i>         | 607459 | Зряла възраст<br><br>Детска или юношеска възраст | SANDO – сензорна атаксия, офталмопареза, миоклонус, птоза, МР данни за церебеларна атрофия, лезии в бялото мозъчно<br>MIRAS – церебеларна и сензорна атаксия, епилепсия, мигрена, миоклонус, МР лезии в бялото мозъчно вещество на малкия мозък и thalamus |
| Disequilibrium syndrome, Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1) | <i>VLDLR</i>         | 224050 | Неонатално                                       | Непрогресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, хипотония, страбизъм, походка на четири крака, МР данни за хипоплазия на долната част на cerebellum, пахигирия                                                                                    |
| Церебеларна атаксия, умствено изоставане с или без походка на четири крака 2 (CAMRQ2)                               | <i>WDR81</i>         | 610185 | Неонатално                                       | Походка на четири крака, когнитивен дефицит, МР данни за хипоплазия на малкия мозък и corpus callosum                                                                                                                                                      |
| CAMRQ3                                                                                                              | <i>CA8</i>           | 613227 | Неонатално                                       | Леко умствено изоставане, походка на четири крака, МРТ данни за церебеларна атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество                                                                                                                                      |
| CAMRQ4                                                                                                              | <i>ATP8A2</i>        | 615268 | Неонатално                                       | Когнитивен дефицит, походка на четири крака, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                                                                                                                              |
| Спиноцеребеларна атаксия с начало в ранна детска възраст (IOSCA/MTDPS7)                                             | <i>C10orf2</i>       | 271245 | Неонатално                                       | Атетоза, хипотония, оптична атрофия, офталмоплегия, начален слух, епилепсия, хипогонадизъм, чернодробно засягане, МРТ данни за умерена атрофия на мозъчния ствол и cerebellum                                                                              |
| Синдром Marinesco-Sjogren (MSS)                                                                                     | <i>SIL1</i>          | 248800 | Детска възраст                                   | Катаракти, умствено изоставане, миопатия, нисък ръст, МР данни за церебеларна атрофия                                                                                                                                                                      |
| Дилатативна кардиомиопатия с атаксия (DCMA/MGCA5)                                                                   | <i>DNAJC19</i>       | 610198 | Неонатално                                       | Дилатативна кардиомиопатия, непрогресираща церебеларна атаксия, умствено изоставане, дизгенезия на тестисите, анемия, повишен уринна 3-methylglutaconate acid, infantile onset                                                                             |
| АР церебеларна атаксия 1 (ARCA1)                                                                                    | <i>SYNE1</i>         | 612016 | Зряла възраст                                    | Чиста церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, пирамидни белези, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                                                                                                          |
| ARCA2                                                                                                               | <i>ADCK3 (CABC1)</i> | 612780 | Детска възраст                                   | Намалена толерантност при физически натоварвания, епилепсия, миоклонус, когнитивен дефицит, МРТ данни за церебеларна атрофия, глиозни фокуси                                                                                                               |

| Заболяване                                                                           | Ген             | OMIM   | Начало                       | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARCA3                                                                                | <i>ANO10</i>    | 613728 | Юношеска или зряла възраст   | Когнитивен дефицит, нистагъм надолу, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                             |
| Пристъпи, глухота, атаксия, умствено изоставане, електролитен дисбаланс (SeSAME)     | <i>KCNJ10</i>   | 612780 | Неонатално                   | Епилепсия, намален слух, умствено изоставане, тубулопатия, електролитен дисбаланс, МРТ без церебеларна атрофия                    |
| Комбинирана церебеларна и периферно нервна атаксия, глухота и захарен диабет (ACPHD) | <i>DNAJC3</i>   | 616192 | От детска до зряла възраст   | Захарен диабет, засягане на централния двигателен неврон, глухота, МРТ данни за генерализирана супра – и инфратенториална атрофия |
| Атаксия с хипогонадизъм                                                              | <i>RNF216</i>   | 212840 | От детска до зряла възраст   | Хипогонадотропен хипогонадизъм, деменция, хорея, МРТ данни за церебрална и церебеларна атрофия                                    |
| Спастична атаксия 4 (SPAX4)                                                          | <i>MTPAP</i>    | 613672 | Детска възраст               | Спастична парапарези, оптична атрофия, когнитивен дефицит                                                                         |
| PHARC                                                                                | <i>ABHD12</i>   | 612674 | Юношеска възраст             | Сензомоторна полиневропатия, катаракти, намален слух, МРТ данни за вариабилна церебеларна атрофия                                 |
| Спиноцеребеларна атаксия – AP (SCAR11)                                               | <i>SYT14</i>    | 614229 | Зряла възраст                | Изоставане в психомоторното развитие, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                            |
| SCAR13                                                                               | <i>GRM1</i>     | 614831 | Неонатално                   | Когнитивен дефицит, пирамидни белези, нисък ръст, епилептични пристъпи, МР данни за церебеларна атрофия                           |
| Salih атаксия/ SCAR15                                                                | <i>KIAA0226</i> | 615705 | Детска възраст               | Епилепсия, умствено изоставане, МР данни за липса на церебеларна атрофия                                                          |
| SCAR7                                                                                | <i>TPP1</i>     | 609270 | Детска възраст               | Пирамидни белези, засягане на задните стълбци на гр. мозък, тремор, МРТ данни за церебеларна и понтинна атрофия                   |
| SCAR18                                                                               | <i>GRID2</i>    | 616204 | Неонатално                   | Изоставане в психомоторното развитие, ретинална дистрофия, МРТ данни за церебеларна атрофия                                       |
| SCAR16                                                                               | <i>STUB1</i>    | 615768 | Вариабилна                   | Пирамидни белези, невропатия, хипогонадизъм, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                     |
| SCAR12                                                                               | <i>WWOX</i>     | 614322 | Неонатална до детска възраст | Епилепсия с ГТКП, умствено изоставане, спастицитет, МРТ данни за церебрална и церебеларна атрофия                                 |
| SCAR20                                                                               | <i>SNX14</i>    | 616354 | Неонатално                   | Умствено изоставане, намален слух, макроцефалия, дизморфизъм, МР данни за церебеларна атрофия                                     |
| SCAR17                                                                               | <i>CWF19L1</i>  | 616127 | Неонатално                   | Умствено изоставане, МРТ данни за церебеларна хипоплазия                                                                          |

| Заболяване                                | Ген           | OMIM   | Начало         | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                          |
|-------------------------------------------|---------------|--------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LIKNS/SCAR19                              | <i>SLC9A1</i> | 616291 | Детска възраст | Глухота, МРТ данни за вермисна атрофия                                                                                    |
| SCAR2                                     | <i>PMPCA</i>  | 213200 | Неонатално     | Непрогресираща церебеларна атаксия, когнитивен дефицит, нисък ръст, МРТ данни за церебеларна атрофия                      |
| SCAR21                                    | <i>SCYL1</i>  | 616719 | Детска възраст | Чернодробна недостатъчност, невропатия, лек когнитивен дефицит, МРТ данни с церебеларна атрофия, изтъняване на n. opticus |
| SCAR22                                    | <i>VWA3B</i>  | 616948 | Зряла възраст  | Когнитивен дефицит, пирамидни белези, МРТ данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum                            |
| SCAR23                                    | <i>TDP2</i>   | 616949 | Детска възраст | Тонични пристъпи, когнитивен дефицит, дизморфизъм                                                                         |
| SCAR24                                    | <i>UBA5</i>   | 617133 | Детска възраст | Катаракти, невропатия, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                   |
| Церебеларна атаксия с умствено изоставане | <i>THG1L</i>  | -      | Детска възраст | Изоставане в психомоторното развитие, пирамидни белези, МРТ данни за вермисна хипоплазия                                  |

Таблица 5. Други AP заболявания с водеща атаксия, влизащи в диференциалната диагноза на AP НМА.

| Заболяване                                             | Ген                        | OMIM             | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Абеталипопротеинемия                                   | <i>MTTP</i>                | 200100           | Нарушена чревна резорбция на мазнини, хиперхолестеролемия, хипотриглицеридемия, акантоцитоза, Friedreich-подобна атаксия, неонатално начало, липса на церебеларна атрофия на МРТ                        |
| Niemann Pick тип B                                     | <i>SMPD1</i>               | 607608           | Хепатоспленомегалия, интерстициално засягане на белите дробове, дислипидемия, атаксия, изоставане в НГР, тромбоцитопения                                                                                |
| Niemann Pick тип C                                     | <i>NPC1</i><br><i>NPC2</i> | 257220<br>607625 | Вертикална супрануклеарна офталмоплегия, атаксия, хепато-, спленомегалия, вариабилна възраст на начало, церебеларна и церебрална атрофия и лезии в бялото мозъчно вещество на МРТ                       |
| Болест на Refsum                                       | <i>PAHX</i>                | 266500           | Retinitis pigmentosa, полиневропатия, атаксия, хиперпротеиноракия, аносмия, намален слух, ихтиоза, начало в юношеска възраст, повишена фитанова киселина в серума, без МРТ данни за церебеларна атрофия |
| Късна форма на GM2 ганглиозидоза (Tay-Sachs, Sandhoff) | <i>HEXA</i><br><i>HEXB</i> | 272800<br>268800 | Атаксия, дизартрия, когнитивен дефицит, екстрапирамидни прояви, зряла възраст на начало, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                               |
| SPARCA1/алелен на SCA5                                 | <i>SPTBN2</i>              | 615386           | Атаксия, когнитивен дефицит, окуломоторни нарушения, начало в ранна детска възраст, церебеларна атрофия                                                                                                 |

| Заболяване                                          | Ген             | OMIM   | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-----------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPAX5/алелен на SCA28                               | <i>AFG3L2</i>   | 614487 | Атаксия, спастицитет, окуломоторна апраксия, миоклонична епилепсия, невропатия, дистония, оптична атрофия, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                 |
| Boucher-Neuhauser/<br>Синдром на Gordon Holmes      | <i>PNPLA6</i>   | 215470 | Атаксия, хипогонадотропен хипогонадизъм, хориоретинална дистрофия, оживени СР, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна и понтинна атрофия                                                                                  |
| Синдром на Gillespie /<br>алелен на SCA15/29        | <i>ITPR1</i>    | 206700 | Непрогресираща церебеларна атаксия, хипоплазия на ириса, когнитивен дефицит, неонатално начало МРТ данни за прогресираща церебеларна атрофия                                                                                         |
| SPAX2/SPG58                                         | <i>KIF1C</i>    | 611302 | Спастична парапареза, церебеларна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество на capsula interna                                                                                     |
| SPG7                                                | <i>SPG7</i>     | 607259 | Спастицитет, пирамидни белези, атаксия, оптична невропатия, птоза, начало в юношеска или зряла възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                                             |
| SPG5                                                | <i>CYP7B1</i>   | 270800 | Спастицитет, церебеларна и сензорна атаксия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество                                                                                                      |
| SPG11                                               | <i>KIAA1840</i> | 604360 | Спастицитет, атаксия, когнитивен дефицит, сензомоторна полиневропатия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за тънък corpus callosum и лезии в шийния миелон                                                              |
| SPG46                                               | <i>GBA2</i>     | 614409 | Церебеларна атаксия, спастична дизартрия, лек когнитивен дефицит, глухота, катаракти, начало в детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и тънък corpus callosum                                                              |
| Вродено нарушение на гликозилирането тип 1A         | <i>PMM2</i>     | 212065 | Изоставане в психомоторното развитие аксиална хипотония, абнормни очни движения периферна невропатия, конгенитално начало, МРТ данни за церебеларна хипоплазия                                                                       |
| LBSL                                                | <i>DARS2</i>    | 611105 | Церебеларна атаксия, тремор, спастицитет, задностълбцова атаксия, аксонна невропатия, начало от детска до зряла възраст, МРТ данни за лезии в бялото мозъчно вещество, мозъчния ствол и гръбначния мозък                             |
| Дефицит на митохондриален комплекс IV               | <i>COX20</i>    | 220110 | Церебеларна атаксия, дистония, сензорна аксонна невропатия, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                                                                   |
| Ацерулоплазминемиа                                  | <i>CP</i>       | 604290 | Диабет, деменция, церебеларна атаксия, дегенерация на ретината, късно начало, МРТ данни за хипоинтензни лезии в thalamus, базални ганглии и nucleus dentatus                                                                         |
| Невродегенерация с натрупване на желязо тип 2A и 2B | <i>PLA2G6</i>   | 256600 | Церебеларна атаксия, изоставане в психомоторното развитие, психични прояви, аксонна сензомоторна полиневропатия, начало от ранна детска до юношеска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и натрупване на желязо globus pallidus |

