

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Конгенитален миастенен синдром тип Ia

Определение на заболяването

Конгениталните миастенни синдроми /КМС/ са хетерогенна група от наследствени неавтоимунни заболявания, засягащи невромускулното предаване. Конгениталните миастенни синдроми могат да се причиняват от пресинаптични, синаптични или постсинаптични дефекти. Те се разделят на автозомно-рецесивни форми (тип I), автозомно-доминантна форма (туре II), и тип III, който включва спорадичните случаи със фамилна обремененост.

Конгениталният миастенен синдром тип Ia е:

- Заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване.
- Свързан е с пресинаптичния “дефект на Ацх ресинтеза или пакетиране”, установен при пациенти с фамилна инфантилна миастения. Към тип Ia спадат и пациенти с клиничния фенотип на постсинаптичните синдром “на бързия канал с висока проводимост” и синдрома “АцхР дефицит и кратко време на затваряне на канала”.
- Начало на заболяването – непосредствено след раждането или в ранно детство.
- Основни признаци: флукутираща птоза, слаб плач, затруднено хранене, възможен респираторен дистрес водещ понякога до ранна смърт /възможна провокация с фебрилно или субфебрилно заболяване, както и от други провокиращи фактори/.
- Лек до умерен ход на протичане на заболяването.
- В хода на болестта преобладават офталмопарезата без диплопия, флукутиращата птоза и лека до умерена, зависима от умора, слабост на булбарната мускулатура и мускулатурата на крайниците. При част от пациентите са налице по-тежки признаци на генерализирана миастения без значителна офталмопареза. Съществуват широки клинични вариации.
- ЕМГ данни за депресия на М-отговора при репетитивна стимулация на 2-3 Hz в релаксирани мускули, като депресията може да изисква продължително упражнение или репетитивна стимулация на 3-5 Hz за 3 минути за изява “феномена на изчерпване”.
- Добро терапевтично повлияване от антихолинестеразна терапия, но не и от дексаметона, плазмафереза или имunosупресивно лечение.
- Критерии за изключване са: клинични белези за прогресиращо заболяване, нормални рефлексии, белези на атрофия, наличие на двоен М-отговор при единична стимулация на нерва.
- Генетичен локус – теломерния район на 17p, свързан с гена за α субединицата на АцхР. Установени са пет различни мутации в турски, италиански, йордански и француски фамилии от Гърция и Турция.
- КМС тип Ia с мутация α 1267delG е открит и при ромски фамилии от различни източни европейски (Гърция, Турция, България, Македония, Сърбия, Косово и Словения), и западно-европейски държави (Германия, Франция, Испания), както и сред фамилии от Пакистан, Индия и Египет. Проведеният хаплотипен анализ показва, че

