

# ЕДИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

11-12 септември 2020 г.  
Виртуален Конгресен Център



## СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

С ПОДКРЕПАТА НА:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия

# ЕДИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Виртуален Конгресен Център

11-12 септември 2020 г.

С покрепата на:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Октомври 2020, брой 4, година XI).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: [info@raredis.org](mailto:info@raredis.org)

тел./факс: 032 57 57 97

- БАПОН не носи отговорност за верността на съдържанието на публикуваните материали.
- Публикуваните материали могат да не отразяват мнението на БАПОН.
- Сборникът се разпространява безплатно при коректно и пълно позоваване на оригиналния източник.

БАПОН 2020 © Всички права запазени

## ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

проф. д-р Румен Стефанов	д-р Лиляна Грозданова
доц. Цонка Митева	д-р Елеонора Христова
доц. Весела Стефанова	д-р Елена Митова
доц. Георги Искров	Стефан Стефанов
Владимир Томов	Александра Иванова
д-р Георги Стефанов	Евелина Ръжева
д-р Радостина Симеонова	Елена Полякова
д-р Иван Чирпъков	

## НАУЧЕН КОМИТЕТ

акад. Иван Миланов	доц. Анна Попова
проф. Албена Тодорова	доц. Велина Гергелчева
проф. Валерия Калева	доц. Веселина Горанова
проф. Виолета Йотова	доц. Гургана Петрова
проф. Емил Паскалев	доц. Евгений Хаджиев
проф. Жанет Грудева-Попова	доц. Мариана Господинова
проф. Ива Петкова	доц. Мариела Генева-Попова
проф. Ивайло Търнев	доц. Мария Стаевска
проф. Иван Иванов	доц. Олиана Бойкинова
проф. Иван Литвиненко	доц. Светлан Дерменджиев
проф. Людмила Матева	доц. Теодора Чамова
проф. Радка Тинчева	доц. Трифон Червенков
проф. Силвия Черникова	д-р Виолета Бенинска
проф. Тошко Лисичков	д-р Красен Венков
проф. Тройчо Троев	д-р Стайко Сарафов
доц. Александър Оскар	д-р Веселин Бояджиев
доц. Анета Иванова	адв. Мария Шаркова





Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

За единадесета поредна година водещи медицински специалисти, пациенти, студенти по медицина и представители на индустрията се събраха да представят и обсъдят новостите и актуалните тенденции в диагностиката, лечението и проследяването на редките болести, развитието на европейските референтни мрежи и достъпа до иновации в областта на редките заболявания и лекарствата сираци. Тазгодишното събитие протече по малко по-различен начин. В контекста на глобална пандемия, 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци се проведе дистанционно онлайн. Всяко ново начало е трудно. За кратко време обаче успяхме да изградим уникален Виртуален конгресен център. Тази иновативна дигитална платформа пресъздава максимално модела на живата конференция. Нещо повече, Виртуалният конгресен център на Института по редки болести предоставя множество допълнителни възможности за общуване и взаимодействие между участниците преди, по време на и след конференцията.

Надявам се конференцията да е било едно полезно и приятно събитие за всички участници.

Благодаря Ви за Вашата подкрепа и участие в 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Бъдете здрави!

проф. д-р Румен Стефанов, гм  
От името на Организационния комитет

# Съдържание

<b>ОТКРИВАНЕ</b> .....	6
<b>СЕСИЯ 1</b> .....	17
<b>СЕСИЯ 2</b> .....	27
<b>СЕСИЯ 3</b> .....	52
<b>СЕСИЯ 4</b> .....	68
<b>СЕСИЯ 5</b> .....	74
<b>СЕСИЯ 6</b> .....	101
<b>СЕСИЯ 7</b> .....	102
<b>ПОСТЕРНА СЕСИЯ</b> .....	107

## **ОТКРИВАНЕ**

- ▶ **Редките болести в условия на пандемия**  
**Р. Стефанов**
- ▶ **Постижения и предизвикателства пред хората с редки болести**  
**В. Томов**
- ▶ **Лекарства за редки болести в Европейския съюз**  
**В. Стоянова-Бенинска**

## РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В УСЛОВИЯ НА ПАНДЕМИЯ

Румен Стефанов



## Назад към 2019 г.



## Назад към 2019 г.

### Живот с редки болести

Какво са редките болести? Това са заболявания, които засягат по-малко от 1 на 1000 души. Сякаш се не сещате, 8% от българите страдат от редки болести и в повечето случаи болестта са тя е генетична. Важно е да знаем, че всеки от нас има потенциал да бъде носител на генетична мутация, която може да причини редка болест. С изобилството на медицинска информация и социалните медии, хората с редки болести могат да се свържат и да си помогнат.

Информационното съобщение за редки болести „Като всички нас“ се организира в партньорство с Института по редки болести. Национален център за редки болести - Асоциация на научноизследователските фармацевтични предприятия в България (ABPhM).



### 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

- 44 лектори
- 7 научни сесии
- 8 спонсорирани научни сесии
- 2 сесии на НАХРБ

## Редките болести в условия на пандемия

- Анкетно проучване през април 2020 г.
- 162 участници:
  - Пациенти – 110 (67.9%)
  - Родител/близък – 52 (32.1%)
    - Улцерозен колит – 68 (42.0%)
    - Муковисцидоза – 37 (22.8%)
    - Първична белодробна хипертония – 11 (6.8%)
    - Синдром на Търнър – 6 (3.7%)
    - Периневрални кисти на Тарлов – 5 (3.1%)
    - Синдром на Прадер-Вили – 4 (2.5%)
    - Друго – 31 (19.1%)

### 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци

- **И най-важно – над 420 участници**
- 250 медицински специалисти
- 45 пациенти и пациентски представители
- 85 студенти по медицина

**БЛАГОДАРИМ ВИ!**

## Редките болести в условия на пандемия

- Анкетно проучване през април 2020 г.
- Медико-социални потребности пандемията
  - Повече медицинска информация за рядкото заболяване – 24.1%
  - Повече медицинска информация за COVID-19 – 25.9%
  - **Достъп до лекарствени средства за рядкото заболяване – 42.0%**
  - Достъп до специализирано лечебно заведение – 22.8%
  - Достъп до рехабилитация – 13.0%
  - Достъп до здравни и социални грижи у дома – 10.5%
  - Безопасен транспорт до специализирано лечебно заведение – 9.9%
  - **Психологическа подкрепа – 25.9%**
  - Подкрепа и консултация от лекуващия лекар-специалист – 24.7%
  - **Адекватен запас от лични предпазни средства – 37.0%**
  - Достъп до лечебни храни – 17.3%

### Редките болести в условия на пандемия

- Анкетно проучване през април 2020 г.
- Медико-социални потребности пандемията
  - Възможност за доставка на храни и лекарства до дома
    - Не – 23.5%
  - Отлагане на извънболнично или болнично лечение
    - Да, по желание на пациента – 19.8%
    - Да, по препоръка на лекаря – 10.5%
  - Затруднено явяване през ТЕЛК/НЕЛК
    - Да – 6.2%

### Напред към 2021 г.



### Редките болести в условия на пандемия

- Анкетно проучване през април 2020 г.
- **“Като цяло животът ми слабо се промени, защото аз и без това изпитвах такива ограничения заради заболяването си. Единствено се тревожа за близките си.”**

### Напред към 2021 г.

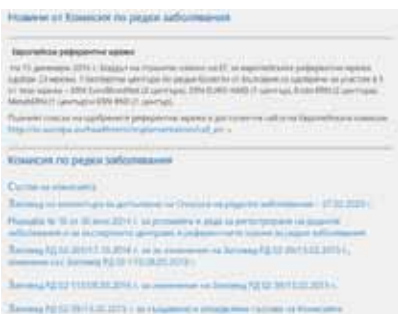


- „Оценката също така показва, че разрешените лекарства сираци не са еднакво достъпни за пациентите в целия ЕС.“

### Напред към 2021 г.



Министерство на здравеопазването  
**Национален център по обществено здраве и анализи**




### Благодаря за вниманието!

[stefanov@raredis.org](mailto:stefanov@raredis.org)

# ПОСТИЖЕНИЯ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ


## Владимир Томов



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### МЕЖДУНАРОДНИ КОНФЕРЕНЦИИ

- 13-14 ОКТОМВРИ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ БРЮКСЕЛ
- 18-19 ОКТОМВРИ МЕЖДУНАРОДНА КОНФЕРЕНЦИЯ УФА РУСИЯ
- 6-8 НОЕМВРИ ЕВРОДИС СРЕЩА НА НАЦИОНАЛНИТЕ АЛИАНСИ
- 12-14 НОЕМВРИ КОНГРЕС ЗА ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ – БАРСЕЛОНА
- 25- 27 АВГУСТ 2020 КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ ВАШИНГТОН



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 29 ФЕВРУАРИ 2020г.

**ОФИЦИАЛНИ ЦЕРЕМОНИИ  
В ГРАДОВЕ И СЕЛА ИЗ ЦЯЛАТА СТРАНА**

**13 ПЪТ ОТБЕЛЯВАМЕ ДЕНЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ**  
В градовете София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора, Русе, Бургас, Шумен, Кюстендил, Сандански, Велинград, Сливен, Радомир, Ракитово, Враца, Силистра, Равда, Кортен, Мартен и Хасково.




## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### КОНФЕРЕНЦИИ СРЕЩИ СМИНАРИ - РЕДКИ БОЛЕСТИ

- 17 СЕПТЕМВРИ – ДЕН НА БЕЗОПАСНОСТА НА ПИЩЕТА
- 19 СЕПТЕМВРИ – РЕСПИРАТОРНИ БОЛЕСТИ В БРИТАНСКОТО ПОСОЛСТВО
- 26 СЕПТЕМВРИ – ДИГИТАЛНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ ИДК
- 16 ОКТОМВРИ – СЕМИНАР РУСЕ
- 18 ОКТОМВРИ – КОНФЕРЕНЦИЯ ФАП – СОФИЯ
- 26-27 ОКТОМВРИ – СЕМИНАР ЗА СТУДЕНТИ – КАЙТКА ПЛЕВЕН
- 29 ОКТОМВРИ – КОНФЕРЕНЦИЯ ХОТЕЛ БАЛКАН
- 9-10 НОЕМВРИ – КОНФЕРЕНЦИЯ – КИСТИ НА ТАРЛОВ СМБ – СТАРА ЗАГОРА
- ОКТОМВРИ НОЕМВРИ – ТРАНСПЛАНТАЦИИ
- 22 НОЕМВРИ МЕЖДУНАРОДЕН СЕМИНАР КЮСТЕНДИЛ
- 26 НОЕМВРИ ЗДРАВЕН ФОРУМ „ДРИНЕТО Е ВСИЧКО“
- 26 НОЕМВРИ ДЕН ЗА БОРБА С РАКА НА ПРОСТАТАТА И 150 ГОДИНИ БАИ – БАИ
- 29 НОЕМВРИ – СЕМИНАР ХАСКОВО
- 30 НОЕМВРИ – ПРИЗОВЕ В ОБЛАСТА НА ТРАНСПЛАНТАЦИИТЕ ТЕАТЪР ИВАН ВАЗОВ
- 28 ДЕКЕМВРИ – ГОДИШНА СРЕЩА НА НАХРЪ – ПАРК ХОТЕЛ МОСКВА
- 18 ФЕВРУАРИ – БОЛНИЦА ЗА ПЛЮСЕННИ МЕЧЕТА – СОФИЯ
- 20 ФЕВРУАРИ – АТОЛНЧЕЛ ДЕМАТИТ КОМИСИЯ ПО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
- 22 ФЕВРУАРИ – БОЛНИЦА ЗА ПЛЮСЕННИ МЕЧЕТА – СЕЛА КАЛИТИНОВО
- 26 ФЕВРУАРИ – СЕМИНАР ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ – ШУМЕН
- 06 ЮНИ – В ТЪРСЕНЕ НА НАЙ-ДОБРИЯ ЧОВЕК 27 ЮНИ ОФИЦИАЛНА ЦЕРЕМОНИЯ
- 2 ЮЛИ – ВИЗИЯ ЗА ЗРЕНИЕ – СОФИЯ



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 29 ФЕВРУАРИ 2020г. НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА КОНФЕРЕНЦИЯ В СОФИЯ СЕМИНАРИ В СТАРА ЗАГОРА И ШУМЕН

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА КОНФЕРЕНЦИЯ СОФИЯ**  
Под егидата на Българското Дружество по Ендокринология и Неврология и Българското дружество по Ендокринология. Ясно излъчва целта! Повишаване квалификацията на лекарите за диагностика и терапия на редките заболявания, привличане вниманието на здравната общност към нуждите и нерешените проблеми на пациенти с редки заболявания.

**ЩАНД С ИНФОРМАЦИОННИ МАТЕРИАЛИ НА  
НАЦИОНАЛНИЯ АЛИАНС** Научен симпозиум  
“Артериална Хипертония и Превенция”. Парк хотел Москва.

**СЕМИНАР ШУМЕН – ЗНАЕМ ЗА ДА МОЖЕМ**

**СЕМИНАР СТАРА ЗАГОРА – ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ,  
РЕХАБИЛИТАЦИЯ И ПСИХОСОЦИАЛНА ПОДКРЕПА**




## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ЗАКОНОДАТЕЛНИ ИНИЦИАТИВИ

**МЗ ПОДКРЕПИ И ПРИДВИЖИ ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ОТ НАХРЪ ПРОМЕНИ В ЗАКОНА ЗА  
ЛЕКАРСТВОТА В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ**

**КОМИСИЯТА ПО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И НАРОДНОТО СЪБРАНИЕ ФИНАНСИРАХА  
ПРЕДЛОЖЕНИЯТЕ ТЕКСТ**

чл. 261а, ал. 5. Международното непатентно наименование, към което принадлежи лекарствен продукт, предвиден за лечение на редки заболявания, се заплаща от обществени здравноосигурителни фондове или с публични средства при същите терапевтични показания поне в 5 от всички държави членки.




## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 29 ФЕВРУАРИ 2008 – 2020

**ПОДКРЕПА ОТ СТРАНА НА ДЪРЖАВНИТЕ ИНСТИТУЦИИ – НАРОДНО  
СЪБРАНИЕ, МЗ, НЗОК, РЗИ, РЗОК**

**ПОДКРЕПА ОТ СТРАНА НА МЕСТНАТА ВЛАСТ – ОБЩИНИ И  
ОБЩИНСКИ СТРУКТУРИ**

**СЪТРУДНИЧЕСТВО И ПОДКРЕПА ОТ СТРАНА НА НАУЧНАТА  
МЕДИЦИНСКА ОБЩНОСТ**

**ПОДКРЕПА И ПАРТНЬОРСТВО С МЕДИЦИНСКИТЕ ОБРАЗОВАТЕЛНИ  
СТРУКТУРИ**

**ЦЪРКВАТА В АКТИВНА ПОЗИЦИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БОРБАТА С  
РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ**

**СТУДЕНТИТЕ – МЕДИЦИ И СПЕЦИАЛИСТИ ПО ЗДРАВНИ ГРИЖИ,  
ПАРТНЬОРИ-СЪОРГАНИЗАТОРИ В ПРОЦЕСА НА ИНФОРМИРАНЕ И  
ОБУЧЕНИЕ**




## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### РЕГУЛАТОРНИ ПРОМЕНИ СВЪЗАНИ С ПРОБЛЕМИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ

**ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ НАД 18 г. ЗА ПАЦИЕНТИ СЪС  
СИНДРОМ НА ТЪРНЪР**


**ПЛАЗМОФЕРЕЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ  
НА МОШКОВИЦ**

**ДАРЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С  
МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА ТИП 4А**

**ДЕЦАТА С МУКОВИСЦИДОЗА С ДОСТЪП ДО  
СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ**







## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ СВЪРЗАНИ С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

РЕГИСТРАЦИЯ НА НОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ЦЕЛ ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ , ВИТАМИН Д РЕЗИСТЕНТЕН РАХИТ, СИНДРОМ НА МОШКОВИЦ, ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ – ТРОМБОЛИЧНА ФОРМА, ГИГАНТОКЛЕТАЧЕН АРТЕРИТ, СИЛВЪР-РЪСЕЛ СИНДРОМ, ПРЕД-ДИАБЕТ.