| Заболяване                                                                                       | Ген                         | OMIM             | Допълнителни клинични прояви и характеристики от невроизобразяващите изследвания                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синдром на Poretti-Boltshauser                                                                   | <i>LAMA1</i>                | 615960           | Непрогресираща атаксия, изоставане в психомоторното развитие, начало в ранна детска възраст, МРТ данни за церебеларна дисплазия с кисти.                                                   |
| Задностълбцова атаксия с retinitis pigmentosa                                                    | <i>FLVCR1</i>               | 609033           | Дегенерация на задните стълбци, retinitis pigmentosa, Начало в детска възраст, МРТ данни за сигнални абнормности в шийния миелон                                                           |
| Невронални цероид липофусцинози                                                                  | <i>CLN5 CLN6</i>            | 256731<br>601780 | Изоставане в психомоторното развитие, епилептични пристъпи, зрителни нарушения, начало в детска или юношеска възраст, МРТ данни за церебрална или церебеларна атрофия                      |
| Синдром на натрупване на сialова киселина                                                        | <i>SLC17A5</i>              | 604369<br>269920 | Хипотония, церебеларна атаксия, умствено изоставане, начало от неонатална до зряла възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия и демиелинизация                                              |
| Синдром на Joubert                                                                               | <i>AHI1, ARL13B, CC2D2A</i> |                  | Атаксия, хипотония, неонатални дихателни нарушения, умствено изоставане, нефронофтизис, конгенитално начало, МРТ данни за агенезия на церебеларния vermis                                  |
| Болест на Hartnup                                                                                | <i>SLC6A19</i>              | 234500           | Пелагра, церебеларна атаксия, психоза, аминокиселиноуридия, ранно начало                                                                                                                   |
| Детска атаксия с хипомиелинизация на централната нервна система (Vanishing white matter disease) | <i>eIF2B</i>                | 603896           | Церебеларна атаксия със спастицитет, бърза прогресия след травма на главата или фебрилитет, начало от ранна детска до зряла възраст, МРТ данни за левкоенцефалопатия                       |
| L-2-Хидроксиглутарова ацидурия                                                                   | <i>L2HGDH</i>               | 236792           | Изоставане в психомоторното развитие, епилепсия, макроцефалия, церебеларна атаксия, начало в ранна детска възраст, МРТ данни за подкорова левкоенцефалопатия и церебеларна атрофия         |
| GOSR2-свързана миоклонична епилепсия                                                             | <i>GOSR2</i>                | 614018           | Атаксия, миоклонична епилепсия, повишена креатин киназа, начало в ранна детска възраст, МРТ данни за церебеларна и церебрална атрофия                                                      |
| Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация                                                      | <i>POLR3A</i>               | 607694           | Тремор, церебеларна атаксия, когнитивен упадък, засягане на централния двигателен неврон, начало в детска възраст, МРТ данни хипомиелинизация, церебеларна атрофия и тънък corpus callosum |
| Рецесивен синдром на Behr                                                                        | <i>OPA1</i>                 | 210000           | Оптична атрофия, невропатия, гастроинтестинални симптоми, начало в ранна детска или детска възраст, МРТ данни за церебеларна атрофия                                                       |
| <b>Хипомиелинизация и атрофия на базалните ганглии и церебелум (H-ABC)</b>                       | <i>TUBB4A</i>               |                  | Тремор, церебеларна атаксия, засягане на централния двигателен неврон, начало в детска възраст, МРТ данни за хипомиелинизация, <b>атрофия на базалните ганглии и малкия мозък</b>          |

### 3.2.1. Болест на Friedreich

Болестта на Friedreich (FRDA) е най-честата наследствена атаксия, като в Европа се среща средно 1 на 40 000 човека. Налице е широка вариация в болестността от 1 на 20 000 в Югозападна Европа до 1 на 250 000 в Северна и Източна Европа.

Дължи се на хомозиготна или двойна хетерозиготна мутация на във *FXN* гена. Приблизително 96% от болните са хомозиготни носители на патологична експанзия GAA в интрон 1 на гена. Нормалният брой на GAA повторите е до 36, като при болните те варират от 56 до 1300, като тежестта на заболяването е по-изразена при по-големите експанзии. При 1-3% от пациентите са двойни хетерозиготи с наличие на точкова мутация или делеция по единия алел.

*FXN* генът включва 5 екзона, а кодиращият от него протеин фратаксин се състои от 210 аминокиселини. N-терминалният край е отговорен за функцията на митохондриите, докато силно консервативният C-край е активният. Динамичните мутации нарушават процесите на транскрипция, редуцират иРНК, респ. и нивата на протеина фратаксин. Точковите мутации в гена, пък водят до стоп кодон със синтез на нефункционален и бързо разграждащ се протеин.

Фратаксинът се синтезира в цитоплазмата, като прекурсор и се транспортира в митохондриите, където се трансформира в активна форма от митохондриална пептидаза. Нарушената функция на тази пептидаза може да наруши съзряването на фратаксина и да доведе до клинични прояви, близки до тези на болестта на Friedreich.

Митохондриалната дисфункция е един от основните патогенетичните механизми при болестта на Friedreich. Фратаксинът се локализира в матрикса и вътрешната митохондриална мембрана. В митохондриите на кардиомиоцитите са установени високи нива на желязо, както и намалена ензимна активност (субединици на комплекси I, II, III от дихателната ве-

рига). Подобни промени са налице и в невроните. Детайлни функционални изследвания установяват, че фратаксинът заедно с други митохондриални протеини регулират активния транспорт на желязо през митохондриалната мембрана. Високите концентрации на желязо повишават нивата на свободните радикали, водейки до митохондриална увреда и апоптоза. При изследвания на скелетни мускули на болни са редуцирани нивата на АТФ. Повишените нива на желязо в митохондриите при пациентите не води до промени в нивата на желязо и феритин в серума.

Патоанатомичните изследвания при пациентите с АФ установяват, че гръбначният мозък е с редуциран обем на задните и странични стълбове, дегенерация и глиоза в задните стълбци, по-изразена във *fasciculus gracilis*, спиноцеребеларните пътища, задните коренчета и пирамидните пътища дистално след прекръстосването им в продълговатия мозък, при относително съхранени проксимални структури. Налице са дегенеративни промени и намален брой на големите неврони в спиналните ганглии, клетките в колоната на Clarke в задните рога на гръбначния мозък, *nucleus dentatus* и ядрата на VIII, X и XII КН. Установява се дегенерация на дебело миелинизираните нервни влакна при относително съхранени немиелинизираните влакна. Сърдечното засягане включва хипертрофична кардиомиопатия с желязни отлагания в миоцитите и миокардиофиброза.

Основните клинични прояви при болестта на Friedreich са резултат от засягането на централната, периферната нервна система, сърцето и ендокринния панкреас.

Заболяването се класифицира като класическа и атипични форми с късно начало – след 25 г. и много късно начало след 40 г. При атипичните форми системните прояви, като кардиомиопатия, диабет и скелетни деформации се срещат по-рядко.

Болестта на Friedreich е бавно прогресиращо заболяване с начало при класическия вариант в детско-юношеската възраст (средна възраст 15,5 г.) със статична и локомоторна атаксия, с комплексна генеза, вследствие на сензорна невропатия, дегенерация на задните стълбци на гръбначния мозък, малкомозъчна и вестибуларна дисфункция. Загубата на самостоятелна походка се наблюдава средно около 11-15 г. след началото на заболяването, най-често в третото десетилетие.

Налице са дизартрия, арефлексия (запазените сухожилни рефлексии не изключват болест на Friedreich), дистална мускулна слабост, хипотрофии и деформитети, по-изразени в долните крайници, смутена дълбока сетивност.

При около 20% от болните се установява намаляване на зрението, вследствие на оптична атрофия. Чести са окуломоторните нарушения, като нарушена фиксация, square-wave jerks, както и погледно провокиран нистагъм.

Установява се прогресивно намаление на слуха. Нарушено е слуховото процесване на централно ниво, което се установява в рамките на смутените м.с.СЕП.

Автономните нарушения са по-изразени в долните крайници.

Императивните позиви за уриниране се наблюдават при 23-41% от засегнатите и вероятно са вследствие от пирамидната увреда.

Налице са леки когнитивни нарушения, засягащи различни домейни, като езекутивните функции, вниманието, работната памет и зрително-пространствените възприятия.

От системните прояви хипертрофична кардиомиопатия се установява преди 40-годишна възраст. ЕКГ при пациентите с болестта на Friedreich е с данни за реполяризационни абнормности, като негативна Т-вълна, депресия или елевация на ST-сегмента. Типичните ехокардиографски находки включват левока-

мерна хипертрофия и повишен диаметър на септума и задната стена. При около 20% ФИ е редуцирана и продължава да намалява в хода на заболяването.

Захарен диабет е налице при 8-49% от болните. По-ранното начало и по-дългата прогресия се асоциира с повишен риск от захарен диабет, който може да започне остра с кетоацидоза.

Сколиозата и деформитетите на ходилата (pes cavus, палец чукче, pes planus) се много типични прояви.

За поставяне на диагнозата основно значение имат неврологичния, соматичния статус, неврофизиологичните изследвания и генетичните тестове.

Диагностичните критерии за болест на Friedreich (по A. Harding) се разделят на следните групи:

#### **1. Основни критерии, наблюдавани при над 95% от случаите**

- Автозомно-рецесивно унаследяване
- Начало преди 25 г. възраст
- Прогресираща атаксия на крайниците и походката
- Липсващи коленни и Ахилови рефлексии
- Екстензорен плантарен отговор (рефлекс на Babinski)
- Скорост по двигателните влакна на n. medianus > под 40 m/s
- Ниски или липсващи СНАП

#### **2. Допълнителни критерии, наблюдавани при > 65% от случаите**

- Дизартрия\*
- Пирамидна симптоматика в краката\*
- Липсващи рефлексии в ръцете\*
- Дистална загуба на ставно-мускулен усет в краката\*
- Сколиоза
- Абнормна ЕКГ

#### **3. Други критерии, наблюдавани при < 50% от случаите**

- Нистагъм

- Оптична атрофия
- Глухота
- Дистална слабост и амиотрофия
- Pes cavus
- Захарен диабет

\* След 5-10 г. развитие на заболяването се установяват при всички пациенти

- Характерна особеност при болните с АФ е аксонната сензорна невропатия, при която L. Santoro и съавт. установяват обратна корелация между по-големия брой на GAA повторите и:
- по-ниска А на СНАП на n. suralis и n. medianus
- по-малък брой големи влакна >7  $\mu\text{m}$  от биопсията на n. suralis

Скоростта на провеждане по двигателните влакна на периферните нерви е незначително забавена или е в нормални граници. В хода на заболяването не се наблюдава изразена динамика на ЕНГ параметрите. По отношение на евокираните потенциали се установяват:

- ЗЕП – прогресиращо нарастване на латенциите и намаление на амплитудите в хода на заболяването
- М.с. СЕП – нарушена организация с ниска амплитуда на потенциал V и удължени междупикови латенции
- ССЕП – с удължено централно проводно време (N13-N20 междупикови латенции)
- При транскраниална магнитна стимулация централното моторно време на провеждане от малките мускули на ръцете е удължено, а амплитудата на МЕР – снижена и тези промени прогресират в хода на заболяването.
- Основните заболявания, които влизат в диференциалната диагноза на АФ са:
- Атаксия с дефицит на витамин Е
- Атаксия с дефицит на коензим Q 10
- Спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

- Атаксия окуломоторна атаксия тип 1 и 2
- Атаксия телангиектазия
- Митохондриални атаксии, вследствие на мутации в POLG – гена
- А $\beta$ -липопротеинемия
- Болест на Refsum
- Късна форма на болест на Tay-Sachs
- Церебротендинозна ксантоматоза
- Наследствени сетивни и моторни невропатии

**3.2.2. АР атаксии, обусловени от нарушена ДНК репарация:** AOA1, AOA2, АТ и атаксия-телангиектазия подобен синдром.

#### 3.2.2.1. Атаксия-телангиектазия (АТ)

Атаксия-телеангиектазия (АТ) или синдромът на Louis Bar е мултисистемно невродегенеративно заболяване, което съчетава атаксия, окуло кутанны телеангиектазии, имунен дефицит с чести инфекции на горните дихателни пътища и белия дроб, радиочувствителност, преждевременно стареене и повишен риск от развитие на злокачествени новообразувания.

Заболяването е обусловено от мутации в АТМ гена върху 11q22.3 (MIM 208900), кодиращ серин-треонин киназа с основна роля в процесите на ДНК репарация. В клетъчни култури от пациенти с АТ се установява чувствителност към йонизираща радиация, хромозомна нестабилност, скъсени теломери и дефектна ДНК репарация.

Заболеваемостта се оценява на 1–9/100 000, като болестността варира между 1/300 000 и 1/40 000.

На базата на клиничното протичане АТ се класифицира в две основни форми – класическа и вариант (таблица 6).

*Класическият фенотип* е следствие от безсмислени мутации в АТМ гена, при които напълно липсва функционален протеин. Той се характеризира със статична и локомоторна атаксия с начало между 1 и 4 г., след нормално ранно двигателно развитие. Децата прохождат навреме, но развиват постепенно атаксия,

дизартрия и окуломоторна апраксия. Поради факта, че в първите 4-5 г. клиничните прояви на атаксия не прогресират съществено, тези болни биват нерядко диагностицирани с атаксична форма на детска церебрална парализа. Впоследствие нарушената координация се засилва във времето до степен в началото на второто десетилетие пациентите с класическия фенотип да загубят самостоятелна походка. Окуло-кутанните телангиектазии се появяват няколко години след началото на атаксията, но липсата им не е изключващ критерий за заболяването. Понякога телангиектазии се наблюдава по кожните области, изложени на слънце – лице и уши. Във всяка възраст болните с АТ могат да развият неволеви движения – хорей, атетоза, дистонии, миоклонии, тремор. В по-редки случаи могат да се наблюдават хипо-, брадикинезия и хипомимия.