мутацията има общ прародител и е възникнала преди около 900-1000 години (32-40 поколения) по време на формирането на прото-циганската популация (13). Днес тя е разпространена, както сред различни ромски групи в цяла Европа, така и сред различни общности в Индия и Пакистан, различаващи се по религия, език и каста. Това е най-силното доказателство за индийския произход на ромите и че давността на мутацията предшества тяхната миграция от Северо-Западна Индия.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
G70.2
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA98914
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
В България до този момент за диагностицирани над 100 пациента с КМС тип Ia с мутация □1267delG.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tournev I. The Meryon Lecture at the 18th Annual Meeting of the Meryon Society Wolfson College, Oxford, UK, 12th September 2014: Neuromuscular disorders in Roma (Gypsies) - collaborative studies, epidemiology, community-based carrier testing program and social activities. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2015. pii: S0960-8966(15)00744-0. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.002. [Epub ahead of print] 2. Urtizbera JA, Lochmuller H, Tournev I. Myology and ethnic minorities: all roads lead to the Roma. <i>Med Sci (Paris).</i> 2015;31 Spe 3:34-38.
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Болестността на конгениталните миастенни синдроми се оценява на 1/10 от случаите с миастения гравис (2.5:1,000,000-12.5:1,000,000).
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinskas V, Kalaydjieva L. Mutation history of the roma/gypsies. <i>Am J Hum Genet.</i> 2004;75:596–609. 2. Chaouch A, Müller JS, Guergueltcheva V, Dusl M, Schara U, Rakocević-Stojanović V, Lindberg C, Scola RH, Werneck LC, Colomer J, Nascimento A, Vilchez JJ, Muelas N, Argov Z, Abicht A, Lochmüller H. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. <i>J Neurol.</i> 2012b;259:474–81 3. Tournev I. The Meryon Lecture at the 18th Annual Meeting of the Meryon Society Wolfson College, Oxford, UK, 12th September 2014: Neuromuscular disorders in Roma (Gypsies) - collaborative studies, epidemiology, community-based carrier testing program and social activities. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2015. pii: S0960-8966(15)00744-0. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.002. [Epub ahead of print] 4. 2. Urtizbera JA, Lochmuller H, Tournev I. Myology and ethnic minorities: all roads lead to the Roma. <i>Med Sci (Paris).</i> 2015;31 Spe 3:34-38.
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Конгениталният миастенен синдром тип Ia отговаря на критериите за рядко заболяване.
Критерии за диагностициране на заболяването
<ul style="list-style-type: none"> • Автозомно-рецесивен тип на унаследяване. • Начало на заболяването – непосредствено след раждането или в ранно детство. • Основни признаци: флукутираща птоза, слаб плач, затруднено хранене,

възможен респираторен дистрес водещ понякога до ранна смърт /възможна провокация от фебрилно или субфебрилно заболяване, както и от други провокиращи фактори/.

- Лек до умерен ход на протичане на заболяването.
- В хода на болестта преобладават офталмопарезата без диплопия, флукутиращата птоза и лека до умерена, зависима от умора, слабост на булбарната мускулатура и мускулатурата на крайниците. При част от пациентите са налице по-тежки признаци на генерализирана миастения без значителна офталмопареза.
- ЕМГ данни за депресия на М-отговора при репетитивна стимулация на 2-3 Hz в засегнатите мускули, като депресията може да изисква продължително упражнение или репетитивна стимулация на 3-5 Hz за 3 минути за изява “феномена на изчерпване”.
- Добро терапевтично повлияване от антихолинестеразна терапия, но не и от тимектомия, плазмафереза или имunosупресивно лечение.
- Генетичен локус – теломерния район на 17p, свързан с гена за α субединицата на АцхР.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Navarro C, Teijeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. *Acta Myol.* 2003;22(1):11-4
2. Kalaydjieva L., H. Lochmuller, I. Tournev, F. Baas, J. Beres, J. Colomer, V. Guerguelcheva, R. Herrmann, V. Karcagi, R. King, T. Miyata, A. Mullner-Eidenbock, T. Okuda, V. Milic Rasic, M. Santos, B. Talim, J. Vilchez, M. Walter, A. Urtizberea, L. Merlini. 125th ENMC International Workshop: Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy) Population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 2005, 15(1), 65-71.
3. de la Vaissière S, Toutain A, Chêne MA, Lagrue E, Cantagrel S, Provost S, Eymard B, Castelnau P. Congenital myasthenic syndromes in childhood: Drug therapeutic strategies. *Arch Pediatr.* 2015;22(7):724-8. doi: 10.1016/j.arcped.2015.04.009

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Алгоритъмът за диагностика на заболяването включва:

Клинични критерии:

- Начало на заболяването – непосредствено след раждането или в ранно детство.
- Основни признаци: флукутираща птоза, слаб плач, затруднено хранене, възможен респираторен дистрес водещ понякога до ранна смърт /възможна провокация от фебрилно или субфебрилно заболяване, както и от други провокиращи фактори/.

Електрофизиологични критерии

- ЕМГ данни за депресия на М-отговора при репетитивна стимулация на 2-3 Hz в засегнатите мускули, като депресията може да изисква продължително упражнение или репетитивна стимулация на 3-5 Hz за 3 минути за изява “феномена на изчерпване”.