ПЕРИОДИЧНА ТРЕСКА, ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА – ЛИПСА НА МЕДИКАМЕНТ НА БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР

КСТИ НА ТАРЛОВ – СИТЕМА ЗА ЛЕЧЕНИЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ ЛИПСВАЩА В БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

ОТКАЗ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И МИТОХОНДРИАЛНИ БОЛЕСТИ ПОРАДИ ЗНАЧИТЕЛНИЯ ОБЕМ ИНФОРМАЦИЯ КОЕТО Е ПРЯКО СЛЕДСТВИЕ ОТ ЛИПСА НА ФИНАНСОВО ОБЕЗПЕЧАВАНЕ ЗА ПОДДЪРЖАНЕ НА РЕГИСТРИТЕ



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### 16 ГОДИНИ СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

## ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

2004 – 2005 ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА ПРОМЯНАТА - ИЗТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

2006 – ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

СТРУКТУРИРА НАЦИОНАЛНАТА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 – 2013

СЪЗДАДЕ И ОБНОВЯВА НОРМАТИВНАТА УРЕДБА



ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

☎ (032) 57 57 97



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### РЕГУЛАТИВНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ


КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ – ЛИПСВАЩИ ИЛИ НЕДОФИНАНСИРАНИ

РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВА В СРОКОВЕ НЕСЪОБРАЗНИ С НУЖДИТЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

„СЪСТРАДАТЕЛНАТА ГРИЖА“ Е РЕГУЛИРАНА В НЕСЪОТВЕТСТВИЕ НА ИДЕЯТА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ, ПРЕДИ ОКОНЧАТЕЛНА РЕГИСТРАЦИЯ НА НОВО, ЖИВОТО – СПАСЯВАЩО ЛЕЧЕНИЕ

РЕХАБИЛИТАЦИЯ И СОЦИАЛНА АДАПТАЦИЯ НЕ СА ОСИГУРЕНИ В ПРОЦЕСА НА ЛЕЧЕНИЕ

СИСТЕМА ЗА ИНВАЛИДИЗАЦИЯ - ТЕЛК



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

# БЛАГОДАРИЯ ЗА ТВОЕТО ВНИМАНИЕТО



## НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

### ПРИВЕТСТВИЕ ПО СЛУЧАЙ 150 ГОДИНИ БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ

ПО СЛУЧАЙ 150 ГОДИШНИЯ ЮБИЛЕЙ НА БАН И МЕСЕЦА ПОСВЕТЕН НА БОРБА С РАК НА ПРОСТАТА НАХРЪ ВЪЗЕ УЧАСТИЕ В ОФИЦИАЛНА ЦЕРЕМОНИЯ ПРОВЕДЕНА НА 26 НОЕМВРИ – ЗАЛА „ПРОФ. МАРИН ДРИНОВ“ БАН




# ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS IN EU: CURRENT AND FUTURE CHALLENGES

**Violeta Stoyanova-Beninska**

## c B G M E B

### Incentives for orphan medicines


- Fee reduction / exemptions
  - Extended incentives for SMEs + academics
- Product development
  - Protocol assistance, reduced fee
- National incentives (EC inventory)
- EC marketing authorisation
- 10-year market exclusivity (+ 2 if paediatric)
  - Protection against similar products (principle molecular structure, MOA, indication)
  - Other products for the same disease CAN be marketed!



## c B G M E B

### The COMP

- Give opinions on designation
- Contribute to Protocol Assistance for Significant Benefit
  - Chair and vice chair*
  - 27 Members from each EU MS*
  - 3 Patient representatives appointed by EC*
  - 3 Members appointed by EC on request EMA*
  - 2 Non-voting members (NO, IC)*
  - 1 Observer EURORDIS*
- Give opinions on maintenance at marketing authorisation
- Assist on guidelines
- Assist EC in international liaison
- Advise EC on establishment and development of a policy on orphan medicinal products




## c B G M E B

### When to assess orphan criteria?

At time of OD  
At time of MAA  
At time of type II variation (extension of indication)

COMP	CHMP/CAT	PDCO
COMP	CHMP/CAT	PDCO
COMP	CHMP/CAT	PDCO

*Orphan criteria now reviewed every time an indication is added*



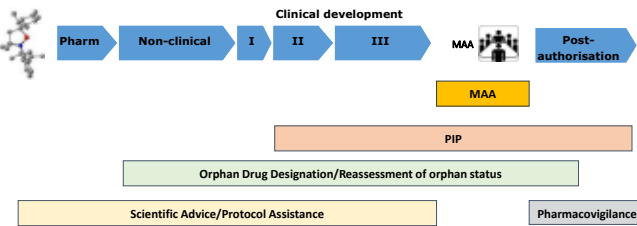
## c B G M E B

### Orphan Regulation in the EU

- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council on Orphan Medicinal Products of 16 December 1999
  - Criteria for designation
  - Committee (COMP)
  - Procedure
  - Incentives (market exclusivity)
- Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product' and 'clinical superiority'
- Commission notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products November 2016

## c B G M E B

### European regulatory input along drug life cycle



## c B G M E B

### Designation criteria

**RARITY (prevalence) / RETURN OF INVESTMENT (Art 3.1 (a) of 141/2000)**

- Medical condition affecting not more than 5 in 10,000 in the Community (around 250,000 people)
- Without incentives it is unlikely that the marketing of the product would generate sufficient return to justify the necessary investment

**SERIOUSNESS**

- Life-threatening or chronically debilitating

**ALTERNATIVE METHODS AUTHORISED (Art 3.1(b) of 141/2000)**

- If satisfactory method exist the sponsor should establish that the product will be of significant benefit

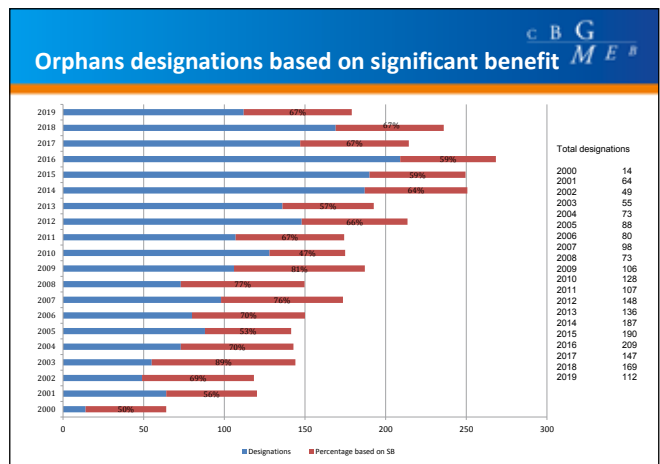
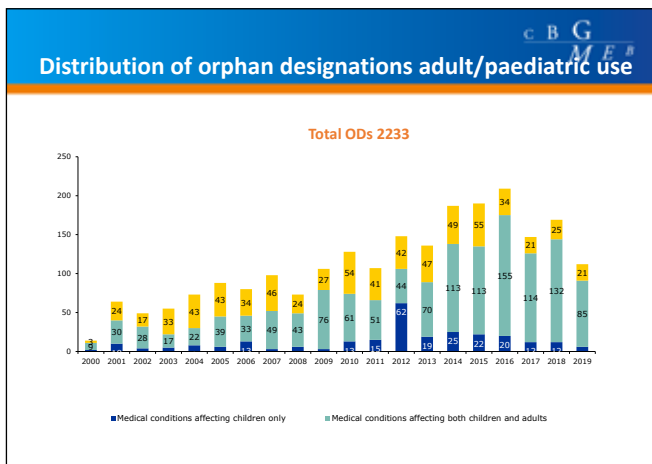
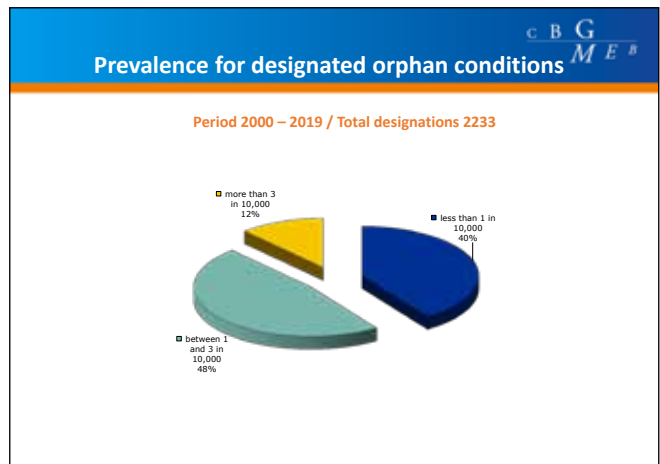
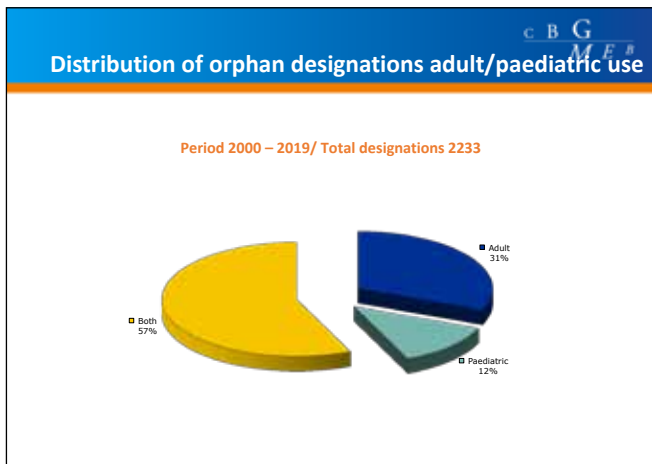
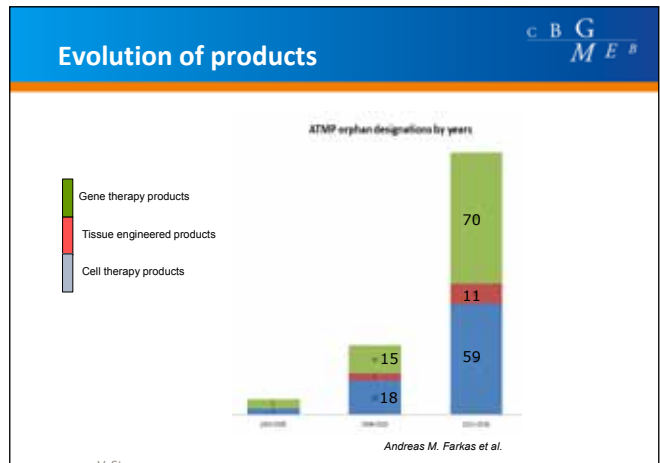
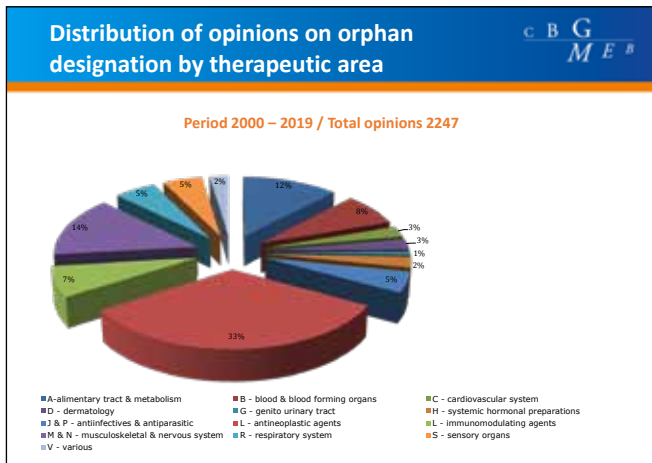
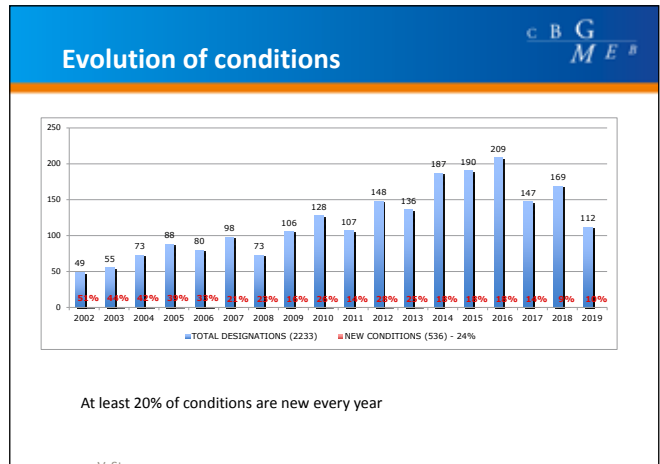
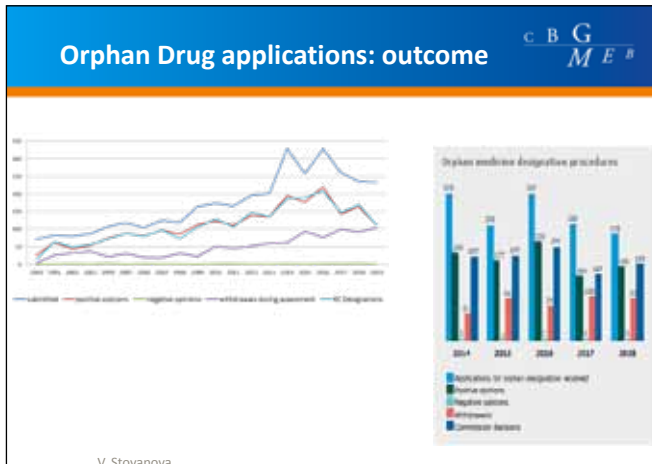
**EXCLUSIVE for EU**

## c B G M E B

### Products in development

### Orphan designations





c B G  
M E B

## Products approved

### Orphan medicinal products in EU

c B G  
M E B

## Prevalence for orphan marketing authorisations period 2000-2019

Prevalence per 10,000 All orphan products  
Including extensions of indication, withdrawals and products which market exclusivity has expired

c B G  
M E B

## Since 2000

**2289**  
Orphan designations

**216**  
Orphan designations included in authorized indication

**183**  
Authorized OMPs

**71**  
To be used in children

**5**  
Removed from the market  
**65**  
Marketed, but no longer "orphan"

**To date**

**113**  
Products with a marketing authorisation and an orphan status in the European Union

28 July 2020

c B G  
M E B

## Authorisations by type of product (including extensions of indications)

196 products including withdrawals from register of orphan medicinal products, register medicinal products human use and expired orphan status