Хипо – до арефлексия, прогресираща от дистално към проксимално се установява вследствие на аксонен тип периферно-стволова увреда на периферните нерви.

Очедвигателните смущения включват: окуломоторна апраксия, хоризонтален и ротаторен нистагъм, хипометрични сакади, сакадни интрузии, страбизъм.

Установяват се когнитивни дефицити още в детска възраст, които се задълбочават с времето, като предимно са засегнати невербалната памет, аритметичните действия и екзекутивните функции.

Около 2/3 от болните имат имунен дефицит с ниски нива на имуноглобулините (IgG, IgA, IgM и IgG подкласове), невъзможност да образуват антитела след приложението на живи ваксини и инфекции и лимфопения с по-тежко засягане на Т-лимфоцитите. Синопулмоналните инфекции са чести още от ранна детска възраст, като част от болните развиват и автоимунни или хронични възпалителни заболявания, като следствие от имунния дефицит, а не поради липсата на АТМ протеин.

Повишеният риск от неоплазми при пациентите под 20 г. включва предимно левкемии и лимфоми, докато при

възрастните пациенти се диагностицират и солидни тумори (млечна жлеза, черен дроб, стомах, хранопровод).

Други прояви включват изоставане в растежа, голяма атрофия, изоставане в половото развитие и инсулино резистентен диабет.

Леталният изход настъпва най-често до 30 годишна възраст, вследствие на дихателна недостатъчност или онкологични заболявания.

Основни невропатологични характеристики на класическата форма на АТ са дифузна дегенерация или атрофия на малкомозъчния вермис и хемисферите, с ангажиране на клетките на Purkinje и в по-малка степен гранулозните клетки. При провеждане на МРТ на главен мозък в ранна детска възраст, не се установяват патологични промени, но с прогресията на заболяването е налице дифузна малкомозъчна атрофия, като не се установява корелация между образната находка и тежестта на атаксията. В допълнение при по-възрастни болни се установяват лезии в бялото мозъчно вещество, вкл. депозити от хемосидерин и телеангиектатични дълбоки съдове.

ЕНГ е с данни за аксонна сензомоторна полиневропатия.

*Вариантът на АТ* се характеризира с по-късно начало, по-бавна прогресия и/или непълен фенотип. Мутациите, обуславящи тази форма, са погрешно смислени (missense) или splice site, като при тях се синтезира определено количество АТМ протеин с остатъчна функция. Неволевите екстрапирамидни хиперкинези са по-изразени от атаксията при варианта на АТ, като при част от болните атаксията изобщо липсва. Хореоатетоза или комбинация от дистония, хорей и миоклонус са най-често установяваните при тези болни. Те засягат предимно лицето, шията и горните крайници. При голяма част от болните се установява статичен или постурален тремор. Засегнатите могат да се разделят на три основни групи в зависимост от водещия фенотип:

1. пациенти с церебеларна атаксия и/или полиневропа-

тия, без или с минимални екстрапирамидни прояви; 2. болни с атаксия, полиневропатия и екстрапирамидни прояви; 3. пациенти с водещи екстрапирамидни прояви. Системните прояви са много леки, но рискът от неоплазми е значително повишен. Окуломоторната апраксия не е типична при тези болни.

Окуло кутанни телангиектазии се откриват при около 50% от пациентите с вариант на АТ. Ендокринните и пулмологични прояви са изключително редки при тази форма. При малка част от болните се установяват намалени нива на IgG2 и IgG4, като рядко може да има анамнеза за по-чести инфекции на горните дихателни пътища в тази група.

При около 30% от засегнатите са налице ЕНГ промени в рамките на сензомоторна полиневропатия, по-рядко с данни и за увреда на периферния двигателен неврон.

Невроизобразяващите изследвания могат да бъдат нормални, но се установяват и церебеларна атрофия, лезии в бялото мозъчно вещество, микрохеморагии в част от случаите.

Родствениците на болните, носители на една мутация, са с повишен риск от карцином на млечната жле-

за, гастроинтестиналния тракт и исхемична болест на сърцето, което налага системното им проследяване.

Повишени нива на  $\alpha$ -фетопротеин в серума се установяват и при двете форми на АТ.

В България вариантът на АТ е описан сред българомахамедани.

Диагнозата се поставя на базата на клиничния фенотип, ЕНГ изследвания, МРТ на главен мозък, имунологичните изследвания и изследването на серумен алфа-фетопротеин.

Диференциалната диагноза при класическата форма на АТ включва детската церебрална парализа, болест на Friedreich, AOA1, AOA2 и атаксия с дефицит на витамин Е.

При варианта на АТ основна диференциална диагноза следва да се прави с есенциален тремор и дистонии.

При пациентите с АТ, независимо от техния вариант, от съществено значение е системното проследяване за неоплазми.

Таблица 6. Сравнително представяне на класическата форма и варианта на атаксия – телангиектазия.

| Класическа форма на АТ         |                                   | Вариант на АТ                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1-5 г.                         | Начало                            | 0-34 г.                                                   |
| Статична и локомоторна атаксия | Начални симптоми                  | Разнообразни – хореоатетозни хиперкинези, тремор на покой |
| +                              | Атаксия                           | +/-                                                       |
| +                              | Церебеларна дизартрия             | +/-                                                       |
| +                              | Окуломоторна апраксия             | +/-                                                       |
| +                              | Нистагъм                          | +/-                                                       |
| +/-                            | Хореични и дистонични хиперкинези | +                                                         |
| +/- (25%)                      | Миоклонус                         | +/-                                                       |
| +                              | Тремор                            | +                                                         |
| 8-10 г.                        | Загуба на самостоятелна походка   | Широка вариация                                           |

| Класическа форма на АТ                                                                                     |                                           | Вариант на АТ                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| + около 6 г.                                                                                               | Очни и кожни телангиектазии               | Рядко                                                                                                      |
| Изоставане в растежа<br>Липса на вторични полови белези<br>Захарен диабет                                  | Ендокринни нарушения                      | Рядко забавено полово развитие                                                                             |
| Т-клетъчни левкемии, В – лимфоцитни лимфоми, тумори на млечната жлеза, яйчниците, стомаха, меланоми и т.н. | Злокачествени новообразувания             | Т-клетъчни левкемии, В – лимфоцитни лимфоми, тумори на млечната жлеза, яйчниците, стомаха, меланоми и т.н. |
| Дефицит на IgA, IgG2 и IgG4                                                                                | Имунен дефицит                            | Намалени нива на IgG2 и IgG4                                                                               |
| +                                                                                                          | Рестриктивен тип дихателна недостатъчност | -                                                                                                          |
| +                                                                                                          | Повишен α-фетопротейн                     | +                                                                                                          |
| Аксонна сензомоторна полиневропатия                                                                        | ЕМГ                                       | Аксонна сензомоторна полиневропатия<br>Преднорогова увреда                                                 |
| Малкомозъчна атрофия                                                                                       | МРТ на главен мозък                       | Нормален до малкомозъчна атрофия с по-изразено засягане на vermis                                          |

волеви екстрапирамидни движения.

Таблица 7. Синдроми на атаксия, асоциирани с не-

|                                        | Неволеви движения |          |       |           |                   |                                                                                                      |                                                                                |
|----------------------------------------|-------------------|----------|-------|-----------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Заболяване                             | Ген               | Дистония | Хорея | Миоклонус | Постурален тремор | Други клинични прояви                                                                                | Лабораторни находки                                                            |
| Атаксия телангиектазия                 | ATM               | ++       | ++    | ++        | ++                | Имунен дефицит, повишен риск от злокачествени новообразувания, окуломоторна апраксия, телангиектазия | Повишен серумен алфафетопротейн (AFP) и CEA, дефицит на IgG (подкласове 2 и 4) |
| Атаксия окуломоторна апраксия 1 (AOA1) | APTХ              | ++       | ++    |           |                   | Окуломоторна апраксия, арефлексия, сензомоторна полиневропатия                                       | Нисък серумен албумин, повишени серумни LDL и СК                               |
| Атаксия окуломоторна апраксия 2 (AOA2) | SETX              | +        | +     |           | +                 | Окуломоторна апраксия, арефлексия, сензомоторна полиневропатия                                       | Повишен серумен AFP                                                            |

|                                | Неволеви движения |          |       |           |                   |                                                                                                                                                                                   |                         |
|--------------------------------|-------------------|----------|-------|-----------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Заболяване                     | Ген               | Дистония | Хорея | Миоклонус | Постурален тремор | Други клинични прояви                                                                                                                                                             | Лабораторни находки     |
| Болест на Friedreich           | <i>FXN</i>        | +        | +     | +         | +                 | Арефлексия, патологични рефлексии, сколиоза, pes cavus, Намален слух, кардиомиопатия, захарен диабет, смутени проприорецепция и вибрационен усет, аксонна сензорна полиневропатия |                         |
| Атаксия с дефицит на витамин Е | <i>TTPA</i>       | +        |       |           | +                 | Арефлексия, проприорецепция и вибрационен усет; лека аксонна сензорна полиневропатия                                                                                              | Нисък серумен витамин Е |

### 3.2.2.2. Атаксия окуломоторна апраксия (АОА)

Включва група заболявания с АР тип на унаследяване, чиито основни клинични характеристики включват атаксия, окуломоторна апраксия и хореоатетози. Описват се две клинично припокриващи се форми АОА1 и АОА2. В последните години се описват и 3 и 4, като ултра редки форми (таблица 4). От епидемиологична гледна точка В Европа АОА2 е втората по честота АР наследствена малкомозъчна атаксия след болестта на Friedreich.

Въпреки фенотипното сходство тези форми се дължат на мутации в различни гени. АОА1 се обуславя от мутации (missense, nonsense, splice мутации, делеции и инсерции) в *APTX* гена, локализиран върху хромозома 9p13.3. Най-честата мутация, наблюдавана в бялата раса, е p.Trp279\*. При наличие на поне една missense мутация началото на заболяването е по-късно и фенотипът е по-лек. *APTX* генът кодира белтъка апраксин. Апраксинът е ядрен протеин с три домейна. Той участва в процесите на ДНК репарация и протекцията на клетките от натрупването токсични радикали, увреждащи ДНК и РНК.

АОА2 се дължи на missense, nonsense, frameshift мутации и дупликации в *SETX* гена, локализиран върху 9q34 хромозомата. Доминантни мутации в *SETX* гена се асоциират с ювенилни форми на АЛС (ALS4) и тремор-атаксия синдром. *SETX* генът кодира ДНК/РНК хеликаза, която има отношение към ДНК репарацията

и РНК процесираването.

АОА1 е с начало от 2 до 18 г., като се проявяват церебеларна атаксия, окуломоторна апраксия, сензомоторна полиневропатия с амиотрофии, понякога асоциирани с дистония, умствена изостаналост, хипоалбуминемия, хиперхолестеролемия. В оригиналните описания на заболяването се описват нормални нива на имуноглобулини и алфа-фетопротеин, но впоследствие се установяват отклонения. Няма данни за хромозомна нестабилност или повишен риск от тумори.

При пациентите с АОА2 клиничното начало е от 10 до 22 г. с атаксия, малкомозъчна атрофия, сензомоторна полиневропатия, окуломоторна апраксия и повишени нива на имуноглобулини и алфа-фетопротеин. Окуломоторната апраксия се среща при около 56% от пациентите. Други възможни прояви са пирамидни белези и двигателни нарушения, като хорея и дистония.

### 3.2.2.3. Церебротендинозна ксантоматоза (СТХ)

Церебротендинозната ксантоматоза е АР заболяване, което се отнася и към вродените грешки на липидната обмяна, вследствие на мутации в *CYP27A1*-гена, локализиран върху 2q33-qter. Този ген кодира ензима sterol 27-hydroxylase, дефицитът на който води до намалена синтеза на жлъчни киселини и последващо натрупване на холестерол и холестанол в редица тъкани (Rosafio F и съавт. 2016)

Болестността сред бялата раса е 2/100 000, като средната възраст на начало е 19 г., но точната диагноза се поставя след средно 10 г. Клинично заболяването протича с мултиорганно засягане.

В детско-юношеска възраст се появяват диария, ксантоми в областта на сухожилията, катаракти, ранна остеопороза, атеросклероза и дихателна недостатъчност. Смята се, че ранните катаракти и ксантомите би трябвало да подпомагат бързото поставяне на диагнозата. Пациентите са с намалена костна плътност, въпреки нормалните нива на витамин D и калций, като патогенезата на костното засягане не е напълно изяснена.

В зряла възраст са налице прогресираща неврологична симптоматика, като атаксия, квадрипарамиден синдром, дистония, невропатия. Описват се и психиатрично прояви, като поведенчески нарушения, агресивно поведение, халюцинации, суицидни опити. Невроизобразяващите изследвания са с данни за малкомозъчна атрофия, лезии в областта на nucl. dentatus и конфлуирани лезии в бялото мозъчно вещество. Лабораторните изследвания са с данни за високи нива на жлъчни киселини и холестанол. При пациентите се установява и нисък HDL, което корелира и с ранната им и тежка атеросклероза.

Докато клиничното начало е около 19 г. възраст, диагнозата се поставя около 35 г. възраст, което е свързано с 16 годишно забавяне.