Лабораторни и генетични изследвания

- Липса на anti-AchR и anti-MuSK антитела в серума
- Генетично изследване

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Beeson D, Hantai D, Lochmuller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2005;15:498-512
2. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:308-21.

3. Müller JS, Mihaylova V, Abicht A, Lochmüller H. Congenital myasthenic syndromes: spotlight on genetic defects of neuromuscular transmission. <i>Expert Rev Mol Med.</i> 2007b;9:1–20.
Алгоритми за лечение на заболяването
При пациенти с КМС тип Ia лечението с АСhЕ инхибитори (pyridostigmine) в различна дозировка в зависимост от тежестта на заболяването имат благоприятен ефект. Те рядко развиват остра дихателна недостатъчност в рамките на миастенна кризи. При хроничното спадане на вентилаторните капацитети по рестриктивен механизъм може да се наложи неинвазивна или инвазивна вентилация.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2007;4:252–7. 2. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A, Cockerill H, Davis T, Palace J, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry C, Muntoni F, Robb SA. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. <i>J Neuroimmunol.</i> 2008;201-202:6–12. 3. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2008;5:542–7.
Алгоритми за проследяване на заболяването
Препоръчва се ежегодно проследяване на мускулната сила/уморяемост при тези болни, както и оценка на вентилаторните показатели, за преценка на необходимостта от корекция на дозата на pyridostigmine.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Beeson D, Hantai D, Lochmüller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2005;15:498–512 2. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. <i>Curr Opin Pharmacol.</i> 2005;5:308–21. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2007;4:252–7. 2. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A, Cockerill H, Davis T, Palace J, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry C, Muntoni F, Robb SA. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. <i>J Neuroimmunol.</i> 2008;201-202:6–12. 3. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2008;5:542–7.
Алгоритми за рехабилитация на заболяването
Цел на рехабилитационните мероприятия- да се максимализира функционалният капацитет, да се удължи или поддържа независимо функциониране и подвижност, да се предотврати или подтисне развитието на деформитети и белодробни нарушения и да се осигури достъп за пълно интегриране в обществото с добро качество на живот. Лечението е най-добре да се извършва от екип от лекари, физиотерапевти, работни терапевти, логопеди, социални работници, психолози и други. Лечението е целенасочено и многостранно.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Engel AG. The therapy of congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2007;4:252–7. 2. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, Jungbluth H, Simonds AK, Aloysius A, Cockerill H,