V. Stoyanova

c B G  
M E B

## MAs by type of applications

### Initial orphan medicinal applications by type of application

V. Stoyanova

c B G  
M E B

### ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS AUTHORISED IN 2019

Medicinal Product	Marketing Authorisation Holder	Therapeutic Indication	Date of Marketing Authorisation
Falgotryl® (pegfilgrastim)	BioCrucis International Limited	Pharyngotonia (PTC)	05/03/2019
Waylora® (tolanesentan)	Alvax Therapeutics Ireland Limited	Familial chylomicronemia syndrome (FCS)	05/03/2019
Zyngivle® (subgenus CD34 cells encoding 5A-T31G globulin gene)	StemCell Bio (Netherlands) B.V.	Beta-Thalassaemia	19/03/2019
Epidyrolis® (ganaxolone)	GW Pharma (International) B.V.	Lemmon-Gastaut and Dravet syndrome	18/03/2019
Kozgalar® (igflerenib)	Avetris Pharma Europe B.V.	Acute myeloid leukaemia (AML)	14/03/2019

Please click also on the following links to see:

c B G  
M E B

## 169 initial orphan marketing authorisations and 27 extension of indication granted to date

- A Alimentary tract and metabolism
- B Haematology
- C Cardiovascular system
- H Systemic hormonal
- J Anti-infectives for systemic use
- L Immunology
- L Antineoplastic
- M Musculo-skeletal system
- N Nervous system
- R Respiratory system
- S Sensory organs
- V Various

Number of conditions: 127

Chart includes:  
 105 active initial authorisations; 16 extensions of indication  
 20 withdrawals from the register of orphan medicinal products (including 8 ext. of indication)  
 7 withdrawals from register medicinal products human use/ orphan status expired  
 1 revoked from register medicinal products human use/ orphan status expired  
 44 removals of initial MAA from register after expiry of the market exclusivity period  
 3 revocations of extensions of indication

20

c B G  
M E B

### ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS AUTHORISED IN 2018

Medicinal Product	Marketing Authorisation Holder	Therapeutic Indication	Date of Marketing Authorisation
Urbilvan® (ubrogepant)	Novartis European Limited	Cluster headaches	09/08/2018
Felvic® (gabapentin)	BioCrucis International Limited	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	08/08/2018
Urbilvan® (ubrogepant)	Novartis European Limited	Acute hepatic porphyria	07/08/2018
Tafelap® (tafamidis)	Taf Pharmaceuticals	Chronic thrombotic thrombocytopenic syndrome (CTTS)	07/08/2018
Alipizone® (alipizone)	Avetris Pharma Limited	Symptomatic aortic dissection (SAD)	07/08/2018
Felvic® (gabapentin)	Novartis European Limited	Beta-Thalassaemia & Myelodysplastic syndrome	07/08/2018
Urbilvan® (ubrogepant)	Novartis European Limited	Neurodegenerative acute myeloid leukaemia (AML)	06/08/2018

### The challenges?

- How to identify the promising cases of drug development?

### Examples for conditions

**Accepted:**

- Cystic fibrosis
- Pancreatic cancer
- Gaucher disease
- ALS
- Glioma

**Accepted or under discussion:**

- Soft tissue sarcoma
- Ovarian Ca
- Myotonic dystrophies

### The challenges?

- The small patient numbers
- Extrapolation – how far can we go?

### Examples for conditions

**More tricky:**

- ALK-positive non-small cell lung cancer
- non-squamous non-small cell lung cancer
- NTRK positive tumours

- NSAID poisoning
- Cardiopulmonary by-pass
- Treatment of viral associated haemorrhagic cystitis
- Inherited retinal dystrophies/Leber's congenital amaurosis
- cerebral hypoxia-ischaemia reperfusion injury after return of spontaneous circulation in cardiac arrest patients
- Uveal melanoma

### Orphan condition

**EC Guideline (ENTR/6283/00)**

- Any deviation(s) from the normal structure or function of the body, as manifested by a characteristic set of signs and symptoms (typically a recognised distinct disease or a syndrome)
- Distinct: pathophysiology, histology, clinical presentation
- Different severities and/or stages - not acceptable
- Biomarkers currently - not accepted
- Special considerations: sub-setting (exclusive action), intersection, treatment modality

### Significant benefit

Unique to the European Orphan Regulation

Defined as:

- a clinically relevant advantage
- a major contribution to patient care

### Schematic Guide: identify key components of an orphan condition

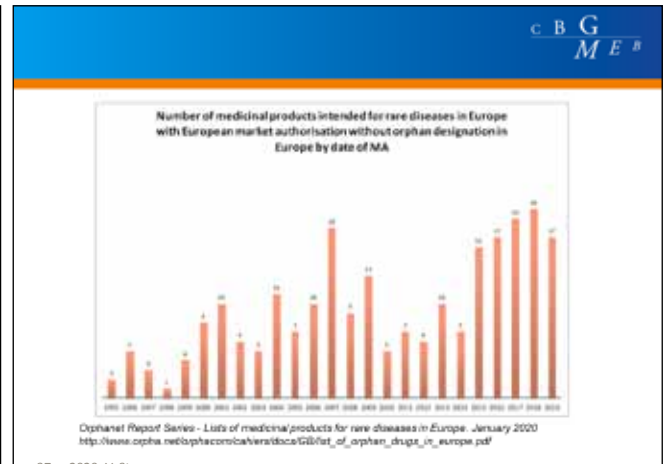
### Significant benefit and HTA

Centralized OMP approval and national reimbursement decisions

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

### Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases

T. Scheller<sup>1</sup> · C. E. N. Böhm<sup>1</sup> · C. C. Gispert de Haro<sup>2</sup> · V. Stoyanova-Bontcheva<sup>2</sup> · H. Bispitzbauer<sup>3</sup>



EUROPEAN MEDICINE AGENCY

### From blockbuster to "nichebuster": how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry

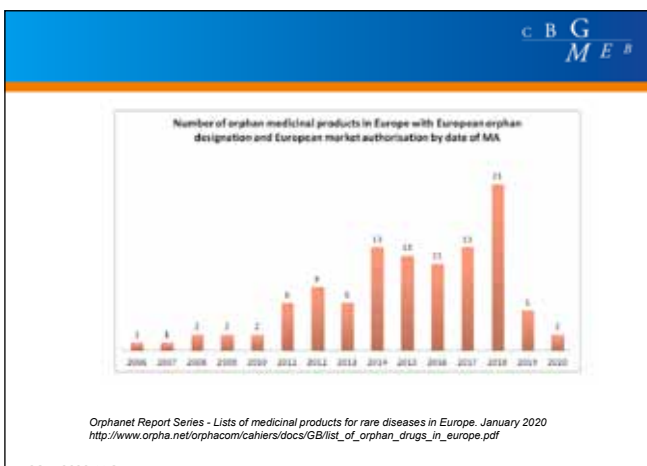
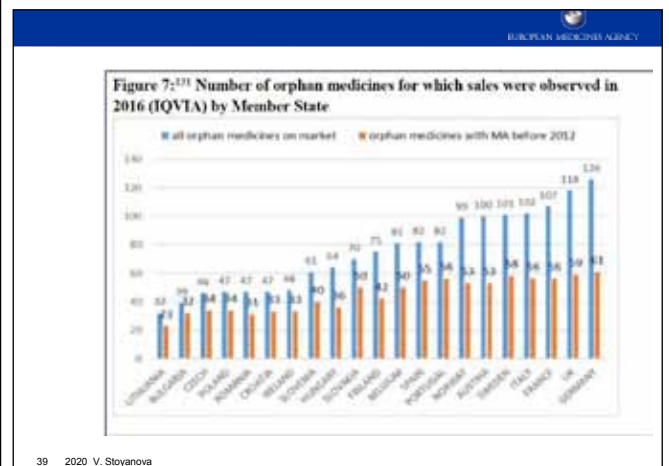
Twenty years ago, the EU passed a law to motivate the drug industry to develop medicines for rare diseases. But a system intended to help patients with rare diseases primarily turned into a corporate cash machine. *Dawn Marshall and Louise Harshbarger report*

EUROPEAN MEDICINE AGENCY

### Figure 10: Example of a product with multiple therapeutic indications benefiting from a number of pharmaceutical incentives (including orphan and paediatric incentives)

Timeline showing regulatory milestones for a product with multiple indications, including orphan and paediatric incentives.

Thank you for your attention!



### Significant benefit

- legal definition: "clinically relevant advantage" translated into operational definition:
- "A relevant clinical benefit (in relation to all methods authorised for the condition) where there is a reasonable probability that the patient will actually experience this benefit"
- MCP: Theoretical examples
- pills vs. injection (but not 3 pills a day vs 1 injection per month)
- Ready to inject vs need to reconstitute (sterile)
- Easy to carry (e.g. not requiring storage in the fridge)

40 2020 V. Stoyanova

### Issue statement

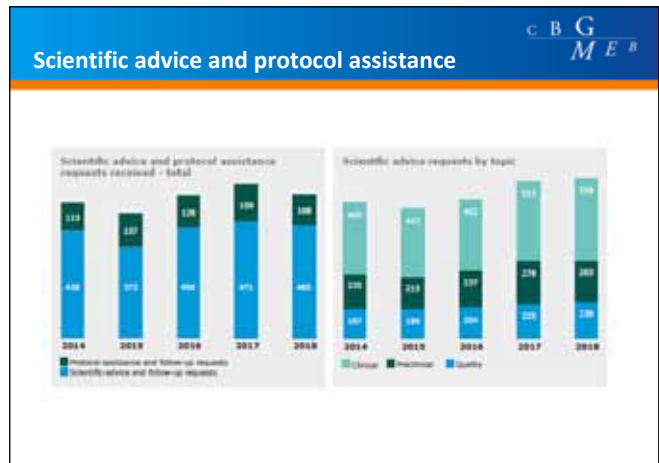
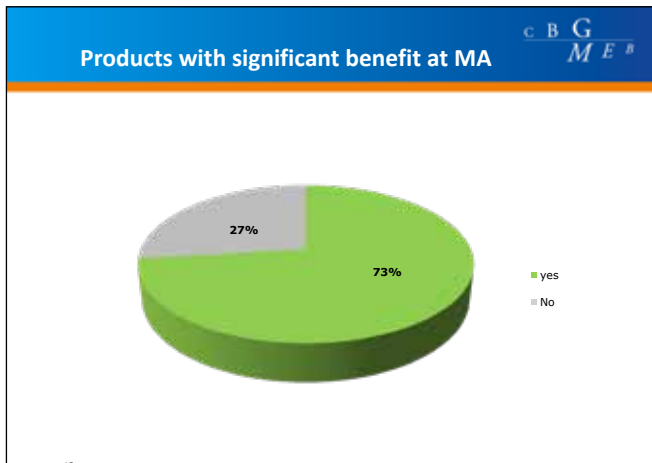
- Different legal provisions providing for comparative assessments with existing treatments by either COMP or CHMP.
- Each provision has a distinct purpose, but uses similar wording and scientific concepts.

CHMP			COMP
<b>CMA: major therapeutic advantage</b> (Art 14-a(1) and (2) of REG 726/2004)	<b>AA request: major public health interest</b> (Art 14(9) of REG 726/2004)	<b>Claim for +1 year of MP: significant clinical benefit</b> (Art. 14(11) of REG 726/2004)	<b>ODD maintenance: significant benefit</b> (Art 3.1(b) of REG 141/2000)
Granting of MA based on non-comprehensive data	Reducing assessment time to 150 days	Extending duration of MP by 1 year	Orphan market exclusivity

41 2020 V. Stoyanova

	+1 year marketing protection	Orphan designation (incl. maintenance)	Clinical superiority (Orphan derogation)	(Lack of) Significant therapeutic benefit for PIP waiver	New active substance status	Conditional marketing authorisation	Accelerated assessment
<b>Key terminology</b>	Significant clinical benefit	Significant benefit	Clinical superiority	Significant therapeutic benefit	Significant differences in safety and/or efficacy	Unmet medical needs, Major therapeutic advantage	Major public health interest, therapeutic innovation, unmet medical needs
<b>Legislation</b>	Art 14(11) Regulation (EC) 726/2004	Regulation (EC) 141/2000 Art 3(2) Art 3(1)(b) Regulation (EC) 847/2000	Art 8, Regulation (EC) No 141/2000 –Market exclusivity Art 3, Regulation (EC) No 847/2000	Art. 7(1), 6(2) & 11(1)(C) Regulation (EC) 1801/2006	Art.10, Directive 2001/83/EC Annex I, Part II, 3. of Directive 2001/83/EC	Art 13(7) Regulation (EC) 726/2004 Art 4(1)(c) EC Regulation 507/2006 Art 4(2) Regulation 507/2006	Art. 14(9) Regulation (EC) No 726/2004
<b>Guidance</b>	Guidance EC November 2007	Commission notice (2016/C 424/03)	EC Communication (C(2008) 4077 final)	EC Communication (2014/C 338/01)	Reflection paper (EMA/651649/2010)	Guideline EMA/CHMP/509951/2006 Rev 1	Guideline EMA/CHMP/6713 61/2015 Rev. 1
<b>Who assesses?</b>	CHMP	COMP	CHMP/CAT	PDCO	CHMP	CHMP/CAT	CHMP/CAT
<b>Benefit</b>	+1 year marketing protection (8+2+1) After completion of respective development	10-year orphan market exclusivity and other incentives Early in development + confirmation at time of granting MA	Breaking orphan market exclusivity of another product After completion of respective development	PIP Waiver Early in development (by the time of completion of adult PK studies)	New active substance status After completion of respective development	Conditional MA After partial completion of respective development (some confirmatory studies pending/due)	Shortened assessment timelines Shortly prior submission of the MA application
<b>Time of assessment</b>							
<b>(Presume Established)</b>	E	P+E	E	P	E	E	P/E

42 2020 V. Stoyanova



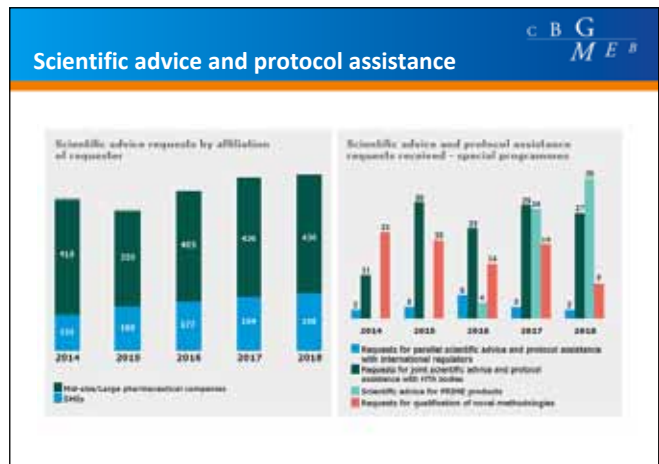
### Challenges at time of MAA

**Assessment of similarity:**

- Applies if other orphan medicines authorised for same designated condition
- Assessment by relevant CHMP working party
- Final opinion by CHMP/CAT
- Similarity can be triggered any time before EC decision

**CMA**  
PRIME products – AA  
Type II variations

43



## НАУЧНА СЕСИЯ 1

- ▶ **Фокални дистонии**  
**И. Миланов**
  
- ▶ **Генна и геномна диагностика на редките болести**  
**А. Тодорова**
  
- ▶ **Правото на достъпно и безопасно лечение на пациенти с редки болести в условията на епидемия**  
**М. Шаркова**