Ранната диагноза е важна, поради възможности за лечение с хенодезоксихолиева киселина (CDCA), за която е известно, че нормализира нивата на холестанол и стабилизира гастроинтестиналните и неврологичните прояви. Други възможни терапии, които да допълват ефекта на CDCA са витамин Е, чернодробна трансплантация, симптоматично лечение на епилепсията, депресивните прояви, ботулинов токсин при дистония. Хирургичното лечение на ксантомите може да засили атаксията и двигателния дефицит и не се препоръчва.

#### 3.2.2.4. Атаксия с дефицит на витамин Е

Атаксията с дефицит на витамин Е (AVED) клинично се проявява в детска или юношеска възраст (най-често между 5 и 15 г.) с прогресираща атаксия, несръчност, СР арефлексия и смутена проприорецепция. Други прояви са дисдиадохокинезия, дизартрия, титубация на главата, намалена зрителна острота (вследствие на пигментен ретинит и атрофия на макулата) и пирамидни белези. При някои болни се описват психотични епизоди, интелектуален упадък и дистония.

Лабораторните изследвания са с данни за нормален липиден профил, при много ниски серумни концентрации на витамин Е. Електроневрографското изследване е с данни на невропатия – чисто сетивна (34%), чисто моторна (24%) или комбинирана (42%). От невроизобразяващите изследвания в 50% от случаите е налице малкомозъчна атрофия и перивентрикулни хиперинтензни лезии.

Основните невропатологични промени, които се установяват са:

- В областта на гръбначния мозък – демиелинизация и dying back на задните стълбци, дегенерация на невроните
- Невронни липофусцинови натрупвания в мозъчната кора, thalamus, corpus geniculatum laterale, предните и задните рога на гръбначния мозък и спиналните ганглии
- Загуба на клетките на Purkinje
- При болните се установяват мутации в хомо – или двойно хетерозиготно състояние в *TTPA* гена, който кодира alpha-tocopherol transfer protein, необходим за инкорпорирането на alpha-tocopherol в липопротеините, секретирани от черния дроб. Витамин Е е мастноразтворим антиоксидант, като точният механизъм, по който дефицитът на витамин Е в ЦНС води до невродегенерация, не е все още известен.

**3.2.2.5. Disequilibrium синдром** – церебеларна атаксия, **умствено изоставане с или без походка на четири крака 1 (DES, CAMRQ1)**

Представява хетерогенно в генетично отношение заболяване, което комбинира автозомно-рецесивна малкомозъчна атаксия с умерено до тежко умствено изоставане. Пациентите изостават с прохождането си. Походката на четири крака се счита за характерен белег. Невроизобразяващите изследвания са с данни за хипоплазия на малкия мозък.

Заболяването се класифицира в три форми в зависимост от установените генни мутации: CAMRQ1, CAMRQ2, CAMRQ3 и се свързва с мутации в три различни гена: *VLDLR*, *WDR81* и *CA8*. Типично е за популации с висока степен на инбредност – американски хутерити, семейства от Турция, Иран, Саудитска Арабия.

*VLDLR* генът кодира протеин, член на семейството на LRP (LDD-related protein), което включва apolipoprotein E рецептор 2 (ApoER2), LDL рецептор (LDLR), LRP и Megalin. Тези рецептори медиат ендцитозата на екстрацелуларни лиганди. В допълнение те участват в редица физиологични процеси, като регулация на липидния метаболизъм, профилактиката на атеросклерозата, развитието на нервната система, сигнализацията и транспорта на хранителни вещества и витамини. На практика *VLDLR* участва в *reelin* сигналния път, който контролира невробластната миграция в мозъчната кора и малкия мозък. *WDR81*-генаът кодира протеин, който взаимодейства с *WDR91* в ендозомен протеинов комплекс, който инхибира PtdIns3 киназа и по този начин регулира трансформацията на ранните в късни ендозоми. *CA8*-генът кодира карбоанхидраза VIII, част от семейството на цинковите металопротеинази.

Disequilibrium синдром, вследствие на мутации във *VLDLR* гена е описан сред роми.

### 3.2.2.6. Синдром Marinesco-Sjogren (MSS)

Характеризира се с атаксия с ранно начало, малкомозъчна атрофия, катаракти, умствено изоставане и миопатия. Като допълнителни прояви се установяват хипергонадотропен хипогонадизъм, скелетни абнор-

мности и нисък ръст. Катарактите могат да се появят по-късно в сравнение с моторното и интелектуалното засягане. Миопатията е прогресираща, като се появява в детска възраст. Нивата на КФК са нормални или леко повишени.

Дължи се на мутации на *SIL1* гена, който кодира гликопротеин от ендоплазматичния ретикулум, който участва като ко-шаперон в протеинната транслокация, нагъването и деградацията, като и в отговорите на стрес.

Основна диференциална диагноза е синдромът на конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия (CCFDN).

### 3.2.2.7. AP церебеларна атаксия 1 (ARCA1)

Известна е още като автозомна спиноцеребеларна атаксия 8 и Synaptic nuclear envelope protein 1 (SYNE1) атаксия. За първи път е описана в Квебек, Канада като чиста форма на атаксия, а впоследствие и във Франция, Бразилия и Япония. Впоследствие клиничният спектър се разширява, като се описва асоциация на дискоординационния синдром със засягане на централния и периферния двигателни неврони. Влиза и в групата на спастичните атаксии. На базата на многоцентрово проучване за *SYNE1* мутациите се установява, че начало е от 6 до 42 г. (средна възраст 14 г.). При 50% от пациентите началото включва клинични прояви, несвързани с атаксия, като фасцикулации на лицевите мускули, дизартрия, спастично повишен мускулен тонус и когнитивен дефицит. Днес се приема, че мутациите в *SYNE1* се асоциират с атаксия плюс фенотип. От невроизобразяващите изследвания се установява малкомозъчна атрофия.

### 3.2.2.8. Автозомно-рецесивната спастична атаксия на Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Представява рядко невродегенеративно заболяване, описано за първи път при канадски пациенти от об-

ластта Saguenay-Lac-Saint-Jean в Quebec. Впоследствие случаи се установяват в целия свят, вкл. и в България.

През 2000 г. е идентифициран и SACS генът, причиняващ заболяването. Генът кодира протеин саксин, който се експресира в невроните, вкл. в клетките на Purkinje, пирамидните клетки, понтинните ядра, клетките на ретикуларната формация. Най-много мутации са локализирани в екзон 10, който е и най-големият. В хомозиготно или двойно хетерозиготно състояние, те водят до синтез на нефункционален саксин или намаляване на синтеза на протеина. Налице е и изразена фенотипна вариабилност.

В оригиналните описания клиничната картина на пациентите е била хомогенна, включваща нарушения в походката от ранна детска възраст, малкомозъчна атаксия, спастично повишен мускулен тонус, невропатия, дистални хипотрофии, ставни деформитети и хипермиелинизация на ретинните нервни влакна при фундоскопия. Нарушени са и очните движения. Въпреки че началото е в детска възраст, в повечето случаи интелектът е съхранен. Атаксията и *pes cavus* вече са изразени при достигане на 20-годишна възраст. Заболяването е бавно прогресиращо, но през второто или третото десетилетие може да се наблюдава ускоряване на прогресията и пациентите могат да загубят самостоятелната си походка до петото десетилетие. Тазоворезервоарни нарушения се появяват също около петото десетилетие. Описват се и атипични симптоми, като умствено изоставане, прогресиращи когнитивни нарушения, епилепсия и невросензорно намаление на слуха.

От невроизобразяващите изследвания са налице атрофия на горната част на малкомозъчния *vermis*, малкомозъчните хемисфери, шийната част на гръбначния мозък и кората на голямомозъчните хемисфери. Установяването на паралелни, парамедианни, хипоинтензни лезии на T2 лезии в областта на моста и хиперинтензни в областта на *thalamus* се считат за патогномонични. Чрез DTI при тези болни се установяват

демиелинизация и аксонна дегенерация, предимно в областта на пирамидните пътища, заедно с уплътнените трансверзални понтинни влакна и прекъсване на пирамидните пътища на нивото на моста. Тези промени вероятно са обусловени от нарушените митохондриални функции, вследствие на загубата на саксин.

ЕНГ изследването е с данни за смесен тип демиелинизираща и аксонна полиневропатия.

Задебеляването на нервните влакна на ретината е характерна особеност при пациентите с ARSACS. Оптично-кохерентната томография (OCT) се счита за основен диагностичен метод при това заболяване.

В допълнение при пациентите могат да са налице различни биохимични нарушения, като нарушено окисление на пирувата, хипербилирубинемия, намалени нива на HDL.

В диференциално диагностично съображение, предвид ранното начало и пирамидната симптоматика влизат ДЦП и ранните комплицирани форми на НСП.

**3.2.2.9. Автозомно-рецесивна** церебеларна атаксия тип 3 (ARCA3), вследствие на мутации в **ANO10** гена

Мутациите в гена *ANO10*, кодиращ аноктамин 10 водят до развитието на ARCA3. Аноктамин 10 (*ANO10*), известен още като TMEM16 K, е член на семейството на аноктамините, които представляват клетъчно и тъканно-специфични калций активирани хлорни канали. Предполага се, че участва в регулацията на клетъчната възбудимост (фигура 3). Нарушената калциева сигнализация в клетките на Purkinje е един от основните механизми, водещи до церебеларна атаксия.

Мутацията c.1150\_1151delTT се счита, че е с ефект на родоначалника при пациенти роми и е описана в България и Сърбия.

Основни клинични прояви на заболяването са атаксия с изразена атрофия на малкия мозък, погледно-провокиран нистагъм в посока надолу и дизартрия с начало между 6 и 45-годишна възраст. Налице са и

пирамидни белези с данни за патологично оживени сухожилни рефлекс. Заболяването е със сравнително бавна прогресия, като пациентите са със запазена самостоятелна походка над 10 г. след началото.

В по-редки случаи се установяват умствено изоставане, прогресия на когнитивните нарушения, епилепсия, катаракти и ретинна дегенерация.

ЕНГ и ЕМГ са с данни за увреда на периферния двигателен неврон при част от болните.

При МРТ на главния мозък се установяват данни за изразена малкомозъчна атрофия и хиперинтензни лезии в малкия мозък при T2 изследване.

Хомозиготната мутация с.1150\_1151delTT обуславя по-ранно начало в сравнение с останалите дефекти, описани в *ANO10*, вероятно обусловено от гени-модификатори.

При три семейства с мутации в *ANO10* се установяват и ниски нива на CoQ10 в мускулите. Това налага последващо изясняване на връзката на *ANO10* и CoQ10 с калциевата сигнализация и възможността приложението на CoQ10 да има терапевтичен ефект при тези болни.

### 3.2.2.10. SCAR13

Автозомно-рецесивната спиноцеребеларна атаксия 13 (SCAR13) е ултра рядко заболяване, обусловено от мутации в *GRM1* гена, който кодира glutamate metabotropic receptor 1. Този рецептор е силно експресиран в клетките на Purkinje, като играе основополагаща роля в развитието на малкия мозък, когницията и синаптичната пластичност. Мутации в този ген, водещи до атаксия, за първи път са описани в кохорта от български пациенти роми.

При пациентите, описани до този момент, се установява глобално изоставане в развитието, умерена до тежка ранна статична и локомоторна атаксия, дизартрия, лека дисдиадохокинезия, дизметрия и тремор, интелектуален дефицит и леки пирамидни беле-

зи. Образните изследвания на главен мозък показват прогресираща генерализирана церебеларна атрофия, хипоплазия на долната част на вермиса, а при някои – конституционално малък размер на мозъка.

### 3.2.2.11. Болест на Niemann Pick тип В (NPB)

Мутациите в *SMPD1* гена водят до дефицит на ензима кисела сфингомиелиназа, отговорна за разграждането на сфингомиелин до церамид и фосфохолин и участваща в сигналния път на церамида.

Фенотипът при дефицит на този ензим представлява континуум, включващ формите на болестта на Niemann-Pick тип А, тип А/В и тип В. Пациентите с ранно невровисцерално засягане и с продължителност на живота 2-3 години се класифицират, като тип А, а тези с късно начало, хронична висцерална форма без или с леко неврологично засягане са тип В. При болестта на Niemann-Pick А (NPA) най-честият начален симптом е хепатоспленомегалията, установена до 3-месечна възраст, като с времето се развива и хиперспленизъм. Децата се развиват до 1-годишна възраст, след което е налице прогресиращ когнитивен упадък. Гълтателни нарушения се установяват около 2 г. от живота, редуват се диария и констипация. Промените в макулата тип cherry-red spot или макулно хало са патогномонични. Тези промени са резултат от натрупването на липиди в ганглийните клетки на ретината, които образуват бял пръстен около червената фовея. Децата са с чести белодробни инфекции, поради натрупване на сфингомиелин в белодробните макрофаги и екзистират преди 3-годишна възраст. NPB е с по-късно клинично начало от NPA и се проявява, като прогресираща хепатоспленомегалия, нарушена чернодробна и белодробна функция, остеопения и атерогенен липиден профил. Засягането на ЦНС липсва или е леко. При интермедиерната форма NPA/В клиничната изява е силно вариабилна, като се наблюдават неврологич-

ни и психиатрични прояви. Тези пациенти преживяват до зряла възраст.