<p>Davis T, Palace J, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry C, Muntoni F, Robb SA. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. <i>J Neuroimmunol.</i> 2008;201-202:6–12.</p> <p>3. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. <i>Neurotherapeutics.</i> 2008;5:542–7.</p>
<p>Необходимите дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>В семейството на всеки новодиагностициран болен е необходимо да се осъществи скрининг за КМС тип Ia. Насочена анамнеза (неонатална птоза, слаб плач, затруднено преглъщане), соматичен и неврологичен статус трябва да бъдат осъществени при братята и сестрите на болния. Препоръчва се генетично изследване на партньора на болен.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>1. Navarro C, Teijeira S. Neuromuscular disorders in the Gypsy ethnic group. A short review. <i>Acta Myol.</i> 2003;22(1):11-4</p> <p>2. Kalaydjieva L., H. Lochmuller, I. Tournev, F. Baas, J. Beres, J. Colomer, V. Guerguelcheva, R. Herrmann, V. Karcagi, R. King, T. Miyata, A. Mullner-Eidenbock, T. Okuda, V. Milic Rasic, M. Santos, B. Talim, J. Vilchez, M. Walter, A. Urtizbera, L. Merlini. 125th ENMC International Workshop: Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy) Population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. <i>Neuromuscular Disorders</i>, 2005, 15(1), 65-71.</p>
<p>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</p>
<p>В България диагностиката и проследяването на пациентите с КМС тип Ia се извършва по клинична пътека. Генетичната диагностика се извършва по научни проекти.</p>
<p>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</p>
<p>В Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ са диагностицирани и се проследяват над 100 пациента с КМС тип Ia. Периодично се изследва мускулната уморяемост и вентилаторните капацитети, което дава възможност за определяне на точната доза Калимин.</p>
<p><u>Публикации в списания</u></p>
<p>1. Veronika Karcagi, Ivailo Tournev, Carolin Schmidt, Agnes Herczegfalvi, Velina Guerguelcheva, Ivan Litvinenko, In-Ho Song, Angela Abicht, and Hanns Lochmüller. Congenital Myasthenic Syndrome in southeastern European Roma (Gypsies). <i>Acta Myologica</i>, 2001, vol. XX, 3, 231-237.</p> <p>2. Morar B., D. Gresham, D. Angelicheva, I. Tournev, R. Gooding, V. Guerguelcheva, C. Schmidt, A. Abicht, H. Lochmuller, A. Tordai, L. Kalmar, M. Nagy, V. Karcagi, M. Jeanpierre, A. Herczegfalvi, D. Beeson, V. Venkataraman, K. Carter, J. Reeve, R. de Pablo, V. Kuncinskas, L. Kalaydjieva. Mutation history of the Roma /Gypsies/. <i>Am.J.Hum.Gen.</i>, October, 2004, 75(4), 596-609.</p> <p>3. Kalaydjieva L., H. Lochmuller, I. Tournev, F. Baas, J. Beres, J. Colomer, V. Guerguelcheva, R. Herrmann, V. Karcagi, R. King, T. Miyata, A. Mullner-Eidenbock, T. Okuda, V. Milic Rasic, M. Santos, B. Talim, J. Vilchez, M. Walter, A. Urtizbera, L. Merlini. 125th ENMC International Workshop: Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy)</p>

Population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 2005, 15(1), 65-71.

4. Tournev I. The Meryon Lecture at the 18th Annual Meeting of the Meryon Society Wolfson College, Oxford, UK, 12th September 2014: Neuromuscular disorders in Roma (Gypsies) - collaborative studies, epidemiology, community-based carrier testing program and social activities. *Neuromuscul Disord*. 2015. pii: S0960-8966(15)00744-0. doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.002. [Epub ahead of print]
5. Urtizbera JA, Lochmuller H, Tournev I. Myology and ethnic minorities: all roads lead to the Roma. *Med Sci (Paris)*. 2015;31 Spe 3:34-38.
6. Tournev I., Thomas Voit, P.K. Thomas, Ognian Kamenov, Lidia Aneva, Dora Angelicheva, David Gresham, Boryan Tzankov & Luba Kalaydjieva. "Private" genetic disorders and isolated founder Gypsy populations in Bulgaria. *Acta Medica Bulgarica*, 2000, 27, 80-89.
7. Borisova P., I. Tournev, S. Tornjova-Rangelova. Anthropological investigation of patients with Congenital myasthenic syndrome type Ia. *Journal of Anthropology*, 2003, 4, 125-133.
8. Търнев И., В. Гергелчева, И. Литвиненко, В. Божинова, Б. Ишпекова, П. Димова, И. Иванов, С. Черникова, Б. Емар, А. Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева. Конгенитален миастенен синдром тип Ia – клинично фенотипизиране и генетична епидемиология. *Педиатрия*, 2005, 3, 17-21.
9. Търнев И. Дескриптивно епидемиологично проучване на наследствените невромускулни заболявания в България. *Двигателни нарушения*, 2005, 2, 26-31.
10. Черникова С. В. Гергелчева, И. Литвиненко, В. Божинова, И. Иванова, А. Оскар, В. Михайлова, Х. Локмюлер, И. Търнев. Очедвигателни нарушения при болни с конгенитален миастенен синдром тип Ia. *Български офталмологичен преглед*, 2006, 3, 6-10.
11. Гергелчева, В., И. Литвиненко, С. Черникова, В. Божинова, В. Михайлова, Б. Ишпекова, Л. Ангелова, И. Иванов, П. Димова, А. Оскар, А. Йорданова, Б. Емар, А. Енгел, Х. Локмюлер, Л. Калайджиева, И. Търнев. Конгенитален миастенен синдром тип Ia (фамилна инфантилна миастения) при българските роми. *Българска Неврология*, 2007, 7, 242-245
12. Гергелчева В., И. Търнев. Конгенитални миастенни синдроми. *Неврологична и психиатрична практика*, 2007, 1, 2-5.