## ФОКАЛНИ ДИСТОНИИ

Иван Миланов

### Класификация

- Според етиологията:
  - идиопатични:
    - спорадични - генерализирана торзионна дистония
    - фамилни - dystonia musculorum deformans
  - симптоматични
- Според възрастта на началото:
  - в детска възраст 0-12 години
  - в юношеска възраст 13-20 години
  - при възрастни над 20 години
- Според локализацията:
  - фокални: една част
  - сегментни: две и повече съседни части
  - мултифокални: несъседни части
  - генерализирани: повече от един крайник
  - хемидистонии

### Определение

- синдром, характеризира се с продължителни и повтарящи се неволени контракции в група мускули антагонисти
- Контракциите се проявяват с:
  - **абнормни повтарящи се движения, различни по:**
    - сила, амплитуда, скорост, ритъм
    - разпределение и връзка с волевата активност
  - бавни и усукващи (атетозни)
  - по-бързи (миоклонични)
  - наподобяващи хорей, тикове или миоритмия
- **мускулни тонични спазми**
- **абнормни пози**

### Фокални дистонии

- Блефароспазъм
- Орофациална дистония
- Синдром на Meige
- Цервикална дистония
- Спастична дисфония
- Лицев хемиспазъм
- Дистонии на ръката
  - Графоспазъм
  - Професионални дистонии

### Характерни особености

- **Провокиращи фактори:**
  - движение
  - психично напрежение
- **Потискащи фактори:**
  - почивка
  - сън
  - сетивни трикове
- **Придружаващи симптоми:**
  - постурален тремор, миоклонии

### Блефароспазъм

- двустранно синхронни спазми на периорбиталните мускули
- при 20% започва едностранно
- започва в зряла възраст
- по-често жените
- орофациална дистония - разширен вариант засягащ лицето, езика, челюстите
- Комбинации от различни фокални дистонии
- Най-често краниални:
  - блефароспазъм, лингвална, оромандибуларна, дисфония, дисфагия, стискане на зъбите, флексионни движения на врата
- синдром на Meige (Brueghel):
  - блефароспазъм и оромандибуларни дистонии

### Етиология и патогенеза

- Неизвестна етиология (наследственост)
- Тригериращи фактори
  - травма
  - медикаменти
  - локално заболяване
- **Патогенеза**
  - дегенеративни промени в базалните ганглии
  - усилване на нормалната мозъчна пластичност
  - пластична реорганизация в сензомоторната кора
  - намалена корова инхибиция на моторната и премоторна област
  - нарушена низходяща инхибиция от базалните ганглии
  - повишена интерневронна активност



## Цервикална дистония (тортиколис)

- най-честата фокална дистония
- жените боледуват 2 пъти по-често
- самостоятелно или като част от по-генерализирана
- клонични или тонични контракции на вратната мускулатура
- стереотипни отклонения на главата в страни, напред или назад
- повдигане на рамото
- различни комбинации от мускули
- тортиколис: ротацията на главата в ляво или дясно
- латероколис: накланяне на главата към лявото или дясно рамо
- антероколис: флексия на врата с накланяне на главата напред
- ретроколис: хиперекстензия на врата с накланяне на главата назад



## Лечение

- симптоматично, неспецифично
- антихолинергични медикаменти във високи дози
  - ефективни при 20-40%
- леводопа
- допаминови агонисти
- антидопаминергични медикаменти
- Baclofen

## Дистонии на крайниците

- абнормни пози на крайниците
- **професионални дистонии**
- по-често горните крайници и флексорните мускулни групи
- при хора извършващи прецизни и често повтарящи се движения
- при писане на ръка или на машина – писателска крампа
- при свирене на пиано, китара и други музикални инструменти
- при спортисти - игра на голф, тенис или боулинг
- при шивачи, часовникари и художници
- започва постепенно, с чувство за стягане
- прогресиращи - при извършване и на други действия

## Локално приложение на ботулинов токсин

- инжектиране в моторната точка на мускула
- предизвиква химична денервация
- действа пресинаптично върху нервните окончания
- предотвратява освобождаването на ацетилхолин
- преходна мускулна слабост
- начало на действие: 2 - 4 дни
- достигане на максимален ефект: 2 седмици
- продължителност на ефекта: 3 – 12 месеца
- повтаряне на лечението след 3 месеца



## Показания

- Спастичен тортиколис
- Блефароспазм
- Синдром на Meige
- Оромандибуларна дистония
- Лицев хемиспазм
- Графоспазм и други професионални дистонии
- Спастичност след инсулт и детска церебрална парализа
- Аксиларна хиперхидроза
- Главоболие и хронична болка (невропатна)
  - Потиска и освобождаването на възпалителни пептиди от ноцицептивните окончания



## История

- През 18 век "отровата в наденичките"
- Clostridium botulinum е открит през 1895 г.
- Механизмът на действие е открит през 1950-те.
- През 1973 г. Д-р Alan Scott офталмолог от САЩ започва да проучва ВТХ-А при маймуни
- алтернатива на хирургичното лечение на страбизма
- През 1977 г. разработва ВТХ-А за приложение при хора
- През 1989 год. започва неговата употреба за медицински цели



## Метод на приложение

- Намират се най-активните мускули
- Толкова колкото е необходимо, но колкото може по-малко
- По-близко до струпването на невромускулни синапси в моторните зони
- Малките мускули - в една точка
- По-големите и широки или дълги мускули - в 2-4 точки
- ЕМГ монополярен иглен електрод за инжектиране



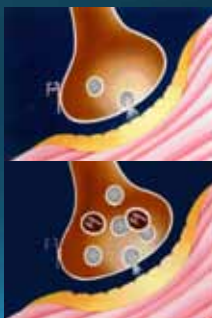
## Механизъм на действие

### СВЪРЗВАНЕ

- Свързва се с холинергичните нервни окончания

### ИНТЕРНАЛИЗИРАНЕ

- Интернализира се чрез рецепторно медирана ендцитоза



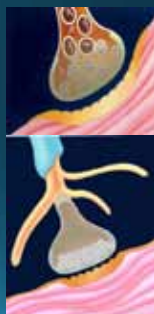
## Механизъм на действие

### Блокиране

- След проникване в клетката блокира освобождаването на ацетилхолин
- Предизвиква функционална мускулна денервация

### РЕИНЕРВАЦИЯ

- химичната денервация на невромускулните синапси стимулира реинервацията на нервните влакна



## Предупреждение

- Ботулинов токсин тип А с търговското име Hengli - Китай
- Съдържа говежди желатинов протеин, а не човешки серумен албумин
- Може да тригерира имунни отговори и алергични реакции
- Риск от трансмисия на спонгиформена енцефалопатия (болестта "луда крава")
- Ако съхранението и транспорта не отговарят на температурния режим токсина се деактивира

## Механизъм на действие

### ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ

- Реинервацията на нервните влакна води до образуване на нови невро-мускулни синапси
- Абнормните движения се възстановяват



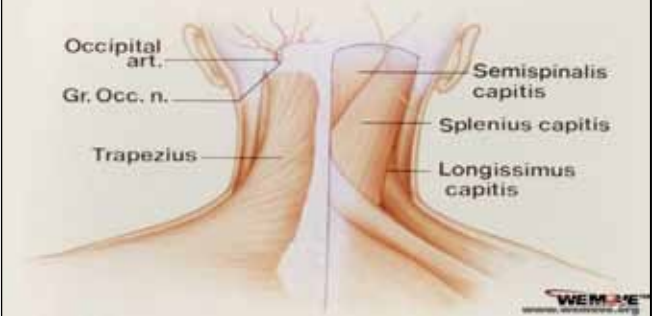
## Липса на ефект

- Първични non-responder: нямат ефект от първата апликация
- Вторични non-responder: загубват ефекта при някои от повторните апликации
- Причина при първични и вторични non-responders:
  - Ниска доза
  - Неправилен избор на мускули
  - Неправилно съхранение и инактивиране на токсина
  - Наличието на неутрализиращи антитела

### Антитела

- потенциал за образуване на антитела
- 3-11% от пациентите
- потиска ефекта на токсина
- Да не се прилага по-често от 3 месеца
- Да се използват минималните ефективни дози
- При възникване на неутрализиращи антитела към серотип А се преминава към тип В
- След 2-3 години антителата изчезват, ако не се инжектира ботулинов токсин

### Цервикална дистония



### Странични реакции

- Локални странични ефекти
  - болка, еритем, оток, синини и краткотрайна хипестезия
- Преходна слабост в инжектираните и съседни мускули
- Грипоподобни симптоми
- Преходна атрофия в инжектираните мускули
- Преходно тензионно главоболие



### Противопоказан при

- myasthenia gravis, синдром на Eaton-Lambert
- Аминогликозиди - променят невромускулната трансмисия
- мотоневронна болест
- активно вирусно или бактериално заболяване
- антикоагуланти
- В области с локална инфекция
- по време на бременност и кърмене



### Цервикална дистония

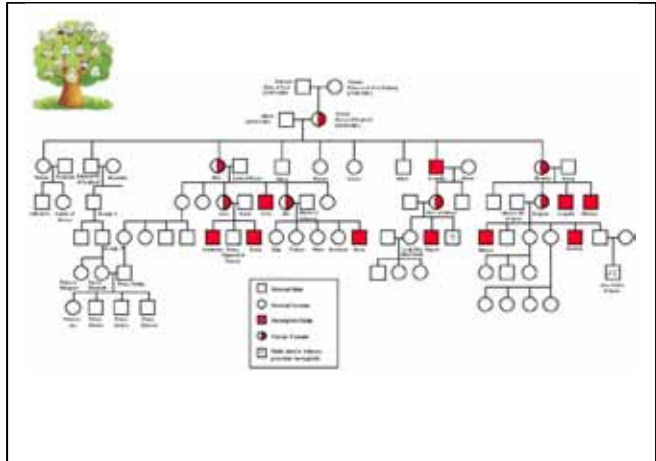


### Заключение

- Локалното приложение на ботулинов токсин е най-ефективната терапия за фокалните и сегментни дистонии
- Приет е Български алгоритъм за лечение на хиперкинетичните двигателни нарушения
- Необходимо е обучение на невролозите
- Не бива да се допуска лечението да се провежда от офталмолози, дерматолози, стоматолози, специалисти УНГ и козметички

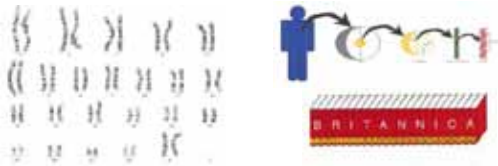
# ГЕННА И ГЕНОМНА ДИАГНОСТИКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Албена Тодорова



## ЧОВЕШКИ ГЕНОМ

- Човешкият геном е като енциклопедия



- Генът е като рецепта за даден белтък



## Информирано съгласие

- Подписва се от всеки пациент/негов настойник преди генетичното изследване и след подробно разясняване каква информация се очаква от него
- Изразява доброволна воля за извършване на генетичния тест



## Генетично изследване

Определя се като: изследване на ДНК или РНК в проба от кръв или други телесни течности / тъкани (вкл. амниотична течност, хорнионни вѐси, букална лигавица)



## Генетичните вариации

Около **12 %** от човешкия геном заемат **генетичните различия**:

от големи аномалии, до разлики в  
видими чрез микроскоп единични нуклеотиди в ДНК



## Приложение на генетичното изследване



## Класика: FISH и кариотипиране

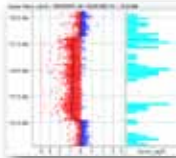

Ниски производителност и резолюция =>

- Едновременно изследване на малък брой пациенти
- Идентифициране само на големи CNVs (500kb - 5 Mb).
- FISH: по-fino характеризирание на част от тези вариации
- Спектрално кариотипиране: откриване на обмяна на генетичен материал между различни хромозоми



### ТЕХНОЛОГИИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА ДЕЛЕЦИИ И ДУПЛИКАЦИИ: ARRAY-CGH и MLPA

Array-CGH или молекулярната цитогенетика позволява бързо сканиране на генома за вариации в броя копия



MLPA анализът дава възможност за определяне на брой копия и на тази база откриване на делеции и дупликации, както и профили на метилиране

**Открити патологични находки с единия метод могат да бъдат верифицирани с другия = качествен контрол**

## МУТАЦИЯ или Вариант?

**Ограничения:**  
Новите технологии не винаги могат да предоставят еднозначен и категоричен резултат

Класификация на генетичните варианти:  
 Клас 1 - Непатогенен  
 Клас 2 - Вероятно непатогенен  
 Клас 3 - **Вариант с неясно значение**  
 Клас 4 - Вероятно патогенен  
 Клас 5 - Патогенен

**Информацията от генетичния резултат може да бъде динамично променяща се във времето!**

### Преглед на развитието на технологиите за секвениране

1977 г.  
Sanger Sequencing



2000 г.  
Human Genome Project 1990 – April 2003





## МУТАЦИЯ или Вариант?

**Ограничения:**  
Технологиите не винаги могат да предоставят еднозначен и категоричен резултат

Изоставане в развитието  
 Дисморфични белези  
 Високи нива на метаболити  
 Фамилна история

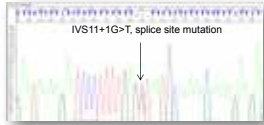
Екипна работа: връзка фенотип - генотип

Литературни данни  
 Бази данни за заболяването  
 Клинични проучвания  
 Данни от GWAS

### ТЕХНОЛОГИИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА ТОЧКОВИ МУТАЦИИ: СЕКВЕНИРАНЕ ПО SANGER и NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Класическо секвениране по Sanger




NGS платформи:

- геном
- екзом (почти всички известни 20 000 гена)
- клинично значим екзом (~4800 гена)
- диагностични панели
- единични гени

Референтна последователност

Изследвана последователност

Делеция      Дупликация



## Клиничен случай 1

- Бременност с патологични УЗ находки: данни за атриовентрикуларен септален дефект, трикуспидална атрезия и др.
- Прекъснатата е по медицински показания
- Хромозомното секвениране: открива дупликация с размер 2.77Mb на дългото рамо на хромозома 22 **46,XY,dup(22q11.1q11.21)**.
- Находката е класифицирана се като **вероятно патогенна**
- Регионът 22q11.1-q11.2 се асоциира със „Cat eye syndrome”

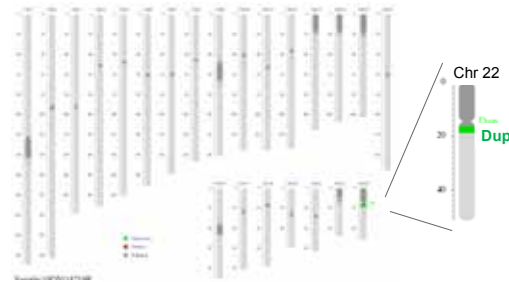
## NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Принцип

AACTGTGTTAC      TCAACAGACAC      ATCTGACTC  
 CAACTGTGTT      GCAACCTCAAC      CCATGGTGCATCT  
                                  TTAGTAGCAA      CAGACACCATGGT  
                                  CTAGCAACCTCA  
 ACTGTGTTCASTA      CTCAACAGA      GGTGCATCTGA  
 CACAACGTG      AGACACCATGGT  
 ACACAAC      CAACCTCAACA      GTGCATCTGACTC

ACACAACGTGTTCACTAGCAACCTCAACAGACACCATGGTGCATCTGACTC

## Клиничен случай 1



Находка: **46,XY,dup(22q11.1q11.21).seq[GRCh37/hg19] (16,050,000-18,815,839)×4**



### Cat eye syndrome

- Допълнителен материал от хромозома 22
- Честота 1/50 000 до 1/150 000
- В повечето случаи възниква *de novo*
- Характеризира с
  - Уни/би-латерална колобома на ириса
  - мултиорганни малформации, вкл. сърдечни и бъбречни дефекти
  - скелетни изменения, нисък ръст
  - средна до тежка степен на интелектуален дефицит.
- Прогнозата е различна за всеки случай

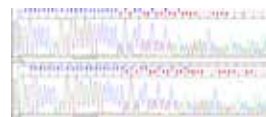


### Клиничен случай 3

2. MLPA анализ за варианти в броя копия  
**Негативен резултат**
3. NGS Clinical exome (Illumina TruSight One):  
**Негативен резултат**
4. NGS Whole exome sequencing **на трио** (WES):  
**c.66delT, p.(Gly23Alafs\*6) VAMP1**



**Сегрегационен анализ в семейството**



### Клиничен случай 2

- Момиченце на 2,5 години
- Макроцефалия 51-52 см, ниско разположени ушни миди, седловиден нос с депресия на корена, удължен филтрум.
- Стереотипно поведение от аутистичния спектър с изблици на агресия и/или автоагресия.
- Не говори, с изоставане във физическото развитие, без епилепсия.
- ЕЕГ: нормален ЕЕГ профил към леко забавяне за възрастта.