В България Mihaylova V. и съавт. през 2007 г. описват голяма кохорта от пациенти роми с NP тип B и тип A/B, дължаща се на хомозиготна мутация W391G в *SMPD1* при наличие на остатъчна активност на кисела сфингомиелиназа. Интересна е клиничната хетерогенност по отношение на неврологичното засягане, вариращо от субклинично засягане на ретината до тежка атаксия, когнитивен дефицит и психиатрични прояви.

### 3.2.2.12. Болест на **Niemann-Pick** тип C (NPC)

Представява AP лизозомно заболяване със заболяемост около 1/89 000 живородени деца, обусловено от мутации в *NPC1* (95% от случаите, заболяемост 1/92 104) или *NPC2* гените (5% от случаите, заболяемост 1/2 858 998), с последващо нарушение на вътреклетъчния липиден транспорт. Характеризира се с изключителна клинична вариабилност от фатални неонатални форми, вследствие тежко чернодробно засягане до късни форми с начало в зрялата възраст с водеща неврологична или психиатрична симптоматика.

*NPC1* кодира ендозомен трансмембранен гликопротеин, докато *NPC2* обуславя синтеза на малък лизозомен протеин с висок афинитет към холестерола. Дисфункцията на един от тези протеини води до натрупване на GM2 и GM3 в клетъчните ендо/лизозоми в централната нервна система и неестерефициран холестерол, сфингомиелин, гликосфинголипиди и сфингозин в слезката и черния дроб.

Някои структури на централната нервна система се увреждат по-рано и по-тежко при пациентите с NPC, което корелира с основните клинични прояви. Намалението на броя на клетките на Purkinje е ранна изява на заболяването, свързана с локомоторната атаксия, дизартрията и дисфагията, типични при пациентите. Неврофибрилерните дегенерации, ектопичната дендритогенеза и формирането на меганеврити в мо-

зъчната кора са причина за изявата на епилептични пристъпи и когнитивен дефицит. Изразена невронна загуба се установява в ростралното интерстициално ядро на *fasciculus longitudinalis medialis*, контролиращо вертикалните очни движения, докато парамедианната понтинна ретикуларна формация, свързана с хоризонталните очни движения, е относително по-съхранена.

Клиничните прояви на заболяването се характеризират с изключителна хетерогенност по отношение на възрастта на начало (от перинаталния период до седмото десетилетие) и продължителността на живота (от няколко дни след раждането до над 70-годишна възраст).

Клиничната картина, насочваща към диагностициране на заболяването се основава на комбинацията от висцерални (хепато – и/или спленомегалия), неврологични и психиатрични прояви.

Неврологичните прояви включват вертикална и хоризонтална погледна пареза, апраксия на погледа, атаксия, дизартрия, дисфагия, дистония, геластична катаплексия, епилептични пристъпи, прогресираща деменция, невросензорно намаление на слуха. Първоначално се наблюдава забавяне на вертикалните очни сакади, последвано от хоризонталните, като най-често при поставянето на диагнозата е налице пълна вертикална погледна пареза.

Психични прояви и когнитивни нарушения се установяват при 45% и 61%, респективно от пациентите с късно начало на NPC, без да е оформен специфичен профил. Най-честите наблюдавани прояви са когнитивни нарушения с влошаване на екзекутивните функции, паметта и психомоторна забавеност, атипични шизофреноподобни прояви и промени в настроението. Психиатричните прояви включват психози, депресия, биполарно афективно или obsесивно-компулсивно разстройство, рефрактерни на терапия.

Хепато – и спленомегалията се срещат често, но липсата им особено при формите с късно начало не

изключва диагнозата NPC. Пулмоналните инфилтрати се срещат при детските форми. В зависимост от възрастта на начало болестта на NPC се класифицира на следните форми:

- Пре-/перинатална форма с начало преди 3-месечна възраст, протичаща с *hydrops foetalis*, фекален асцит, пролонгиран иктер, чернодробна и дихателна недостатъчност.
- Ранна инфантилна форма с начало между 3 мес. и 2 г., характеризираща се с хепато-/спленомегалия, изоставане в невропсихичното развитие, мускулна хипотония, намаление на слуха, вертикална погледна пареза.
- Късна инфантилна форма с начало между 2-6 г., включваща промени в походката, несръчност, чести падания, забавено проговаряне, катаплексия и епилепсия, намаление на слуха и изолирана органомегалия.
- Ювенилна форма с начало между 6 и 15 г., при която са налице атаксия, епилептични припадъци и катаплексия, когнитивни нарушения, нарушения на съня, разстройства в експресивната реч, хиперкинетично разстройство, шизофренно-подобни психози.
- Форма при възрастните – след 15 г., характеризираща се с атаксия, дистония, вертикална погледна пареза и окуломоторна апраксия, деменция и психични разстройства, намаление на слуха и по-рядко в сравнение с по-ранните форми епилептични пристъпи.
- Диагнозата на болестта на Niemann Pick C се основава на клиничните данни за невровисцерално засягане, невроизобразяващите изследвания, които могат да са нормални или да установят хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване, засягане на *hippocampus*, *thalamus*, *striatum*, *corpus callosum* при детските форми и прогресираща атрофия на горната и

предната част на *vermis*, изтъняване на *corpus callosum* и лека общомозъчна атрофия у възрастните, невроофталмологичното изследване, електроенцефалографията, аудиометрията, електромиографията, ехографията на коремни органи.

- Създаден е индекс за съмнение за болестта на NPC (<http://www.npc-si.com/calculator>), който има за цел да улесни и ускори диагностицирането на заболяването. Въз основа на този индекс, представен на таблица 2, пациентите се разделят на три големи групи:
- При оценка < 40 т. – болни с нисък риск за NPC (следва да се търсят първо други причини за клиничните симптоми)
- При оценка 40-69 т. – възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане на пациента
- При оценка > 70 т. – задължително се насочват към център по NPC за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Рутинните лабораторни изследвания като стандартна биохимия, липиден профил, урина и цереброспинален ликвор са нормални с изключение на пациентите с хиперспленизъм и иктер. Скринингов показател е изследването на серумната хитотриозидаза, която се повишава и при други лизозомни заболявания (болестта на Gaucher) и увеличението и е по-значимо при детските форми.

Диагнозата на болестта на Niemann Pick C се забавя средно с 4,1 г. от началото на неврологичните прояви, което значително ограничава терапевтичните възможности.

Таблица 8. Пациенти с повишен риск от NPC.

| Клиничен контингент с повишен риск за NPC   | Симптоми, които трябва да се търсят                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Атаксия                                     | С ранно начало (преди 40 г.)                                                                                                                                     |
|                                             | „Атаксия плюс“ нарушени вертикални очни сакади, дистония, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения<br>Възможни – пирамидни белези и умствено изоставане |
|                                             | Без невропатия                                                                                                                                                   |
|                                             | С неясна етиология                                                                                                                                               |
| Изоставане в психомоторното развитие        | Висцерални прояви (хепато-спленомегалия)                                                                                                                         |
|                                             | Атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади                                                                                                               |
| Дистония                                    | Генерализирана дистония                                                                                                                                          |
|                                             | Възраст под 40 г.                                                                                                                                                |
|                                             | „Дистония плюс“ нарушени вертикални очни сакади, когнитивни нарушения, атипични психични нарушения                                                               |
| Фронтотемпорална деменция                   | С начало под 40 г.                                                                                                                                               |
| Атипични шизофрения/психоза с ранно начало  | Терапевтична резистентност                                                                                                                                       |
|                                             | Неврологични симптоми – атаксия, дистония, нарушени вертикални очни сакади                                                                                       |
| Висцерални прояви в педиатричната популация | Изолирана инфантилна спленомегалия или холестаза или хепатомегалия или фетален неонатален асцит с неврологични прояви                                            |

При рисковите групи е важно изследването на биомаркери и последващото генетично изследване.

Биомаркерите са първа стъпка при изследването на рискови популации (таблица 9), като различните биомаркери варират по своята специфичност и чувствителност.

*Oxysterols* са най-широко използваните биомаркери. *Cholestane-3b,5a,6b-triol* (C-triol) и *7-ketocholesterol* (7-KC) се повишават в плазмата на пациентите с NPC. C-triol е по-високо чувствителен в сравнение с 7-KC. Тези два биомаркера са повишени и при пациенти с NPA и NPВ. Продължителното съхранение на пробите може да доведе до фалшиво отрицателни резултати, поради автооксидация на холестерола, което налага контрол на условията на вземане и транспорт

на пробите.

*Lysosphingomyelin-509* (*Lyso-SM-509*) и други лизосфинголипиди

Lyso-SM-509 е повишена в плазмата при пациенти с NPC и NPA/B, като този биомаркер е значително по-увеличен при пациентите с NPA/B.

Жлъчни киселини

3b,5a,6b-trihydroxy-cholanoyl-glycine се изследва в суха капка кръв, плазма и урина. Повишена е при NPC, NPA/B, като позволява разграничаване на болните от носителите.

При пациентите с положителни биомаркери диагнозата се доказва чрез генетично изследване и филипиново оцветяване.

Въпреки че преди филипиновото оцветяване е считано за златен стандарт при диагнозата на NPC, днес се прилага предимно при доказване на патогенността на нови генни дефекти в *NPC1* и *NPC2* – гените и при пациенти с една установена мутация и типична клинична картина (Vanier MT и съавт. 2016).

При пациентите с клинично съмнение и профил на биомаркерите, съответстващ на NPC, генетичното изследване е задължително. Рутинното секвениране на *NPC1* и *NPC2* гена позволява откриването на 90% от мутациите по двата алела.

*NPC1* и *NPC2* гените са включени в панелите за атаксии с ранно начало, епилепсия, дистония, инфантилна холестаза, вродени грешки на метаболизма, органични психози, ранни деменции, хепатомегалия и изоставане в психомоторното развитие.

Клиничната вариабилност и широката диференциална диагноза на заболяването са основните причини за късната диагноза при NPC. Инфантилните форми следва да бъдат разграничавани от билиарна атрезия, вродени инфекции, алфа-1 антитрипсинов дефицит, тирозинемия, хематологични заболявания (левкемия, лимфом, хистиоцитоза), други болести на натрупването (болест на Gaucher, Niemann-Pick тип A и B), хромозомни аберации, вродени сърдечни малформации, инфекциозни заболявания, хемоглобинопатии в случаите с *hydrops foetalis*. При ювенилната форма в съображение влизат тумори в средния мозък и епифизата, хидроцефалия, GM2 ганглиозидоза, митохондриални цитопатии, аминокиселинни и органични ацидопатии, невронални цероид-липофусцинози, ADHD, идиопатична торзионна дистония, допа-сензитивна дистония, болест на Wilson, псевдодеменция при депресия, субакутен склерозизиращ паненцефалит, HIV асоциирана енцефалопатия. При късните форми заболяването трябва да се диференцира от болестта на Alzheimer, фронтотемпоралната деменция, прогресивна супрануклеарна

парализа, невролуес, HIV енцефалопатия, първични психични заболявания.

### 3.2.2.13. Тремор-атаксия с централна хипомиелинизация

*POLR3*-свързаните левкодистрофии включват различни нозологични единици, като: хипомиелинизация, хиподонтия, хипогонадотропен хипогонадизъм (4H синдром); атаксия, забавена дентиция и хипомиелинизация (ADDH); тремор, атаксия и централна хипомиелинизация (TACH); левкодистрофия и олигодонтия (LO) и хипомиелинизация с церебеларна атрофия и хипоплазия на corpus callosum (HCAHC).

*POLR3A*, *POLR3B*, *POLR1C*, *POLR3K* (чрез интеракция с *POLR3B*) гените отговарят за синтеза на РНК полимеразата III (Pol III). Мутациите в тези гени водят до синтез на абнормна транспортна РНК, като по този начин нарушават клетъчния растеж, диференциация и апоптоза.

Тази група заболявания се унаследяват по АР начин, започват в неонаталния период до детска възраст, като варират по тежест и засягане на мозъчни и екстрацеребрални структури. Основните клинични прояви включват атаксия, тремор, спастично повишен мускулен тонус, когнитивни нарушения, нарушения в дентицията (забавяне в израстването на зъбите, агнезия, абнормна форма и подреждане), нисък ръст, дисфагия, хипогонадотропен хипогонадизъм, прогресиращи очни аномалии (миопия, оптична атрофия). Миопията и ниският ръст са налице при около 50% от болните. МРТ на главния мозък установява комбинация на хипомиелинизация с T2 хипоинтензни лезии в областта на вентралния таламус, оптичната радиация, globus pallidus, nucleus dentatus, малкомозъчна атрофия и тънък corpus callosum.

### 3.2.2.14. Синдром на Boucher-Neuhäuser (BNS)

Мутациите в patatin-like phospholipase domain-

containing protein 6 (PNPLA6) гена са най-честата причина за два синдрома, съчетаващи атаксия и хипогонадотропен хипогонадизъм: Boucher-Neuhäuser (BNS) и Gordon Holmes (GHS). Мутации в PNPLA6 могат да доведат и до синдромите на Laurence-Moon и Oliver-McFarlane, както и при чисти форми на атаксия.