Участия в научни форуми

1. Tournev I., V. Guerguelcheva, B. Ishpekova, I. Litvinenko, I. Ivanov, O. Kamenov, L. Aneva, B. Tzankov. Phenotype characterization of a congenital myasthenic syndrome in Yerlia Gypsy patients in Bulgaria. I International Congress of Myology, Nice, France, abstract 399, March 27-31, 2000.
2. Tournev I., V. Guerguelcheva, B. Ishpekova, I. Litvinenko, I. Ivanov, O. Kamenov. Congenital myasthenic syndrome type Ia in Yerlia Gypsy patients in Bulgaria. XVII World Congress of Neurology, London, 17-22 June, 2001. Abstract in *Journal of Neurological Sciences*, 2001, suppl. 1, vol. 187, 526.
3. National epidemiological study of hereditary diseases among the Roma. International Conference "Roma Health: The Challenge of Data Collection", organized by Albert Schweitzer Institute in collaboration with the Open Society Institute -New York and Center for Health Policies and Services, Sinaia, Romania, April 26 – 28, 2001.
4. Tournev I. Neuromuscular disorders in Gypsies. 91th European Neuromuscular Center International Workshop, Naarden, The Netherlands, March 9 – 11, 2001.

5. Karcagi V., I. Tournev, C. Schmidt, A. Heczegfalvi, V. Guergeltcheva, I. Litvinenko, I. Song, A. Abiht, H. Lockmuller. Congenital myasthenic syndrome in Southeastern European Roma (Gypsies). European Human Genetics Conference, 2002, May 25-29, Strasbourg, France. (Abstract in European Journal of Human Genetics, vol. 10, suppl. 1, May 2002).
6. Tournev I., V. Karcagi. Genotype-phenotype correlations in CMS. 125 European Neuromuscular Center Workshop, Naarden, The Netherlands, 2004, 23-25 April.
7. Търнев И., В. Гергелчева, Б. Ишпекова, Л. Белопитова. Фенотипна характеристика на конгенитална миастения при цигани йерлии. Научна конференция "Нервното и психичното здраве на децата и юношите пред прага на 21-то столетие". София, 29-30 октомври, 1999.
8. Търнев И., В. Гергелчева, И. Литвиненко и сътр. Конгенитален миастенен синдром тип Ia при цигани йерлии. VIII Национален конгрес по неврология, София, 2001, 27-30 септември, Резюме в Българска неврология, 2001, том 1, стр.39.
9. Търнев И., В. Гергелчева, И. Литвиненко, Б. Ишпекова, П. Димова, И. Иванов, Х. Локмюлер и Л. Калайджиева. Конгенитален миастенен синдром тип Ia – фенотипизиране и генетична епидемиология. Научна конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието, София, 24-26 октомври 2002 год.
10. И. Търнев. Дескриптивно епидемиологично проучване на наследствените невромускулни заболявания в България. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието. 28-30 октомври, 2004 г. Пловдив.
11. Чернинкова С., В. Михайлова, И. Търнев, Т. Тодоров, Н. Димитрова, Х. Желев, А. Оскар. Регресия на пръстена на Кайзер-Флайшер при болестта на Уилсън след лечение с D-penicillamine, корелираща и с клинично подобрене. XI Национален конгрес по неврология, НДК, София, 14-16 май, 2009
12. Чамова Т., В. Гергелчева, С. Бичев, И. Литвиненко, И. Иванов, В. Божинова, В. Михайлова, К. Кастрева, Х. Локмюлер, И. Търнев. Клинична вариабилност в протичането на конгенитален миастенен синдром тип Ia. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието, София, 2014, 23-25 октомври.