### Клиничен случай 4

Пациентка на 20 г (от 5 години нашият екип работи по този случай):  
 На възраст 1г и 6м – регрес в невропсихичното развитие  
 Прогресивна миоклонична епилепсия  
 Интелектуален дефицит  
 Изоставане в говорното развитие  
 Атаксия  
 Лек страбизъм

Изследвана за спино-церебеларни атаксии - SCA панели негативен резултат

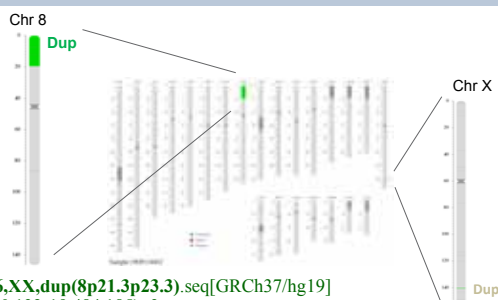
Секвениране на митохондриален геном – негативен

Whole exome sequencing (трио) - негативен резултат



Периодично реанализиране на данни: патогенен *de novo* вариант в гена **IRF2BP1** p.Gln126Ter  
 Гейт е публикуван за пръв път в асоциация с неврологични заболявания през м.12.2018, наш резултат м.03.2019

### Клиничен случай 2



- **46,XX,dup(8p21.3p23.3).seq[GRCh37/hg19] (10,132-19,484,185)×3**
- Допълнителна находка:  
**46,XX,dup(Xq27.2).seq[GRCh37/hg19](140,323,936-140,604,119)×3**

### АКЦЕНТИ

1. Новите геномни технологии бързо навлизат в рутинната диагностична практика
2. Увеличава се процента на генетично верифицираните случаи
3. Откриват се нови гени и генетични варианти
4. Намалява продължителността и себестойността на генетичните изследвания
5. Все още не малък процент са негативните резултати поради:
  - технологични ограничения (ниско покритие и лошо качество на ръна)
  - неточна клинична диагноза и липса на комуникация между клинициста и генетика
  - неправилно подбран метод за анализ



### Клиничен случай 3



Мимиче на 6 г.: генерализирана хипотония, контрактури на глезените, забавено психомоторно развитие, долихоцефалия, миопатия, миастенен синдром, атаксия, дистония, краниосиностоза и невропатия.  
 Поява на първите симптоми от раждането, родителите са незасегнати и не са близкородствени.

**Избран подход за анализ:** ген-по-ген  
 Изследвани гени: **CHRNE, COLQ, GMPPB**

**Негативен резултат**

**Успехът на генната терапия зависи изцяло от правилната генетична диагностика и прецизно установен генетичен дефект!**

**Благодаря за вниманието!**



**ГЕНИКА**  
 ГЕНОМЕН ЦЕНТЪР  
 ПЛОВДИВ



# ПРАВОТО НА ДОСТЪПНО И БЕЗОПАСНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕДКИ БОЛЕСТИ В УСЛОВИЯТА НА ЕПИДЕМИЯ

Мария Шаркова

Принципи при оказване на достъпна и безопасна медицинска помощ

- Своевременна
- Достатъчна
- Качествена
- Безопасност и сигурност по време на лечение

## Достъпно лечение по време на епидемия

- Достъп до
  - лекар
  - лечебно заведение
  - лекарствени продукти

Изисквания към медицинската помощ

- Основана на медицинските стандарти
- Основана на правилата за добра медицинска практика
- Основана на утвърдени от науката и практиката методи

Засегнати права, свързани с достъпа

- На посещения по време на хоспитализация
- На придружител
- На второ мнение

Своевременност v. Безопасност

## Безопасно лечение по време на епидемия

- Рискове от
  - Разпространение на ВБИ
  - Усложнения на основното заболяване

Основни проблеми при оказване на медицинска помощ на пациенти при епидемия





## НАУЧНА СЕСИЯ 2

- ▶ **Редки заболявания на черния гроб – какво знаем днес**  
Л. Матева
- ▶ **Мукополизахаридоза тип 4А – синдром на Morquio**  
М. Генева-Попова
- ▶ **Наследствен ангиоедем: все повече генотипове и все повече типове терапия**  
М. Стаевска
- ▶ **Ангионевротичният оток през погледа на клинициста**  
С. Дерменджиев
- ▶ **Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**  
Т. Троев



## РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ – КАКВО ЗНАЕМ ДНЕС

Люгмила Матева



Hepatological Diseases  
(ERN RARE-LIVER)

Европейска референтна мрежа за редки  
чернодробни заболявания (ERN RARE-LIVER)

• дек 2017- 2020

- ERN RARE-LIVER е обобщоевропейска мрежа от центрове за високи постижения в клиничното управление на редки чернодробни заболявания при възрастни и деца

✓ <https://www.rare-liver.eu/>

- Педиатри и хепатолози за възрастни от експертни центрове
- в тясно сътрудничество с пациентските организации
- за различни редки чернодробни болести

### Цел

- ✓ Да подобри клиничното управление и изследване на редките чернодробни заболявания при възрастни и деца
- ✓ и грижата за пациентите в цяла Европа
  - да предостави по-справедливи грижи
- Да разпространява насоки (консенсуси) за най-добри клинични практики
- Да осигури достъп на европейските лекари до експертни знания
  - използвайки иновативни IT решения
- Да даде възможност за стандартизиране на грижите
  - да актуализира клиничните указания
- Да предоставя на пациентите подходяща и висококачествена информация

### Видове заболявания обхванати от мрежата

1. Автоимунни чернодробни заболявания
2. Метаболитни, билиарна атрезия и други жлъчни/холестатични заболявания
3. Структурни чернодробни заболявания

✓ понастоящем

4. Редки чернодробни заболявания при бременност
5. Редки причини за остра чернодробна недостатъчност

### 1. Автоимунно чернодробно заболяване

- Автоимунен хепатит (АИХ)
- Чернодробна саркоидоза
- Първичен билиарен холангит (ПБХ – ПБЦ)
- Склерозиращ холангит
  - Първичен склерозиращ холангит (ПСХ)
  - IgG4 заболяване
  - Други редки причини

### 2. Метаболитни, билиарна атрезия и други билиарни/холестатични заболявания

- Алфа-1 антитрипсинова болест
- Жлъчна атрезия
- Билиарни малформации
  - Болест на Кароли
  - Холедохови кисти
- Генетична (фамилна) холестатична болест
  - Синдром на Alagille
  - Прогресивна фамилна интрахепатална холестаза
- Болест на Уилсън

### 3. Структурни чернодробни заболявания

- (Поли)-кистозна чернодробна болест и други кистозни чернодробни заболявания
- Редки чернодробни тумори
  - Фиброламеларен хепатоцелуларен карцином
  - Чернодробен епителоиден хемангиоепителиом и ангиосарком
  - Интрахепатален холангиокарцином
  - Хепатобилиарни тумори със stem cell белези и смесени типове (ССА/НСС),
  - Хепатобластом
  - Първичен чернодробен невроендокринен тумор
- Съдови чернодробни заболявания
  - Budd-Chiari-синдром
  - Нециротична портална хипертония
  - Съдови малформации

### 4. Чернодробно заболяване по време на бременност (редки гестационни чернодробни заболявания)

- Остра стеатоза на бременността
- HELLP синдром
- Тежка ранна интрахепатална холестаза на бременността
- Бременност при жени с редки чернодробни заболявания
  - Цироза с портал хипертония
  - Автоимунно и генетично чернодробно заболяване
  - Съдова чернодробна болест и нециротична хипертония
  - Редки тумори
  - След трансплантация

### 5. Редки причини за остра чернодробна недостатъчност

## Напредък на ERN RARE-LIVER

- Отчет на фондацията за периода 2017-2018 г. и поставените цели на ERN RARE-LIVER - публикувани миналата година
  - Bernts et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:169 (1-8); <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1152-z>
  - Обобщени са постиженията на първата година и се начертава маршрута в близко бъдеще



ERN RARE-LIVER Network Board Meeting: 27 and 28 February 2018 in Nijmegen

- Европейска група за застъпничество на пациенти (ePAG) на ERN RARE-LIVER
  - Всека категория заболявания има 2-ма „адвокати“ (застъпници) на пациентите като членове на клиничната комисия
  - Да ги представява, информира и насочва
  - Идентифицират неудовлетворените нужди сред пациентите

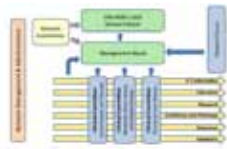
✓ twitter @ERN\_RARE\_LIVER



Twitter  
"ERN Rare Liver Patient Advocates"

## ERN RARE-LIVER Структура и управление

- Създадена / организирана – структура, управление; рамка и система за мониторинг
- В тясното сътрудничество с
  - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) и
  - EASL



Структура на управление. ERN RARE-LIVER включва съвет на мрежата и управителен съвет, с координатор (в момента проф. Ансгар Лохсе). Оперативната част на мрежата се поддържа в трите категории заболяване. Всяка категория се ръководи от клинична комисия и е съставена от експерти от здравните специалисти и пациенти от пациентските асоциации

- Едно забележително постижение е участието на пациенти в разработването на насоките на EASL за ПБХ
  - пациентите помогнаха да се идентифицират важни области за подобряване на грижата - насочиха вниманието към симптоми, които са недооценени, като сърбежа и умората при ПБХ



## Насоки и път за реализиране на грижите на пациента



Моделът

Важни иновации:

1. Систематично разработване и актуализиране на насоките за клинична помощ за всички заболявания, и пътищата за реализирането им/стандарт; отчитане на резултатите и непрекъснатото подобряване на практиката
2. Използване на модел „Теле-борд (панел)“, улеснява междуцентровото обсъждане на сложни клинични случаи и други въпроси
3. Европейска мрежа на пациенти (Европейската група за застъпничество на пациенти)
4. Обширна академична програма - осигурява обучение на лекари и пациенти, вкл. създаваща следващото поколение подготвени лекари; подпомага научноизследователската и развойна дейност

## Преходни грижи

- Няма универсален модел за успешен преход
- ERN RARE-LIVER моделът
  - Проектиран да е от полза за деца със всички хронични чернодробни заболявания
  - Цели се да се установят пътища за непрекъснатост на грижите от дете до възрастен във всички ERN центрове
  - Допълнителна полза - екипна работа на педиатри и хепатолози за възрастни пациенти за да се улесни прехода

## Роля на пациентските организации

- Подобряването на грижите за пациентите с участието на пациента е неразделна част от управлението на мрежата
- Пациентските организации преминават обучение за дейност в ERN
- Пациентският форум е механизъм за обмен на информация, специално създаден, за да даде възможност на пациентите и организациите им да взаимодействат с работата по проекта
- Участие в разработването на информация за пациентите според най-добрите практики в Европа
- Съдържанието, стилът и езикът ще бъдат насочени към специфичните нужди на пациентите в държавите, обхванати от клиничните центрове в рамките на ERN RARE-LIVER, постепенно - за останалите страни и всички болести



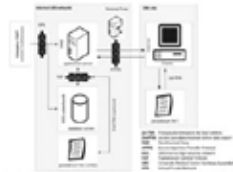
## Система за клинично управление на пациента Clinical Patient Management System (CPMS)



- Един от инструментите за подобряване на комуникацията
- Позволява достъп до експертна консултация от европейски лекари за пациент с рядко чернодробно заболяване
  - ✓ Email: [CPMS.rareliver@uke.de](mailto:CPMS.rareliver@uke.de)
- CPMS, е сигурно уеб-базирано приложение
  - за подкрепа на ERN в диагностиката и лечението на редки или ниско разпространени сложни заболявания или състояния отвъд националните граници на държавите-членки в ЕС
  - защитен софтуер като услуга (SaaS), който позволява на здравните специалисти да записват пациенти, използвайки всеобхватни модели данни; за да си сътрудничат активно и да споделят пациентите в и извън ERN

## Регистър

- Ще се използва за мониторинг на резултатите по изпълнение на целите за качество и изследователски въпроси
- Всеки участващ център ще запази собствеността върху данните (всички данни са качени «псевдоанонимно»).
- Регистърът спазва новото законодателство за поверителност и може да се използва във всяка държава-членка на ЕС
- Общ регламент на ЕС за защита на данните (GDPR) - нов европейски закон, в сила от 25 май 2018 г., който защитава и дава право на поверителност на данните на гражданите на ЕС



Представява дигиталната структура на международен регистър - Всеки участващ център запазва собствеността върху данните (всички данни са качени «псевдоанонимно»). Поверителността е защитена според европейските закони и извадени. Универсалният потребителски интерфейс на системния регистър работи на Saspar EDC (CIVIT B.V., Амстердам)



Поканата за кандидатстване за „пълно членство“ и „партньорско партньорство“ 2019 е затворена. Статут на външен експерт – извън ЕС

## Мониторинг на резултатите

- Оценка на целите за качество, които са поставени за всяка категория заболявания
- *Пример за добро качество:*
  - > 70% от пациентите да постигнат ремисия в рамките на 12 месеца от началото на АИХ
  - > 90% от новите пациенти с ПСХ и ПБХ - овладяване на сърбежа
  - > 90% от пациентите с ПБХ да получат адекватна дозировка на урсодезоксиכולевата киселина

## UKE - координатор на ERN RARE-LIVER



> 300 болници  
> 900 здравни заведения

Хиляди пациенти - подпомогнати до 2020 г.