PNPLA6 принадлежи към семейството на patatin-подобни фосфолипаза съдържащи протеини. Фосфолипид-естеразният домейн (EST) се променя при интоксикация с фосфороорганични вещества. Описаните до този момент мутации водят до нарушения в ензимната активност на горепосочения домейн. PNPLA6 се включва в последните години към бързо нарастващия брой на гените, участващи в липидния метаболизъм и водещи до невродегенеративни заболявания.

Основните клинични характеристики на BNS включват атаксия с ранно начало, хипогонадотропен хипогонадизъм, зрителни нарушения вследствие на ретино-хороидална дистрофия, периферна сензомоторна полиневропатия и хиперсегментирани неутрофилни гранулоцити, докато при GHS атаксията и хипогонадотропният хипогонадизъм са асоциирани с изразена пирамидна симптоматика при липса на зрително засягане. По-рядко атаксията може да се изяви и по-късно – в третото или четвъртото десетилетие. Невро-офталмологичните прояви могат да са вариабилни, като промените в очните дъна варират от дискретни с относително съхранена зрителна острота до тежка ретино-хороидална атрофия с нарушено зрение. Електроретинограмите са с нарушение на фототопичните и скототопичните отговори.

### 3.3. X-свързани малкомозъчни атаксии

В тази група отнасяме X-свързаната тремор-атаксия синдром при чуплива X-хромозома. Заболяването се обуславя от патологична (над 200) тринуклеотидна експанзия CGG в 5' UTR на *FMR1* – гена. Нормалният брой на повторите е 5-44.

Засегнатите пациенти от мъжки пол са с изоставяне в НПР и поведенчески нарушения. Между 50 и 70% от болните са с нарушения от аутистичния спектър. Други клинични прояви, наблюдавани в детска възраст са мускулна хипотония, гастроезофагеален рефлукс, страбизъм, епилептични пристъпи, нарушения на съня, сколиоза, хипермобилни стави, *pes planus*, рекурентен среден отит. Болните са с хипогонадотропен хипогонадизъм.

При възрастни болни се развиват пролапс на митралната клапа, дилатация на корена на аортата. Атаксията се развива в зрялата възраст, следвана от психични прояви. Могат да са налице и Паркинсонов синдром, аксонна сензомоторна полиневропатия. МРТ на главния мозък установява лезии в бялото мозъчно вещество на средното малкомозъчно краче, дифузни конфлуиращи лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество, вкл. в *splenium* на *corpus callosum*, както и атрофия на главния и малкия мозък.

### 3.4. Митохондриални малкомозъчни атаксии

Митохондриалните цитопатии са хетерогенна група мултисистемни заболявания, обусловени от мутации в ядрената или митохондриалната ДНК, водещи до нарушение на окислителното фосфорилиране и продукцията на енергия в клетките. Панцеребеларният синдром е елемент от комплексния фенотип на редица митохондриални болести. От друга страна митохондриалната дисфункция е и елемент на патогенезата на редица форми с АД и АР тип на унаследяване.

Типичен пример в това отношение са мутациите в *MT-ATP6*, ген, кодиращ АТФ синтаза, комплекс V в митохондриалната дихателна верига. Нарушава се хидролизата на АТФ и това води до намаляване на енергията в клетките. Клиничните прояви включват атаксия с късно начало, нистагъм, тремор и когнитивни нарушения. Мутации в този ген се свързват и с редица други заболявания: синдром на Leigh, NARP

(невропатия, атаксия, retinitis pigmentosa), болест на Charcot-Marie-Tooth.

#### 4. Диагноза на церебеларните атаксии

Диагностицират се на базата на подробна анамнеза за основните оплаквания, възрастта на начало, скоростта на прогресия и фамилната обремененост, за да могат да се отдиференцират генетичните от придобитите атаксии (фигура 3). Неврологичното изследване с установяване на палео-, нео – или панцеребеларен синдром с различна степен на изразеност, който може да е изолиран или да се комбинира с други прояви от страна на централната, периферната нервна система или други органи и системи; МРТ – с данни за малкомозъчна атрофия и/или атрофия на мозъчния ствол; молекулярно-генетични изследвания за определяне на генния дефект на заболяването.

Основните клинични и параклинични изследвания включват:

- Анамнеза, вкл. фамилна с провеждане на генеалогичен анализ
- Неврологичен статус, вкл. скали за оценка тежестта на атаксията
- Соматичен статус
- Невроофталмологично изследване
- Отоневрологично изследване
- Неврофизиологични изследвания (електроневрография, електромиография, изследване на евокирани потенциали, електроенцефалография)
- Стандартни кръвни лабораторни изследвания.
- Невропсихологично изследване
- Магнитно-резонансна томография на главен и гръбначен мозък

Използват се различни скали за оценка на тежестта на атаксията и нейната прогресия (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS).

Фигура 3. Общ диагностичен алгоритъм при церебеларните атаксии.

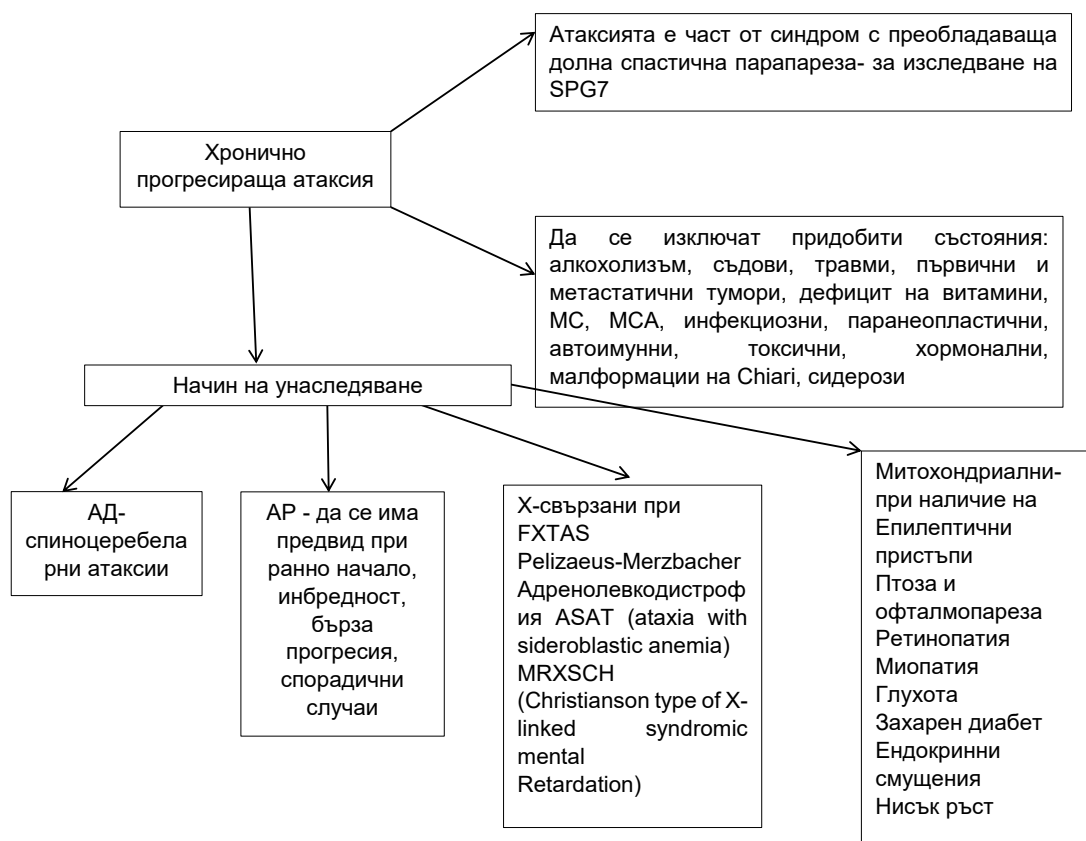


Таблица 9. Необходими изследвания за диагнозата на пациенти с атаксия.

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стандартни лабораторни изследвания | ПКК<br>С-реактивен протеин<br>СУЕ<br>Урея<br>Креатинин<br>Креатин фосфокиназа<br>Електролити                                                                                                                                                                                                                      | Глюкоза<br>ACAT, АЛАТ<br>γ-GT<br>Ензими на щитовидната жлеза<br>Витамин В12<br>Фолиева киселина                                                                                                              | Рентгенография на бял дроб                                                                                                                         |
| Специализирани изследвания         | α-фетопротеин<br>Кръвна натривка<br>Церулоплазмин/серумна мед<br>Скрининг за цьолиаксия<br>Лактат<br>Витамин Е<br>Липопротеини<br>Генетични изследвания<br>FRDA, SCA 1, 2, 3, 6, 7 (12, 17) и FXTAS<br>Холестанол<br>Плазмени оксистероли<br>Жлъчни киселини<br>Коензим Q10<br>Много дълговерижни мастни киселини | Ликворно изследване<br>Протеин 14-3-3 в ликвор за прионовы инфекции<br>ЕЕГ<br>ЕМГ<br>Консултация с офталмолог/ОСТ<br>МРТ на главен мозък и шиен гръбначен стълб<br><br>Мускулна биопсия<br>Фитанова киселина | Anti-Hu/Yo и други паранеопластични антитела<br>Anti-GAD<br>Anti-VGCC<br>КТ (гръден кош, коремна кухина, малък таз)<br><br>NGS<br>PET на цяло тяло |

Много често се налага стандартният МРТ на главен мозък да бъде комбиниран с волуметрични оценки на малкия мозък и спектроскопия за оценка на аферентните и еферентните пътища. При отхвърляна на придобити причини за атаксията следва провеждане на генетични изследвания.

Препоръките за последователността на генетичните изследвания, които следва да се направят при съмнение на наследствена малкомозъчна дегенерация са следните:

1. Изследване за конкретен ген в случай че фенотипът или параклиничните тестове насочват към съответното заболяване или в популации с висока честота на заболяването.
2. При отрицателен резултат от т.1 – NGS
  - (a) Мултигенни панели
  - (b) WES
  - (c) WGS

Действия на общо практикуващия лекар: анамнеза за началото, наличие на възпалително **заболяване**, остро, подостро или бавно прогресиращо нарушение на равновесието и походката, наличие на фамилност; соматичен статус, ПКК, ДКК, витамин В12, алфафетопротеин, мед в серум и урина, церулоплазмин, насочване към невролог; проследяване на соматичния статус на пациента – кардиологични проблеми, захарен диабет, анамнеза за туморен процес.

**Действия на специалиста невролог в доболничната помощ: неврологичен статус за наличие на палео-, нео – или панцеребеларен синдром – изолиран или в комбинация с квадрипирамиден, полиневропатен синдроми, когнитивен дефицит, анализ на лабораторните изследвания за патологично променени стойности на витамин В12, алфафетопротеин, мед в серум и урина, церулоплазмин. Насочване към клиника по нервни болести за уточняване на вида на заболяването, специализирани изследвания за ге-**

нетично верифициране; проследяване на хода на заболяването

**Действия на невролога в болничната помощ:**  
**Изясняване на вида на церебеларното засягане и при изключване на възможните придобити причини – определяне типа на унаследяване, насочване на пациента за генетично изследване и генетична консултация.**

**5.** Диференциална диагноза на наследствените церебеларни дегенерации

Наследствените малкомозъчни атаксии следва да бъдат разграничени от придобити заболявания – мозъчно-съдови заболявания, възпалителни и инфекциозни церебелити, автоимунни и паранеопластични церебелити, демиелинизиращи заболявания, токсични и недоимъчни церебеларни дегенерации, както и от други наследствени и метаболитни забо-

лявания с церебеларно засягане. В съображение винаги влизат придобити причини като: алкохолизъм, съдови, травми, първични и метастатични тумори, дефицит на витамини, МС, МСА, инфекциозни, паранеопластични, автоимунни, токсични, хормонални, малформации на Chiari, сидерози, други генетични заболявания, като болест на Wilson, прогресивни миоклонични епилепсии.

1. Имуномедираните церебеларни атаксии включват: глутен-свързана атаксия, GAD65 асоциирана церебеларна атаксия, първична автоимунна церебеларна атаксия, церебеларна форма на енцефалопатията на Hashimoto, паранеопластичните церебеларни дегенерации, опсоклонус-миоклонус синдрома, постинфекциозния церебелит и синдрома на Miller-Fisher.