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)

## Ползи

- Полезни за откриване на липса на солидни доказателства в областта на рядко чернодробно заболяване
  - за извършване на анализ на „дупките“ и идентифициране на нуждите от насока или стандарти – съвместно с професионалните организации EASL, ESPGHAN и други
- Възможност за провеждане на изследвания
  - са от значение за лицата, вземащи решения
- Ползи за научните изследвания
  - може да се оцени естествения клиничен ход, клиничната ефективност и да се осигури проследяване за дългосрочни ползи или вреди

## Обучение



ERN-RARE-LIVER Pillar 3 Leader Prof Joost Drenth giving a presentation on polycystic liver disease! @EASLnews @ESPGHANsociety @AASLDtweets EASL Education



## Напредък на ERN RARE-LIVER

- 2019 –2020: Разширяване и оптимизиране
- ✓ ERN RARE-LIVER – платформа за подобряване на здравеопазването
- ✓ Начало на истински интегрално сътрудничество между много експертни центрове в Европа
- ясна цел - подобряване на здравната помощ, научните изследвания и образование, свързани с редки чернодробни заболявания



Организационна структура

## Информираност





## Научни изяви

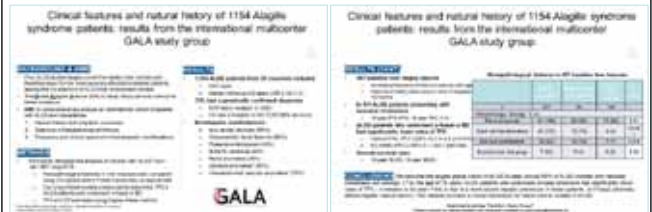
### Scientific News

- Second-line and Third-line therapy for Autoimmune Hepatitis A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group, 2020-07-22
- We are very pleased to share the link to our Journal of Hepatology paper on 2nd and 3rd line therapy of Autoimmune Hepatitis. [read more]
- Study on liver involvement in mild alpha1-antitrypsin deficiency published in "Gastroenterology", 2020-08-18
- The Alpha1-Liver Team from Aachen, Germany, which coordinates the European study group for alpha1-antitrypsin deficiency-related liver disease, has published the latest results on liver involvement in mild alpha1-antitrypsin deficiency in the renowned journal, Gastroenterology. This work appears a year after the contribution that focused on the liver phenotype in severe alpha1-antitrypsin deficiency and was also published in Gastroenterology. [read more]
- High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation, 2020-08-18
- The results of the study 'High discontinuation rate of azathioprine in autoimmune hepatitis, independent of time of treatment initiation' by Pape et al. were accepted in Liver International, and posted online ahead of print. [read more]

### Lay Summary of the ERN RARE-LIVER Position Paper: Second-line and Third-line Therapy for Autoimmune Hepatitis



## Клинична характеристика и естествена еволюция при 1154 пациенти със синдром на Алажил: резултати от международно многоцентрово проучване (International multicenter GALA study group)



Проучена е най-голямата кохорта със синдром на Alagille до момента. Почти 60% от децата с неонатална холестаза ще претърпят чернодробна трансплантация до 18-годишна възраст. Пациентите с ALGS, подложени на портоентеростомия по Kasai, са имали значително по-нисък % на сатурация на трансферин - дали това се дължи на по-тежък чернодробен фенотип или Kasai повлиява неблагоприятно еволюцията на чернодробното увреждане. Този набор от данни осигурява стабилна основа за бъдещи клинични проучвания ALG.

## PROGRAMME AT A GLANCE

Monday 27 AUGUST	Tuesday 28 AUGUST	Wednesday 29 AUGUST
7:00-8:00 AM: REGISTRATION	7:00-8:00 AM: REGISTRATION	7:00-8:00 AM: REGISTRATION
8:00-9:00 AM: BREAKFAST	8:00-9:00 AM: BREAKFAST	8:00-9:00 AM: BREAKFAST
9:00-10:00 AM: GENERAL SESSION I	9:00-10:00 AM: GENERAL SESSION II	9:00-10:00 AM: LATE BREAKFAST
10:00-11:00 AM: GENERAL SESSION I	10:00-11:00 AM: GENERAL SESSION II	10:00-11:00 AM: LATE BREAKFAST
11:00-12:00 PM: GENERAL SESSION I	11:00-12:00 PM: GENERAL SESSION II	11:00-12:00 PM: LATE BREAKFAST
12:00-1:00 PM: LUNCH	12:00-1:00 PM: LUNCH	12:00-1:00 PM: LUNCH
1:00-2:00 PM: GENERAL SESSION I	1:00-2:00 PM: GENERAL SESSION II	1:00-2:00 PM: LATE BREAKFAST
2:00-3:00 PM: GENERAL SESSION I	2:00-3:00 PM: GENERAL SESSION II	2:00-3:00 PM: LATE BREAKFAST
3:00-4:00 PM: GENERAL SESSION I	3:00-4:00 PM: GENERAL SESSION II	3:00-4:00 PM: LATE BREAKFAST
4:00-5:00 PM: GENERAL SESSION I	4:00-5:00 PM: GENERAL SESSION II	4:00-5:00 PM: LATE BREAKFAST
5:00-6:00 PM: GENERAL SESSION I	5:00-6:00 PM: GENERAL SESSION II	5:00-6:00 PM: LATE BREAKFAST
6:00-7:00 PM: GENERAL SESSION I	6:00-7:00 PM: GENERAL SESSION II	6:00-7:00 PM: LATE BREAKFAST
7:00-8:00 PM: GENERAL SESSION I	7:00-8:00 PM: GENERAL SESSION II	7:00-8:00 PM: LATE BREAKFAST
8:00-9:00 PM: GENERAL SESSION I	8:00-9:00 PM: GENERAL SESSION II	8:00-9:00 PM: LATE BREAKFAST
9:00-10:00 PM: GENERAL SESSION I	9:00-10:00 PM: GENERAL SESSION II	9:00-10:00 PM: LATE BREAKFAST
10:00-11:00 PM: GENERAL SESSION I	10:00-11:00 PM: GENERAL SESSION II	10:00-11:00 PM: LATE BREAKFAST
11:00-12:00 AM: GENERAL SESSION I	11:00-12:00 AM: GENERAL SESSION II	11:00-12:00 AM: LATE BREAKFAST

## Проект „Регенеративна хепатология“

## Значително депресивно разстройство при пациенти с болест на Уилсън: връзка с чернодробното и неврологично заболяване и качеството на живота



ЗДР е често при БУ - вързано с влошаване на психичното здраве. Рискът - по-голям в сравнение с другите ХЧЗ. Няма връзка с тежестта на чернодробното и неврологично заболяване. При пациенти с БУ трябва да се обмисли скрининг за депресия.

## RESEARCH STRATEGY



5% БИО-ИНЖИНЕРНА МАСА ЧЕРЕН ЧЕРЕН - за имплантируема чернодробна тъкан за лечение на наследствени чернодробни метаболитни нарушения

БИО-ИНЖИНЕРНИ ЖЛЪЧНИ КАНАЛИ за да се използват при чернодробна трансплантация и вродени жлъчни заболявания

30% БИО-ИНЖИНЕРНА МАСА ЧЕРЕН ЧЕРЕН - за трансплантация при пациенти с остра или остра в/у хронична чернодробна недостатъчност

## Прогноза при носители на HFE-мутацията (херeditарна хемохроматоза): популационно кохортно проучване при 3645 лица



В това голямо кохортно проучване не е доказан повишен риск от извънчернодробни злокачествени заболявания при носителите на HFE мутации.

## Заклучение

- Пациентите с рядко чернодробно заболяване заслужават достъп до най-доброто здравеопазване, независимо от географското им местоположение.

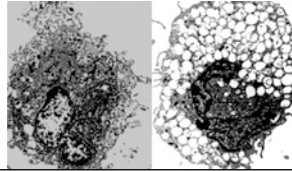
ERN RARE-LIVER

# МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА ТИП 4А – СИНДРОМ НА MORQUIO

Мариела Генева-Попова

## Лизозомни болести

- Група от над 40 наследствени метаболитни болести
- Етиология- ензимен дефицит, водещ до натрупване на неразграден субстрат в клетките
- Обща честота като група 1:7700
- Хронични заболявания с хетерогенна клинична картина



Page 2

## Патофизиология

Ензимен дефицит

Натрупване на глюкозамино-гликани

- Засягане на вътрешните органи (увеличени ч.дроб и слезка)
- Засягане на съединителната тъкан (деформации на скелета и ставите)
- ИНПР (при тежките случаи)

Page 5

## Клинична хетерогенност в рамките на един тип Мукополизахаридоза

- Различни по тежест протичане и прогноза
- Вариации се наблюдават по отношение на:
  - Начална проява на заболяването
  - Степен на засягане на органите
  - Вид на засегнатите органи
  - Ход на заболяването

Page 6

## Мукополизахариди

- Изградени са от глюкозаминогликани свързани с протеин с ядро от хиалуронова киселина.
- Лизозомните ензими разграждат тези макромолекули до хепаран сулфат, дерматан сулфат и кератан сулфат.
- Ензимен дефицит блокира тяхното разграждане и води до натрупването на тези продукти в клетките и нарушаване на функцията им.**
- Секретират се и се откриват в урината.
- Описанието на тези болести-мукополизахаридози, започва в началото на 20 век

Page 3

## Мукополизахаридоза IV- синдром на Morquio-

- рядка лизозомна болест на натрупването, честота 1 на 200 000
- Скелетна дисплазия
- Автозомно-рецесивно заболяване
- Два типа
  - МПЗ 4А- дефицит на N-ацетилгалактозамин-6-сулфат сулфатаза- хондроитин 6 сулфат и кератан сулфат
  - МПЗ 4В- дефицит на β- галактозидаза- кератан сулфат
- Натрупване на глюкозаминогликани – хондроитин 6 сулфат и кератан сулфат в лизозомите на хрущяла и неговия естрацелуларен матрикс където основно се произвеждат.
- Нарушена клетъчна функция, осификация, промяна в растежа и в резултат- скелетна дисплазия
- Натрупаните глюкозаминогликани се секретират в кръвта и се екскретират в урината

Page 7

ТИП	ИМЕ	ЕНЗИМ
MPS I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie syndromes	α-L-iduronidase
MPS II	Hunter syndrome	Iduronate-2-sulfatase
MPS III	Sanfilippo A, B, C, D syndromes	A) Heparan N-sulfatase B) α-N-acetylglucosaminidase C) Acetyl CoA: α-glucosaminide acetyltransferase D) N-acetylglucosamine 6-sulfatase
MPS IV	Morquio A, B syndromes	A) N-acetylgalactosamine 6-sulfatase B) β-galactosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy syndrome	N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (arylsulfatase B)
MPS VII	Sly syndrome	β-glucuronidase
MPS IX	"Hyaluronidase deficiency"	Hyaluronoglucosaminidase-1

Page 4

## История



Osler, W. Sporadic cretinism in America. Am. J. Med. Sci. 114: 377-401, 1897

- най-вероятно първите описани случаи с MPS IV при брат и сестра, представени като ахондроплазия



- диспропорционален нисък ръст,  
- проминиращо чело  
- голяма мандибула  
- къса шия  
- rectus carinatum,  
- кифосколиоза  
- genu valgum  
- pes planus



Монтевидео, Уругвай - педиатър  
Morquio, L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Bull. Soc. Pediat. Paris 27: 145-152, 1929.

Бирмингам, Англия- рентгенолог  
Brailsford, J. F. Chondro-osteo-dystrophy: roentgenographic and clinical features of child with dislocation of vertebrae. Am. J. Surg. 7: 404-410, 1929.

Page 8

### История

- 1962, Pedrini et al. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962 Aug-Sep;110:847-9. **Isolation and identification of keratosulphate in urine of patients affected by Morquio Ulrich disease** - уринарна екскреция на кератан сулфат при трима пациенти със синдром на Morquio- различен тип мукополизахаридоза
- 1965, McKusick et al. *Genetic Nosology: Three Approaches* - класифицира синдрома на Morquio като MPS IVA
  - ✓ клинично хетерогенно заболяване
  - ✓ атенюираните форми- трудна и късна диагноза
  - ✓ тежестта на костните и хрущялни изменения зависи от вида на засегнатите кости
- 1974, Matalon, R. A. et al *Pediat. Res.* 8: 436 - **Morquio's syndrome: a deficiency of chondroitin sulfate N-acetylhexosamine sulfate sulfatase**- установен е дефицитният ензим- N-ацетилгалактозамин -6-сулфат сулфатаза
- 1977 *Arbiser AJ et al Am J Med Genet.* ;1(2):195-205. **Morquio-like syndrome with beta galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IVB.**  
Подобна клинична картина резултат от дефицит на ензима β- галактозидаза - MPS IVB

Page • 9

Page • 13

### Клинична диагноза

#### Широк фенотипен спектър

- Тежко протичащо, прогресиращо заболяване с ранно начало
- ✓ компресия на гр.мозък
- ✓ дихателни проблеми
- ✓ засягане на клапния апарат на сърцето
- ✓ тежки костни изменения- кифоза, сколиоза, rectus carinatum
- ✓ аномалии на прешлени
- ✓ диспропорционален нисък ръст
- Атенюирани форми с късно начало с първи прояви от тазобедрените стави, леки скелетни аномалии и остеопороза

Page • 10

Орган/ система	Усложнения
Сърдечно-съдова	Задебеляване на клапите- регургитация, клапна стеноза, хипертрофия на лява камера
Дихателна	Натрупване на ГАГ в дихателните пътища- чести инфекции, sleep apnea, дихателна недостатъчност
Нервна	Компресия на гр.мозък и одонтоидна хипоплазия- цервикална миопатия, тетраплегия
Мускуло-скелетна	Нисък ръст, костни деформации, кифосколиоза, disostosis multiplex, ставна халтавост
Ревматологична	Свърхподвижност на ставите, увреждане на съедин.тъкан, затруднена моторика
Офталмологична	Дифузно помътняване на корнеята, катаракта, намалено зрение
Уши, нос, зъби	Смесена загуба на слуха, лоша дентичия
Корем	Хепатомегалия, спленомегалия

Page • 15

### Най-често безсимптомни в кърмаческия период

- Ранни симптоми в детска възраст
- ✓ нисък ръст
- ✓ genu valgum
- ✓ кифоза
- ✓ rectus carinatum
- ✓ нарушена походка

Page • 11

Hendrikz CJ et al Review of clinical presentation and diagnosis of

### Кардиологичен статус

- Ранно засягане на сърцето при MPS I, II, IVA, VI, и VII
- ✓ задебеляване на сърдечните клапи
- ✓ левокамерна хипертрофия,
- ✓ проводни нарушения
- ✓ засягане на коронарните съдове
- При MPS IVA водещи са костните изменения- по- малко внимание на кардиологичните и дихателните проблеми
- ✓ вентрикуларна хипертрофия с ранно начало
- ✓ най- често се засяга аортната клапа, регургитация, не стеноза .
- ✓ склероза на коронарната интима
- ✓ **безсимптомно протичащи сърдечни аномалии**

Page • 15

### По-късно

- ✓ дисморфичен лицес
- ✓ нисък ръст
- ✓ genu valgum
- ✓ rectus carinatum
- ✓ кифоза
- ✓ нарушена походка
- ✓ хипефлексибилитет на гривнените стави
- ✓ контрактури в големите стави- раменни, лакетни, тазобедрени
- ✓ имобилизация
- ✓ нормално психическо развитие

Page • 12

Hendrikz CJ et al Review of clinical presentation and diagnosis of

### Дихателна система

- Респираторните проблеми- основна причина за летален изход
- Включва следните симптоми:
  - ✓ обструкция
  - ✓ нощни апнеи
- Натрупване на ГАГ в аденоиди, тонзили, фаринкс, ларинкс, трахеа, бронхиално дърво
- Нарушено дишане- малък, деформиран гръден кош, аномалии на гръбначния стълб, високо стояща диафрагма поради хепатомегалия и нервно мускулни промени
- Трахеална стеноза- тежко изразена, води до обструкция на големите дихателни пътища, дължи се на дясна девиация на трахеята.
- Причини: външни- rectus carinatum, вътрешни- натрупване на ГАГ, растеж на трахеята след спрял растеж на гр.кош. **Проблем при интубация!**
- Дихателна недостатъчност , пулмонална хипертония

Page • 16

Tomatsu S et al. Obstructive airway in Morquio A syndrome, the past, the present and the future. *Mol. Genet. Metab.* 117 (2016)

## Нервна система

- Компресия на гр.мозък
- Одонтоидна хипоплазия
- Цервикална миопатия
- Тетраплегия
- Нормално психическо развитие

Page • 17

## Диагноза

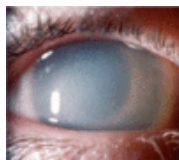
- Биохимична
- Ензимна
- Молекулярна
- Образна



Page • 21

## Очни проблеми

- Най-чест симптом- бавно прогресиращо и вариращо по тежест помътняване на корнеята
- Съпътстващи- ретинопатия, оток на зрителния нерв и атрофия, повишено очно налягане, глаукома
- По-редки- астигматизъм, катаракта
- Очните симптоми са чести и могат да доведат до значително намаление на зрението
- Ежегоден офталмологичен статус



Page • 18

## Биохимична диагноза

- Количествено и качествено определяне на ГАГ в урината- леко повишени или гранични
- Кератан сулфат- синтезира се и се натрупва в лизозомите на хондроцитите при MPS IVA
- Количество ГАГ в урина- високи при кърмачета и в ранна детска възраст и намалява с възрастта
- Нивото на **креатинсулфат** в кръвта и урината корелира с тежестта на клиничната картина в ранна възраст и по време на прогреса на заболяването добър прогностичен маркер
- Количеството на креатинсулфат – биомаркер за фармакодинамичния ефект от лечението
- Често Фалшиво негативни резултати

Page • 22

## Проблеми със слуха

- Постепенната загуба на слуха- сериозен проблем
- Сензонеурална глухота при нормална аудиометрия
- Проводна и сензонеурална загуба на слуха
- Двустранна и прогресираща с различна тежест- от лека до средно изразена
- Причини:
  - ✓ тежко възпаление на средното ухо в резултат на чести инфекции
  - ✓ деформация на ушните костици
  - ✓ аномалии на вътрешното ухо
  - ✓ корелира с ниския ръст- тежка загуба на слуха при тежки костни изменения
- Нормален слух при MPS IVB, регулярно проследяване на слуха

Page • 19

## Ензимна диагностика

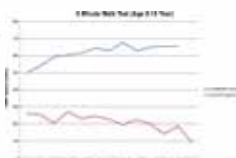
- 1976- открит ензима, дефицитен при MPS IVA – N ацетилгалактозамин 6-сулфат сулфатаза
- Лизозомен ензим стъпалообразно разграждащ кератансулфата и галактозо-6-фосфата
- Активността му се определя във фибробласти и левкоцити.
- Измерването активността на ензима с DBS е подходящо като скрининг тест
- Ниска активност на N-ацетилгалактозамин 6-сулфат сулфатаза може да има и при множествен сулфатазен дефицит и муколипидоза II или III
- Да се изключи MPS IVB- сходна клинична картина и повишен кератан сулфат в урината- определяне активността на  $\beta$ - галактозидазата

Page • 23

Wood T et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis

## 6 Minute Walk Test (6-MWT )

- Оценява общия отговор на организма на пациента с включване на дихателната, сърдечно- съдовата, нервно мускулната и костната системи.
- Измерва разстоянието, което може да измине пациента за 6 мин. по плоска повърхност
- Проучвания при пациентите с болестта на Morigio с 6-минутния тест за ходене (6MWT):
  - > за да се оценят функционалността и издръжливостта
  - > да се оцени прогресията на заболяването
  - > да се оцени ефикасността на лечението
- След две годишно лечение с ЕЗТ 6MWT разстояние се е увеличило средно с 20.7% от началното
- Намаляло е с 6.9% при нелекувани пациенти



Page • 20

## Молекулярна диагноза

- 1992 – хромозомната локализация на гена **GALNS** гена е локализиран на 16q24.3 хромозома,
- 1992- открити са мутациите за класическата и атезираната форма на MPS IVA
- До февруари 2018- 334 мутации- преобладават missense/nonsense мутации
- Анализът на GALNS мутациите в MPS IVA показва значителна молекулярна хетерогенност, отразяваща разнообразието от клинични фенотипове.



Преобладаващи са missense мутациите

Page • 24



## Образна диагностика

- Важна за диагнозата на MPS IVA - рентгенологично, КТ, ЯМР поради различно засягане на скелета
- Нарушение в скоростта на растежа в различни части на скелета.- води до диспропорционален нисък ръст, хипермобилност на ставите на ръцете и пръстите, макроцефалия, проминиращо чело, проминираща мандибула, къс врат
- Гръбначен стълб- одонтоидна хипоплазия, нестабилност на врата, лигаментарна халтавост, непълна осификация на атласа, компресия на гр.мозък най-често в цервикалната област
- Горни крайници- къса улна, забавена матурация на карпалните кости
- Долни крайници- прогресиращо засягане, нарушена походка, най-често се засягат коленните и тазобедрените стави с ранни дегенеративни промени и развитие на артроза
- Гръдните прешлени от Т1 до Т12 както и лумбалните от Л1 до Л5 спират рано своя растеж и са причина за късия трункус.
- Ребрата имат свърхрастеж и това води до rectus carinatum

Page • 25

## Диференциална диагноза

- **MPS IVA с MPS IVB.** Натрупва се само кератан сулфат поради дефицит на ензима β-галактозидаза. По- лека клинична картина
- **MPS VI, болест на Maroteaux-Lamy** – автозомно-рецесивна болест, мутация в гена за арилсулфатазата, дефицит на ензима N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза. Сходна клинична картина, нормално психическо развитие.
- **MPS VII, болест на Sly- дефицит на ензима β-глюкоронидаза** водещ до натрупване на дерматан сулфат, хепаран сулфат и хондроитин 6 сулфат

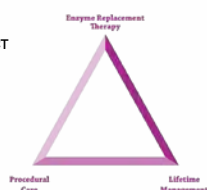
Page • 26

- **GM1 ганглиозидоза-** дефицит на ензима β- галактозидаза, както при MPS IVB. Сходни промени в прешлените, болки в ставите, нисък ръст, груб фациес, помътняване на корнеята, загуба на слуха, клапни изменения, хепатоспленомегалия, кифосколиоза и **ИНПР.**
- **Вродена спондилоепифизеална дисплазия** – сходни рентгенологични симптоми от гръбначния стълб, нисък ръст, деформация на гр.кош, кифосколиоза, деформации на тазобедрените стави, нисък раст и нормален интелект. Разлика- ставни контрактури.
- **Болест на Legg-Calve-Perthes-** сходно клинично протичане с лека форма на MPS IVA със засягане само на тазобедрените стави, нисък ръст, genu valgum и нормално психическо развитие.

Page • 27

## Лечение

- Мултидисциплинарен екип
- Симптоматично
- ✓ Нестероидни противовъзпалителни препарати
- ✓ Антибиотици
- ✓ Кислородотерапия
- ✓ Декомпресия на гр.мозък в шийната област
- ✓ Феморална остеотомия
- ✓ Корекции на genu valgum



Page • 28

## Проследяване- мултидисциплинарно



Page • 29

## Vimizim

- Рекомбинантен ензим елосулфаса алфа, Vimizim, за лечение на пациенти с MPS IVA
- Транспорт на ензима чрез манозо 6- фосфотния рецептор до лизозомите за разграждане на GAG
- **2 мг/кг инфузия всяка седмица за 3.5-4.5 часа с премедикация антипиретик и антихистамин**
- Ензимът достига до черния дроб, слезката, бъбреците и белия дроб
- Ограничен ефект върху костите, корнеята и сърдечните клапи
- Кратък полуживот- 40 min.
- Имунологичен отговор към инфузирания ензим- хиперсензитивни реакции- ангиоедем, уртикария, периферен едем, лицев едем, обструкция, кашлица, диспнея
- Висока цена

Page • 30

## Vimizim



- Elosulfasa alfa
- Рекомбинантна форма на ензима N- ацетилгалактозамин-6-сулфатаза
- Флакон 5 mg elosulfasa alfa в 5 ml за i.v. ежеседмична инфузия
- Доза- 2 mg / kg
- Разрежда се до 100 ml или 250 ml с NaCl 0.9% в зависимост от дозата
- Скорост на инфузията-по схема
- Премедикация- антипиретик, антихистамин
- Странични действия- главоболие, обрив, анафилаксия

Page • 31

## Симптоматично лечение

- Респираторни проблеми- инфекции на дихателните пътища, sleep апнея
- Анестезия
- Хирургични интервенции на стави и гръбначен стълб
- Хирургични очни интервенции
- Хирургични интервенции на сърцето и гръдния кош
- УНГ операции
- Рехабилитация

Page • 32



## Нашият опит

Университетска детска болница "Проф.Иван Митев"- София  
Отделение по клинична генетика



Page • 33

## От статуса

- Мъж на видима възраст, отговаряща на календарната. Увредено общо състояние. Оболен, скован, накуцваща походка. Ориентиран за време, място и собствена личност. Афебрилен. Нормостеничен хабитус. ПЛВ и ЩЖ - не се палпират увеличени. Кожа - бледорозова, без обриви, видими лигавици- бледорозови, влажни, без афтоза.
- ДС- симетричен гр. кош, ясен перкуторен тон, двустранно вез. дишане, без допълнителни дихателни шумове,
- ССС- РСД, АН 120/80, СЧ 75/мин, ясни тонове, без шумове, запазени периферни пулсации. Корем - мек, неболезнен, на нивото на гръден кош, респираторно подвижен, черен дроб - на ребрена дъга, далак - не се палпира, СР- двустранно отрицателно.
- ОДА- СИС- болезнени при дир. натиск. Менел пол. двустранно. ТБ стави с ограничена и болезнена абдукция, аддукция и вътрешна ротация. Крепитации и ретропателарен хруст, без отоци по двете коленни стави. Болка при натиск и движение в глезени стави. ВАС 75.

Page • 37

- Момче на 18 год от нормални бременност и раждане
- Т 3000g и р 51cm
- На 10 год.възраст-болки в краката, избягва физическо натоварване
- Прогресиращи оплаквания до степен невъзможност за изправяне
- Многократни хоспитализации и изследвания- клиновидно снижение на Т12, спина бифида на Л5, тораколумбална кифоза, лизирание на главите на бедрените кости
- 2012-2013- патерици и ортопедичен корсет



Page • 34

## Параклинични изследвания

- **13.08.2020 г.:** Хемоглобин (HGB): 138.0 g/l; Еритроцити (RBC): 4.5 10<sup>12</sup>/l; Хематокрит (HCT): 0.401 l/l; Среден обем на еритроцита (MCV): 89.2 fl; Индекс MCH: 30.7 pg; Индекс MCHC: 344.0 g/l; Ширина на ер. разпределение (RDW): 15.0 %; Лейкоцити (WBC): 4.84 10<sup>9</sup>/l; Тромбоцити (PLT): 249.0 10<sup>9</sup>/l; Среден обем на тромбоцита (MPV): 8.7 fl; Тромбоцити (PCT): 0.22 %; Ширина на тромб. раз. (PDW): 42.8 %; NYPO: -; MICRO: -; ANISO: -; ATYP: -; BLASTS: -; HYPER: -; IG: -; LS: -; PLT CLM: -; NRBC: -; Пръчковядрени (St): %; Неутрофилни гранулоцити (Sg): 2.72 10<sup>9</sup>/l; Неутрофилни гранулоцити (Sg): 56.2 %; Еозинофили (EOS): 0.3 10<sup>9</sup>/l; Еозинофили (EOS): 6.3 %; Базофили (BASO): 0.01 10<sup>9</sup>/l; Базофили (BASO): 0.3 %; Моноцити (MONO): 0.21 10<sup>9</sup>/l; Моноцити (MONO): 4.3 %; Лимфоцити (LYMPH): 1.48 10<sup>9</sup>/l; Лимфоцити (LYMPH): 30.6 %; Големи неформени клетки (LUC): 0.12 10<sup>9</sup>/l; Големи неформени клетки (LUC): 2.4 %; Еритробласти (NRBC): 0.0 10<sup>9</sup>/l; Еритробласти (NRBC): 0.0 %; Други: %; Westergren (ESR): 2 mm/h; Глюкоза (GLUC): 5.24 mmol/l; Креатинин (CREA) - серум: 71.0 µmol/l; Глюкозна киселина (UR AC) - серум: 367.0 µmol/l; С-реактивен протеин (CRP): 0.3 mg/l; AsAT (AST): 15.2 U/l; АлАТ (ALT): 11.6 U/l; Калций-общ (Ca) - серум: 2.41 mmol/l; Ионизиран Ca (ISE.Ca): 1.3 mmol/l; Фосфор - серум (PHOS): 1.02 mmol/l;
- **13.08.2020 г.:** Урина/Специфично тегло: 1.020; Урина/pH: 7.0; Белтък - качествено и полуколичествено: (-) отр.; Глюкоза - качествено и полуколичествено: (-) отр.; Уробилиноген - качествено и полуколичествено: неувеличен; Билирубин - качествено и полуколичествено: (-) отр.; Elys - седимент: зрит. поле; Lks - седимент: един. зрит. поле; Епителни клетки - седимент: зрит. поле; Други - седимент: урати;
- **14.08.2020 г.:** Дифузионни капацитети: ; Функционално изследване на дишането (ФИД): ;
- **17.08.2020 г.:** Микробиологично изследване на гърлен секрет - културелно изс: Патогенни микроорганизми отрицателни. ;
- **18.08.2020 г.:** Ревматоиден фактор (RF) ( IgM )- ELISA: 2.2 IU/ml;

Page • 38

- В клиника по детска ревматология на УСБАЛДБ"Проф.Ив.Митев" изказано съмнение за МПЗ
- Галактозо 6 фосфатаза- 1.62nmol/17h/mg(31-122)
- **ДНК анализ- с.329С>Т/с.860С>Т две патологични мутации**
- Започнато ЕЗЛ **м.юли 2018 год.с 32 фл.Vimizim**
- ГАГ в урина- 10.34 mg/mmolCr(0.9-6.7) преди започване на лечението, 2.6 mg/mmolCr след 8 инфузии
- Кардиологичен статус- лекостепенен пролапс на митрална клапа, хемодинамично незначима митрална инсуфициенция
- Офталмологичен статус-б.о.
- Нормален слух
- 6 минутен тест- 470 м
- Нормално психическо развитие
- Серioзна алергична реакция по време на петата инфузия

Page • 35

## Обсъждане:

- Касае се за пациент с Мукополизахаридоза тип IV А с водещо ангажиране на тазобедрени и коленни стави. Постъпи в клиниката с активиран болкови синдром, който се овладя с приложените НСПВС.
- Да продължи ензимозаместващото лечение с Вимизин и да се проследява редовно от ревматолог и ортопед.