**Таблица 10.** Автоантитела, асоциирани с имуномедиирани церебеларни атаксии

| Антитела                             | Асоциирани церебеларни атаксии                                                                                                           |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antigliadin (IgG/IgA)<br>Anti-TG 2/6 | Глутен-свързана атаксия                                                                                                                  |
| Anti-GAD65                           | Anti-GAD65-свързана атаксия                                                                                                              |
| Anti-TPO                             | Хашимото-асоциирана енцефалопатия                                                                                                        |
| Anti-Yo                              | Паранеопластична церебеларна дегенерация (карциноми на млечната жлеза, матката, яйчниците)                                               |
| Anti-Hu                              | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином)                                                            |
| Anti-CV2/CRMP5                       | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и тимом)                                                    |
| Anti-Ri                              | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и карцином на млечната жлеза), Опсоклонус-миоклонус синдром |
| Anti-Ma2                             | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином и карцином на тестисите)                                    |
| Anti-Tr                              | Паранеопластична церебеларна дегенерация (Хочкинов лимфом)                                                                               |

| Антитела                  | Асоциирани церебеларни атаксии                                                                                         |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-VGCC<br>(P/Q type)   | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином), първична автоимунна церебеларна атаксия |
| Anti-MAP1B                | Паранеопластична церебеларна дегенерация (дребноклетъчен белодробен карцином)                                          |
| Anti-CARP VIII            | Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на яйчниците и меланом)                                             |
| Anti-ITPR1                | Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на млечната жлеза)                                                  |
| AntimGluR1,<br>Anti-PKC g | Паранеопластична церебеларна дегенерация (карцином на простатата и пикочния мехур)                                     |
| Anti-Homer-3              | Неоплазми, постинфекциозни церебелити                                                                                  |
| Anti-GluRd2               | Постинфекциозни церебелити                                                                                             |

## 6. Лечение на наследствените малкомозъчни атаксии

Към групата на атаксиите с възможно етиопатогенетично лечение спадат:

- Глутен-свързана атаксия. За тази цел е необходимо изследване на антиглиадиновите антитела, антитела срещу TG6 и при позитивирането им започване на безглютенена диета с последващо проследяване на титрите на антителата на всеки 6 мес.
- Атаксия-телангиектазия. Лечението се провежда със симптоматични средства за лечение на екстрапирамидните нарушения (amantadine and 4-aminopyridine), които са с вариабилен ефект. Важно значение има ранната физиотерапия за профилактика на ставните контрактури. При болните с имунен дефицит се препоръчва приложение на интравенозни имуноглобулини.
- Болест на Friedreich. Omaveloxolone е единственият медикамент, одобрен за лечение при пациенти над 16 г. Дефицитът на фратаксин при АФ води до нарушение на антиоксидантните защити, на базата на порочен кръг от митохондриална дисфункция, намалена сигнална функция на nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) и снижена продукция на АТФ.

Omaveloxolone действа, като активатор на Nrf2, като препоръчителната доза е 150 mg (3 табл. x 50 mg), приложени еднократно дневно сутрин 1 ч. преди хранене или 2 ч. след хранене.

В регистрационните клинични проучвания медикаментът е демонстрирал статистически значима ефикасност по отношение на показателите от Модифицираната скала за оценка на атаксия на Фридрайх (mFARS), (Приложение 1). mFARS се използва за оценка на сериозността на неврологичните (свързани с нервите или нервната система) симптоми на атаксията на Friedreich. Ако оценката по mFARS намалее, това означава, че има намаляване на физическото увреждане.

Дозата следва да се намали, ако пациентът приема други медикаменти – инхибитори на CYP3A.

Най-честите НЛР при приложението на Omaveloxolone са: повишаване на чернодробните ензими, главоболие, безапетитие, намаляване на телесното тегло, повръщане, диария, умора, болки в устата и гърлото, болки в гърба, мускулни спазми и грипоподобни симптоми.

*Включващи критерии:*

Пациенти с генетично верифицирано заболяване

Възраст над 16 г.

#### Исключващи критерии

Хиперсензитивност към някои от съставките на Omaveloxolone

За оценка на ефективността на терапия се използва mFARS скалата преди започване на терапията и на всеки 6 мес.

ALT, AST и билирубинът трябва да се проследяват преди започване на терапията, ежемесечно през първите 3 месеца от лечението и периодично след това, според клиничните показания. Ако ALT или AST се повиши до  $> 5 \times \text{ULN}$ , Omaveloxolone трябва незабавно да се преустанови и изследванията на чернодробната функция трябва да се повторят възможно най-скоро. Ако лабораторните отклонения се стабилизират или отзвучат, лечението с Omaveloxolone може да се започне отново. Ако ALT или AST се повиши до  $> 3 \times \text{ULN}$  и билирубинът се повиши до  $> 2 \times \text{ULN}$ , omaveloxolone трябва незабавно да се преустанови и чернодробните функционални тестове трябва да се повторят. Изследването трябва да продължи според случая.

Лечението с Omaveloxolone ще се провежда и проследява в:

- Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“
- УСБАЛНП „Св. Наум“
- Поради мултисистемното засягане терапията на болестта на Friedreich изисква мултидисциплинарен подход. Основните аспекти на проследяването на пациентите с болест на Friedreich включват:
- При спастично повишен тонус се препоръчват: приложение на ботулинов токсин, фармакотерапия (baclofen, tizanidine, gabapentin, бензодиазепини и други) и системна рехабилитация
- Системна рехабилитация на походката, за подобряване на силата и подвижността на крайниците, използване на ортезни средства
- ЕКГ и ехоКГ трябва да се провеждат веднъж в

годината

- ФИД и полисомнография се провеждат веднъж в годината
- Оценката на сколиозата трябва да се извършва редовно. Индивиди с атаксия на Friedreich със сколиоза и ъгъл на Cobb между  $20^\circ$  и  $40^\circ$  и/или на възраст между 10 и 16 години трябва да бъдат наблюдавани за прогресия. Използването на корсети може да не намали или спре прогресията на сколиозата, въпреки това може да е полезно за забавяне на хирургическата корекция при децата с атаксия на Friedreich. Пациентите със сколиоза  $> 40^\circ$  се считат за подходящи за хирургична корекция.
- Условно се препоръчва ортопедична хирургия за Фридрайховото стъпало, за улесняване на мобилността в комбинация с използването на ортези.
- Препоръчва се годишен скрининг за захарен диабет с изследване на HbA1c и плазмена глюкоза на гладно при деца и възрастни с атаксия на Friedreich. Самостоятелната употреба на инсулин се препоръчва, вместо инсулин и друга глюкозопонижаваща терапия като основно лечение за повечето деца с това заболяване.
- Трябва да се проследяват нивата на витамин D и костната плътност и при необходимост да се прилага терапия.
- Атаксия с дефицит на витамин E и абеталипопротеинемия. Тези болни следва да се лекуват с високи дози витамин E – 800-1500 mg (40 mg/kg), като атаксията и когнитивният дефицит имат обратен разво̀й на фона на терапията.
- Атаксия с дефицит на витамин B12, при която се налага субституция с витамин B12
- Атаксия с дефицит на коензим Q10. Препоръчва се приложение на коензим Q10.
- Церебротендинозна ксантоматоза. Препоръчва се лечение с холедезоксихолева киселина.

Болест на Niemann-Pick type B, при която има одобрена терапия с Xenpozume, лечение, специфично за дефицит на ензима кисела сфингомиелиназа. Представява ензим-заместителна терапия, разработена за заместване на дефицитния ензим и по този начин да намали натрупването на липиди в клетките на различните тъкани. Най-голяма клинична полза се очаква при пациенти с хронични висцерални форми на ASMD (NPB). Xenpozume се прилага под формата на прах за инфузионен разтвор, прилаган интравенозно на всеки две седмици.

Дозата постепенно се повишава с цел да се намали свръхчувствителността и реакциите, свързани с инфузията, или повишените нива на трансаминазите:

Доза 1 (ден 1/седмица 0): 0,1 mg/kg i.v.

Доза 2 (седмица 2): 0,3 mg/kg i.v.

Доза 3 (седмица 4): 0,3 mg/kg i.v.

Доза 4 (седмица 6): 0,6 mg/kg i.v.

Доза 5 (седмица 8): 0,6 mg/kg i.v.

Доза 6 (седмица 10): 1 mg/kg i.v.

Доза 7 (седмица 12): 2 mg/kg i.v.

Доза 8 (седмица 14): 3 mg/kg i.v. (препоръчителна поддържаща доза)

Фазата на повишаване на дозата включва първата доза от 3 mg/kg.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при възрастни (честота  $\geq 10\%$ ) са главоболие, кашлица, диария, хипотония и зачервяване на окото. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при деца (честота  $\geq 20\%$ ) са треска, кашлица, диария, хрема, коремна болка, повръщане, главоболие, гадене, обрив, болки в ставите, сърбеж по кожата, умора и възпалено гърло.

Болест на Niemann-Pick type C, при която има одобрена терапия с Miglustat. Мултисистемното засягане при болестта на Niemann-Pick C налага мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на болните.

Miglustat е малка иминозахарна молекула, която преминава кръвно-мозъчната бариера и обратимо потиска ензима глюкоцерамид синтетаза, катализиращ първия етап от синтеза на гликосфинголипиди, като по-този начин намалява тяхното натрупване в тъканите. Този медикамент е с доказан ефект по отношение на леко подобрение, стабилизиране или забавяне на прогресията на заболяването (скоростта на хоризонталните очни сакади, дисфагията, двигателния дефицит, когнитивните нарушения, като ефектът е по-добър при лечение на късните детски, ювенилните и формите при възрастни. Тази терапия се съчетава със симптоматично медикаментозни и немедикаментозно лечение:

- Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на катаплексията
- Антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigine и Levetiracetam). Не се препоръчват Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin поради риска от индуциране на миоклонии; Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика
- Дистония и тремор – антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин
- Мелатонин за лечение на инсомнията
- Поставяне на гастростома при дисфагия
- Рехабилитация за превенция на контрактурите

При останалите форми на наследствени малкомо-зъчни атаксии лечението е симптоматично с невропротективни медикаменти, речева терапия, профилактика на аспирацията при булбарна слабост, симптоматично лечение на психиатричните прояви и физиотерапия.

Своевременната диагноза дава възможност за генетично консултиране и профилактика на нови случаи в засегнатите на семейства.

## 7. Приложения

**Приложение 1. Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) и Modified FARS (mFARS)**

FARS е неврологична скала за оценка, разработена за оценка на неврологичното засягане при болестта на Фридрайх. Тя е предназначена да отразява специфичните структури, засегнати при болестта на Фридрайх. FARS включва оценка в пет подсекции (раздели А до Е), измерващи:

- булбарна функция,
- координация на горните крайници,
- координация на долните крайници,
- периферна нервна система,
- стабилност в изправено положение.

Модифицираната версия (mFARS) има по-добри психометрични характеристики и скъсява булбарната подсекция до 2 елемента (вместо 4) и изключва 5-те елемента от подсекцията за периферна нервна система

**Подготовка на участниците:**

- Желателно е оценките да се провеждат по едно и също време на деня и в един и същи ред спрямо другите тестове.
- Участниците трябва да бъдат инструктирани:
  - о да си осигурят добър сън предишната нощ,
  - о да закусят,
  - о да пристигнат хидратирани,
  - о да носят удобни дрехи, които позволяват лесно извършване на прегледа.
- **Не трябва** да извършват тежки физически упражнения или продължително ходене в деня на теста. При необходимост трябва да им се предложи инвалидна количка или транспортна количка в болницата.
- **Оценяване**
- Оценяването се базира на **сумарен резултат** от всички пет подсекции:
- Максимален брой точки за **mFARS: 93**

- Максимален брой точки за **FARS: 125**

Резултатите за всяка отделна задача се отбелязват според определени критерии, като **по-високият брой точки показва по-голяма тежест на нарушението** (т.е. по-лоша функция).

**Подскали и съответстващи максимални точки:**

| Подскала                            | Точки mFARS | Точки FARS |
|-------------------------------------|-------------|------------|
| А. Булбарна функция                 | 5           | 11         |
| В. Координация на горни крайници    | 36          | 36         |
| С. Координация на долни крайници    | 16          | 16         |
| Е. Стабилност в изправено положение | 36          | 36         |
| Д. Периферна нервна система         | –           | 26         |

| **Общо | 93 | 125 |**

**Оборудване**

Необходимо оборудване за провеждане на теста:

- Хронометър (стоп-часовник)
- Цветна лента за маркиране на пода
- Стол за транспортиране на пациенти (напр. **Stryker Prime Transport Chair**) или еквивалентен стабилен стол, включително адаптираните системи на пациента
- Регулируема кушетка или еквивалентна маса за прегледи / ниска поставка за крака
- Ако се провежда пълният FARS (с подсекция D):
  - о камертон с честота **128 Hz**
  - о неврологичен чук за тестване на рефлекс

**А. Булбарна функция (Елементи А3 – А4)****Позиция на участника:**

Участникът трябва да бъде в **седнало положение** с:

- с тазобедрена скала, флексирана на 90 градуса и колянна става, флексирана на 90 градуса
- стъпалата да са стабилно поставени на пода

**Бележка:** В mFARS отпадат елементи А1 и А2 от оригиналния тест FARS.

**А3. Кашлица****Инструкция:**

Помолете участника да **кашля възможно най-силно три пъти**.

Приемете **най-силния опит** за оценяване.

**Детайли за оценката:**

- Слушайте силата на кашлицата.
- Може да използвате **стъпки от 0,5 точки**, ако смятате, че оценката попада между две нива на тежест.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                   |
|--------|----------------------------|
| 0.0    | Нормална кашлица           |
| 0.5    | Леко отслабена             |
| 1.0    | Умерено отслабена          |
| 1.5    | Значително отслабена       |
| 2.0    | Почти или напълно липсваща |

**А4. Реч****Инструкция:**

Помолете участника да прочете или повтори следните две изречения:

- А. „Президентът живее в Белия дом.“
- В. „Днес трафикът е натоварен.“

**Детайли за оценката:**

- Оценявайте разбираемостта на речта.
- Може да използвате **стъпки от 0,5 точки** за прецизност.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                                                    |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Нормална реч                                                |
| 0.5    | Леки нарушения (всички или почти всички думи са разбираеми) |
| 1.0    |                                                             |
| 1.5    | Умерени нарушения (повечето думи са неразбираеми)           |
| 2.0    |                                                             |
| 2.5    |                                                             |
| 3.0    | Тежки нарушения (липсва или почти липсва полезна реч)       |

**В. Координация на горни крайници (Елементи В1 – В5)****Позиция на участника:**

Участникът е в **изправено седнало положение** с:

- с тазобедрена скала, флексирана на 90 градуса и колянна става, флексирана на 90 градуса
- стъпалата да са стабилно поставени на пода

Ако участникът не може да седи самостоятелно, той може да остане в своя адаптиран стол/система за сядане.

**В1. Тест "Пръст до пръст"****Инструкция:**

- Помогнете на участника да повдигне ръцете така, че лактите да достигнат хоризонтално ниво (лакътна флексия 75–90°).
- Ръцете трябва да са на ~25 cm разстояние от стернума (гръдната кост).
- Докато поддържате ръцете, ги накарайте да докоснат върховете на показалците един до друг, после леко да ги раздалечат (~2,5 cm).
- Премахнете подкрепата и наблюдавайте за **10 секунди**.
- Леко отпускане на лактите е допустимо.

**Детайли за оценка:**

- Оценява се **амплитудата на осцилациите** на пръстите.
- Ако лактите докосват тялото или опората — автоматично 3.0 точки.
- Изпълнява се и оценява **отделно за дясна и лява ръка**.

**Скала за оценяване:**

| Оценка  | Описание                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------|
| 0.0     | Нормално (0–0,5 cm осцилация)                                      |
| 0.5–1.5 | Лека осцилация (0,5–2,0 cm)                                        |
| 2.0–2.5 | Умерена осцилация (2,0–6,0 cm)                                     |
| 3.0     | Силна осцилация (>6,0 cm) или невъзможност за изпълнение без опора |

**В2. Тест "Нос – Пръст"****Инструкция:**

- Изпитваният държи своя показалец на 90% от

максималния обхват на участника.

- Участникът извършва **3 цикъла нос-пръст-нос**.
- Оценява се движението **от преден изглед**.

#### Детайли за оценка:

- Оценява се **тремор при движение** и особено в края на движението.
- • Изпълнява се **отделно за дясна и лява ръка**.

#### Скала за оценяване:

| Оценка | Описание                     |
|--------|------------------------------|
| 0.0    | Без тремор                   |
| 1.0    | Лек тремор (<2 cm амплитуда) |
| 2.0    | Умерен тремор (2–6 cm)       |
| 3.0    | Тежък тремор (>6 cm)         |
| 4.0    | Невъзможност за изпълнение   |

### В3. Тест за дисметрия

#### Инструкция:

- Обяснете на участника да докосва върха на пръста на изпитвания, докато той се движи по **въображаем квадрат** (~25 cm страни).
- От участника се изисква да следва бързо движещата се цел с ръка, започвайки от брадичката си.

#### Детайли за оценка:

- Оценява се **точността на докосването** (не се назова за тремор).
- Изпълнява се **отделно за дясна и лява ръка**.

#### Скала за оценяване:

| Оценка | Описание                    |
|--------|-----------------------------|
| 0.0    | Без пропуски                |
| 1.0    | Леки пропуски (1–2 пъти)    |
| 2.0    | Умерени пропуски (3–5 пъти) |
| 3.0    | Тежки пропуски (6–8 пъти)   |
| 4.0    | Невъзможност за изпълнение  |

### В4. Бързи редуващи движения на ръцете

#### Инструкция:

- Позиция: сгънат лакът, предмишница на ~15 cm над бедрото, длан нагоре.
- Демонстрирайте движение на **пронация/супинация** (като въртене на дръжка).

- Изпълнете **10 цикъла възможно най-бързо**.
- Използвайте **хронометър** за измерване на времето.

#### Детайли за оценка:

- Оценява се **скорост, ритъм, позиция и точност**.
- Ако времето за изпълнение е >7 секунди — добавя се 0,5 точки.

#### Скала за оценяване:

| Оценка  | Описание                                             |
|---------|------------------------------------------------------|
| 0.0     | Нормално изпълнение                                  |
| 0.5–1.5 | Леко забавено или неравномерно изпълнение            |
| 2.0–2.5 | Умерено забавено или компенсира с подпиране на лакът |
| 3.0     | Невъзможност за изпълнение                           |

### В5. Бързо потупване с пръсти

#### Инструкция:

- Позиция: рамене повдигнати хоризонтално, лакти сгънати на 75–90°.
- Участникът трябва да **потупва върха на палеца с показалеца** (над гънката на DIP ставата) с **амплитуда поне 1 cm**.
- Изпълнете **15 потупвания** възможно най-бързо.
- Измерете времето с хронометър.

#### Детайли за оценка:

- Брой пропуснати удари се брой като грешки.
- Ако времето за завършване е >6 секунди — добавяте 1 точка.

#### Скала за оценяване:

| Оценка | Описание                                                    |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Без пропуски                                                |
| 1.0    | Лека грешка (1–3 пропуска)                                  |
| 2.0    | Умерена грешка (4–9 пропуска)                               |
| 3.0    | Тежка грешка (10–15 пропуска)                               |
| 4.0    | Невъзможност за изпълнение или запазване на начална позиция |

**Бележка:** Ако участникът има дълги нокти, трябва да бъде инструктиран да използва **върха на показалеца**, а не ноктя.

### С. Координация на долни крайници (Елементи С1 и С2)

**Позиция на участника:**

Участникът трябва да е в **легнало положение** върху кушетка (плоскост) с:

- главата повдигната (за визуализация на краката),
- краката изпънати напред,
- коленете и пръстите насочени нагоре.

Ако участникът има затруднения с преместването, тестът може да се извърши в **адаптираната му седалка**, като се използва **ниско столче** за поддържане на краката в изпъната позиция отпред.

**С1. Колянно-стъпална проба****Инструкция:**

- Демонстрирайте движението: Повдигнете крака на участника, поставете петата му точно под коляното на противоположния крак, **плъзнете** петата по предната част на подбедрицата до глезена, **вдигнете петата**, върнете я на кушетката, и отново поставете на подбедрицата под капачето.
- Изпълнете **3 цикъла** на движението.
- Темпо: около **1 секунда на движение** (флексия/екстензия на тазобедрена става).
- Извършва се **отделно за всеки крак**.

**Детайли за оценка:**

- Оценява се **контактът с подбедрицата и гладкостта на движението**.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                                                                                            |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Нормално (петата остава върху подбедрицата през цялото време)                                       |
| 1.0    | Леко нарушение (движението е бавно/треперещо, но контактът е запазен)                               |
| 2.0    | Умерено нарушение (петата се отклонява $\leq 3$ пъти за 3 цикъла)                                   |
| 3.0    | Тежко нарушение (петата се отклонява $\geq 4$ пъти за 3 цикъла)                                     |
| 4.0    | Невъзможност за изпълнение или заемане на стартова позиция (поради контрактури или други нарушения) |

**С2. Почукване с пета върху подбедрица (Heel to Shin Tap)****Инструкция:**

- Участникът избира удобна **точка по средата на подбедрицата** на срещуположния крак като **цел**.
- Под визуален контрол участникът трябва да:
  - о **похлопа петата си върху тази точка 8 пъти**,
  - о от височина около **15–25 cm**.
- Извършва се **отделно за всеки крак**.
- Изпитващият брои и казва „старт“ и „стоп“.

**Детайли за оценка:**

- Оценява се **брой пъти, когато петата пропусне избраната точка**.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                                                                              |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Нормално (петата остава върху целта)                                                  |
| 1.0    | Леко нарушение (1–2 пропуска)                                                         |
| 2.0    | Умерено нарушение (3–5 пропуска)                                                      |
| 3.0    | Тежко нарушение ( $>5$ пропуска)                                                      |
| 4.0    | Невъзможност за изпълнение или заемане на стартова позиция (поради контрактури и др.) |

**Е. Стабилност в изправено положение (Елементи Е1 – Е7)**

\* Участникът **трябва да бъде бос** по време на тестовете. Ако откаже, може да носи обувки, но това **трябва да се отбележи** (дали е бос, тип под, носилишини и т.н.).

\* Всички тестове трябва да се провеждат на **твърда стабилна повърхност** (не на килим).

\* **Изследващият трябва винаги да е до участника** за безопасност. Ако има риск от падане, **тестът не се провежда** и се присъжда **максимален резултат**.

\* За някои задачи (напр. стоене с разтворени крака) **ако първият тест не може да бъде изпълнен**, останалите се пропускат и получават максимална оценка.

\* За всеки от тестовете се правят **3 опита**, като се изчислява **средната стойност** (препоръчително е това да се прави автоматично от базата с данни).

**Е1. Седнало положение**

**Позиция:** Участникът седи на ръба на кушетка или стол без гръб.

- Коленете и бедрата – 90°
- Ръцете – кръстосани на гърдите (длани върху лактите)
- Ако не може да седи самостоятелно – автоматично се дава **оценка 4**

**Инструкция:** Испитващият стои пред участника, помощник – зад него.

Наблюдавайте **30 секунди**.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                                                            |
|--------|---------------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Нормална поза                                                       |
| 1.0    | Леки колебания на глава/торс                                        |
| 2.0    | Умерени колебания; изисква наблюдение, но без физическа помощ       |
| 3.0    | Тежки колебания; нужда от докосване или минимална помощ от 1–2 души |
| 4.0    | Нужда от значителна помощ или неспособен да заеме позата            |

#### **E2a. Стоене с разкряк (очи отворени)**

**Позиция:**

- Стъпалата – ~20 cm разстояние
- Пръстите – напред
- Ръцете – до тялото или по избор на участника
- Поглед – фиксиран в избрана точка

**Инструкция:** Измервайте **до 60 секунди**, до 3 опита. Ако участникът **издържи 60 сек. в първите 2 опита**, третият не се изисква.

**Скала за оценяване:**

| Оценка | Описание                                                            |
|--------|---------------------------------------------------------------------|
| 0.0    | ≥ 60 секунди                                                        |
| 1.0    | 45–59 секунди                                                       |
| 2.0    | 30–44 секунди                                                       |
| 3.0    | 15–29 секунди                                                       |
| 4.0    | < 15 секунди, или нужда от помощ/опора, или невъзможност да застане |

#### **E2b. Стоене с разкряк (очи затворени)**

**Същата позиция** като при E2a.

**Инструкция:** Когато участникът е готов, кажете „старт“ – той трябва да затвори очи. Прекратете, ако отвори очи. До 3 опита.

**Скала за оценяване:** (идентична на E2a)

#### **E3a. Стоене с крака събрани (очи отворени)**

**Позиция:**

- Стъпалата – допрени в предната част (пръсти) и петите.

Ако има деформация – допуска се контакт само в единия край.

**Инструкция:** Измерване със стоп-часовник. До 3 опита. Помощник – от двете страни.

**Скала за оценяване:** (като E2a)

#### **E3b. Стоене с крака събрани (очи затворени)**

**Същата позиция** като E3a.

Инструкция – идентична с E2b.

#### **E4. Тандемен стоеж (единият крак пред другия)**

**Позиция:**

- Доминантният крак е отзад, другият отпред.
- Пръстите на задния крак докосват петата на предния.

Доминантният крак е този, с който участникът най-добре балансира. Записва се и се използва при бъдещи оценки.

**Инструкция:** До 3 опита, измерване с хронометър.

**Скала за оценяване:** (като E2a)

#### **E5. Соеж на един крак (доминантен)**

**Позиция:**

- Изпънат коляното на доминантният крак
- Противоположният крак – сгънат в тазобедрената става, петата няколко сантиметра над пода

**Инструкция:** Измерване до 3 опита.

**Скала за оценяване:** (като E2a)

#### **E6. Тандемна походка (в права линия)**

**Позиция:**

- Участникът извършва **най-малко 8 стъпки**, като **всяка пета докосва пръстите на задния крак**
- Повърхност – твърда, без мебели в близост (<1 м), без килим

**Инструкция:** Демонстрирайте упражнението. Участникът започва от тандем стоеж. Един опит.

## Скала за оценяване:

| Оценка | Описание                               |
|--------|----------------------------------------|
| 0.0    | 8 или повече последователни стъпки     |
| 1.0    | Повече от 4, но по-малко от 8          |
| 2.0    | До 4 стъпки преди загуба на равновесие |
| 3.0    | Невъзможност за опит                   |

**Е7. Ходене (нормална походка)****Позиция:**

- Разстояние: 8 метра или 25 фута
- Изпълнява се с или без помощни средства

**Инструкция:** Участникът ходи с обичайната си скорост. Оценете по **атаксия и нужда от помощ**.

## Скала за оценяване:

| Оценка | Описание                                                       |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| 0.0    | Нормална походка                                               |
| 1.0    | Лека атаксия, отклонения, трудност при завой; не изисква опора |
| 2.0    | Изразена атаксия; нужда от периодична подкрепа                 |
| 3.0    | Умерена атаксия; използва бастун или ръка на изследователя     |
| 4.0    | Тежка атаксия; необходим проходилка или опора с 2 ръце         |
| 5.0    | Невъзможност за ходене (само инвалидна количка)                |