Page • 39

## От анамнезата

- Постъпва за пореден път в клиниката за проследяване и терапевтично повлияване. С настоящи оплаквания от засилени болки в двете тазобедрени и двете коленни стави, целодневна скованост, затруднена походка с нужда от използване на помощни средства. Влошен функционален капацитет, самообслужаване, наличие и на нощни болки, затрудняващи съня.
- Дебют на оплакванията на 10-годишна възраст с болки и слабост в краката, преглеждан и изследван от множество специалисти, като през 2000г. след генетичен анализ окончателно е поставена диагноза Мукополизахаридоза тип IV А. От проведените ЯМР на двете ТБ стави с данни за тежкостепенна увреда на двете ТБ стави с изразена деформация ("лизирание на главите") и Аvascularна некроза, клиновидно снижение на Th12, Spina bifida на L5.
- От 2018г започнато ензимозаместващо лечение с Елосулфаза алфа (Вимизин) 36 флакона/седмично.
- Отрича фамилност, вредни навици и рискови фактори. Няма установени алергии към медикаменти

Page • 36

- Момче на 6 год.от първа нормални бременност и раждане
- Т 4700g р 56cm
- От 3 год.възраст изкривяване на долните крайници

- **На 4год.6 мес. консултация с детски ендокринолог поради изоставане в растежа**
- **От рентгенолога изказано съмнение за МПЗ**
- **ГАГ в урина- 21.41mg/mmolCr, 46.0 mg/mmolCr(2.8-12.6)**
- Повишена екскреция на кератан сулфат в урина
- Галактозо 6 фосфатаза- 0.02 nmol/17h/mg (14.4-112)
- ДНК анализ- p(Cys507Arg);(Cys507Arg) missence мутация




Page • 40

- Тегло- в норма за възрастта, ръст 101см(SDS= -3.19)
- Къса шия
- Конвергентен страбизъм
- Увеличен предно-заден диаметър на гръдния кош
- Корем на нивото на гр.кош, слезка-3.0 см под ребрената дъга
- Относително големи длани и стъпала
- Латерална девиация на гривнените стави
- Валгусна деформация на коленните стави
- Нормално психическо развитие
- Нормален аускултаторен и ехографски кардиологичен статус
- Нормални биохимични показатели
- Започнато ЕЗЛ м.юли 2018 год.с 8 фл.Vimizim, понася добре инфузиите

Page • 41

## БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



Page • 43

### ЕЗТ, трансплантация на стволови клетки и генна терапия при МПЗ IVA

Лечение	Предимства	Недостатъци
Ензимозаместваща терапия	Добра поносимост При деца и възрастни Без специална апаратура	Много скъпа Ежеседмични инфузии Къс полуживот на ензима
Трансплантация ограничени доказателства, не се препоръчват от указанията	По-ниска цена Еднократна процедура Стабилна ензимна активност Ефект върху костите	Риск от смъртност Възрастово ограничение Специално оборудване Наличие на донор
Геннотерапия Няма налична търговска генна терапия (експериментална)	Еднократна процедура Стабилна ензимна активност По-евтина от ЕЗТ Без възрастово ограничение Не изисква донор	Подходящ вектор Неуточен път на внасяне Имуна реакция Краткосрочни наблюдения

На този етап- ЕЗТ, симптоматично, рехабилитационно

Page • 42

# НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ: ВСЕ ПОВЕЧЕ ГЕНОТИПОВЕ, ВСЕ ПОВЕЧЕ ТИПОВЕ ТЕРАПИЯ

Мария Стаевска

### Наследствен ангиоедем (НАЕ)

Do These Swollen Lips May Be Inherited?

автосомно доминантно унаследяване

25% de-novo мутация

### Определение

Ангиоедемът е хетерогенна съвкупност от различни състояния, водещи до локализиран пароксизмален хиперпермеабилитет и прояви на оток на дълбоките слоеве на кожата и/или субмукозата.

Промяна на ангиоедем

### Брадикинин-медиран ангиоедем

C1-INH е основният инхибитор на компонентите на контактната система като се смята, че слабият контрол върху активирането на тази система води до образуване на вазоактивен брадикинин.

Алтернативно редактиране, 2018

### Симптоми на НАЕ с дефицит на C1-инхибитора

Отокът винаги е обратим!

Снимки: Facebook, предоставени със съгласието на пациенто

### C1-INH: характеристики на SERPIN (серин протеазен инхибитор)

Нормален C1-инх

Дефицит на C1-инх

### Наследствен ангиоедем (НАЕ)

**C1-инх** (количество и функция) и **C4** помагат за поставяне на диагнозата

Коленик, Савва, JIMD 2019;14(1):105, 2019

### Симптоми на НАЕ с дефицит на C1-инхибитора

Рецидивиращ, самоограничаващ се оток на подкожието и лигавиците :

- Крайници
- Лице
- Език
- Гениталии
- ГИТ
- ГДП

Снимки: google

Алгоритъм за диагностициране и поведение при пациенти с прояви на ангиоедем

Характеристики АЕ	Хистаминергичен		Брадиказин-медиран	
	Придобит	Наследствен	Придобит	Наследствен
Скорост на началото	Минути	Часове	Часове	Часове
Асоциация с уртикария	Често	Не	Не	Не
Време до спонтанно преминаване	Минути до часове	Дни	Дни	Дни
Възраст на появата	Всичка	След 4-та декада; След 6-та декада за ACEI-AAE	След 4-та декада; След 6-та декада за ACEI-AAE	1-2 декада от живота
Предимствена локализация	Лице (спезачи, устни); Понякога длани и ходила (при ДТУ)	Устни, език, устна, дихателни пътища	Лице, периферни оточи, горивна ерием; дихателни пътища	Лице, периферни оточи, горивна ерием; дихателни пътища
Тригери, влошаващи фактори	Известни алергени или без ясен провокиращ фактор	Лекарства	Лекарства	Травма, инфекция, трес, хормонални колебания
Фамилна анамнеза	Не	Не	Не	Да
Индукции / ексцериращи лекарства	НСПВС	ACEI, ARB, сплитини, саубурити	C1-INH*, каббанг*, вилекапис воф*	ACEI, естрогени
Лекарства на избор	Антихистамини, кортикостероиди, адреналин	C1-INH*, каббанг*, вилекапис воф*	C1-INH, каббанг	C1-INH, каббанг

Визуализация 2018, Демонстрационна група

Ретроспективна група: демографски характеристики

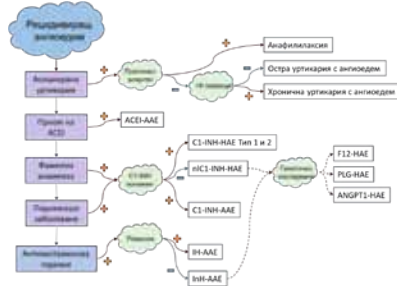
Пациентска група  
Период 1972-2012

Период 1972-2012	Общо	Брой	%
Пациенти с АЕ	Общо	202	100%
	Тип 1	171	85%
	Тип 2	28	13%
	Неяснени	5	2%
Фамилни с АЕ	Общо	41	100%
	Тип 1	28	68%
	Тип 2	12	29%
	Неяснени	1	2%
Пол	Жени	91	45%
	Мъже	111	55%

Период 1972-2012	Брой	%
Фамилна анамнеза		
Положителна	174	86%
Отрицателна	20	10%
Неяснена	8	4%
Възраст на проява		
Средна (обхват)	14.64	(1-54)
Забавяне на диагнозата		
Средна (обхват)	10.21	(0-44)
Проследяване след 2012		
Проследяват се	46	23%
Загубили	56	27%
Загубени от проследяване	100	50%

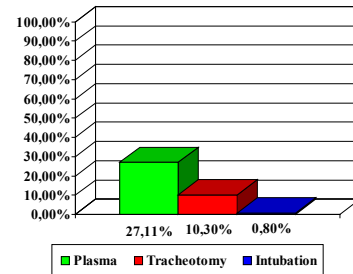
Визуализация 2018, Демонстрационна група

Алгоритъм за диагностициране и поведение при пациенти с прояви на ангиоедем



Визуализация 2018, Демонстрационна група

Лечение на пристъпите преди 2013 г.



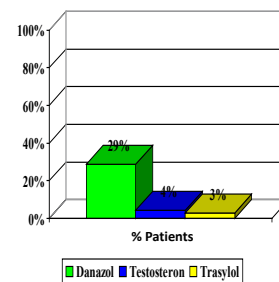
Началото...



Проф. Божко Божков  
(1930 - 2014)

Първият пациент е диагностициран в Клиниката по алергология на Александровска болница от проф. Божко Божков през 1972 г. Изследването на C1-INH е направено във Великобритания от Prof. Sir Peter Lachmann.

Дългосрочна профилактика преди 2013 г.



Изследване на пациентите с редки форми на ангиоедем

Ретроспективно-проспективно кохортно проучване на българската популация пациенти с редки форми на ангиоедем, диагностицирани и лекувани в Клиниката по алергология на УМБАЛ "Александровска".



Наследственост	C1-INH дефицит	C1-INH нормален
	Наследствен	C1-INH-AAE
Придобит	C1-INH-AAE	INH-AAE

Наследственост на HAE

Визуализация 2018, Демонстрационна група

Около 2000 г. Danazol изчезва от българския пазар...

Stanazolol: единственият избор...



Интернет фитнес сайтове...





Генетичното изследване при пациентите с ангиоедем

Идентификационен номер	Възраст	Пол	Семейна анамнеза	Симптоми	Лабораторни изследвания	Генетични изследвания	Клинични особености
001	23	М	Не	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
002	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
003	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
004	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
005	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
006	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
007	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
008	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
009	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
010	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
011	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
012	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
013	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
014	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
015	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
016	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
017	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
018	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
019	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
020	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
021	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
022	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
023	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
024	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
025	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
026	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
027	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
028	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
029	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
030	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
031	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
032	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
033	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
034	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
035	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
036	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
037	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
038	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
039	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
040	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
041	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
042	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
043	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
044	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
045	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
046	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
047	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
048	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
049	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза
050	23	М	Да	Уртикария	С-инхибитор	C1-INH	Семейна анамнеза

изображение 2016, Дигитализирано изображение

Поведение при симптоми на НАЕ

- В случай на остра атака на ангиоедем или коремна криза да се приложи:

C1-инхибиторен концентрат:

- Рекомбинантен човешки C1-инхибитор, Ruconest, Pharming, 50 U/kg (>12 г/възраст; за пациенти над 84 кг - 2 флакона интравенозно); при нужда да се приложи допълнително още 1 флакон.

или

- Добит от човешка плазма C1-инхибитор, Berinerit, CSL Behring, 20 U/kg; при нужда да се приложи допълнително още 1 флакон.

или

Брадикинин-рецепторен антагонист:

- Антагонист на B2 рецептора, icatibant, Firazyr, Shire/Takeda, 30 mg/с.к (>2 г/възраст)

ГАЙДЛАЙНИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАЕ

- ...пациентите трябва да имат НАЕ-специфично лечение на разположение в дома си и следва да са обучени за самоприложение
- ...всички пристъпи, независимо от локализацията, са показани за лечение в момента, когато са разпознати от пациента като пристъп на НАЕ
- ...лечение при нужда в случай на пристъп на НАЕ е най-важната цел при всички пациенти, тъй като може да намали смъртността и времето на страдание в резултат на НАЕ
- ...краткосрочна профилактика е показана при пациенти, на които предстои очакван влошаващ НАЕ фактор
- ...дългосрочна профилактика е подход при пациентите, при които терапията при нужда е недостатъчна, за да намали страданието, свързано със симптоми на болестта



Cicardi et al. Allergy 2012

Поведение при симптоми на НАЕ

- В случай на липса на специфично лечение за НАЕ: да се приложи прясно замразена плазма

- В случай на ларингеален оток трябва да има непосредствена готовност за коникотомия, спешна трахеотомия или интубация!

- При трудност за разграничаване на коремна криза от ОХК: на първо място да се приложи лечение, специфично за НАЕ

**Приложението на кортикостероиди и антихистамини НЯМА ЕФЕКТ!**

НАЕ има непредвидим ход

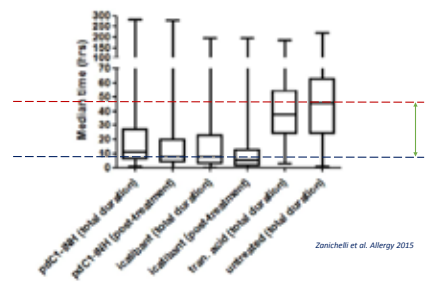


• В случай на остри симптоми на оток трябва възможно най-рано да се приложи НАЕ-специфична терапия!

Лечение при нужда	Дозировка
pdC1-INH / и.в	20 U/kg / и.в
rhC1-INH / и.в	50 U/kg / и.в
icatibant / с.к	30 mg (10 mg/mL) / с.к
ecallantide* / с.к	30 mg (10 mg/mL) в 3 отделни приложения/ с.к
Краткосрочна профилактика	Дозировка
C1-INH / и.в	Дозирани както при нужда/ и.в
Androgens / п.о	200-600 mg за 3-5 дни/ п.о
Дългосрочна профилактика	Дозировка
Androgens / п.о	Най-ниска ефективна доза (до 200 mg/ден)
C1-INH / и.в	500 – 2000 U/всеки 2-4 ден/ и.в
C1-INH / с.к	40-60 U/kg / 2x седмично/ с.к
lanadelumab /с.к	300 mg/2ml / всеки 2-4 седмици/ с.к



Продължение на пристъпите на НАЕ: със и без лечение



Zanichelli et al. Allergy 2015



# АНГИОНЕВРОТИЧНИЯТ ОТОК ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА КЛИНИЦИСТА

Светлан Дерменджиев

## Състояния в алергологията с повишен риск от фатален изход

- Тежък астматичен пристъп (астматичен статус)
- Анафилактичен шок
- Инсект – алергия
- Синдром на Lyell и на Stevens – Johnson
- Наследствен ангиоедем

## Съвременни класификации на ангиоедема - 3

NEDELEA I, DELEANU D, Isolated angioedema: An overview of clinical features and etiology (Review) EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 17: 1068-1072, 2019

Table 3: Types of angioedema

Type	Pathophysiology	Affected population	Prevalence
<b>Medication-mediated angioedema (non-hemolytic)</b>			
Type I HAE	C1-INH deficiency caused by mutation in SERPINC1 gene	All	~1/5000
Type II HAE	Functional C1-INH deficiency caused by SERPINC1 gene mutation	All	~1/200000
Type III HAE	C1-inhibitor, active site of the primary esterase inhibitor is defective	Primarily women	Unknown
Acquired C1-INH deficiency	Deficiency of C1-INH by consumption or blocking by autoantibodies against C1-INH	Older patients, frequently linked to underlying disease (autoimmune, lymphoproliferative disorder)	~1/200000
ACEI-related angioedema	Inhibition of bradykinin degradation	All, with an increased prevalence in African Americans	~1/200
Non-hemolytic idiopathic	Unknown	Unknown	Unknown
<b>Medication-mediated angioedema (hemolytic)</b>			
Angioedema accompanied by acute tubular necrosis	Release of bradykinin	All	~20% of population
Angioedema in the context of angioedema	Release of bradykinin	All	~0.5-1% of population
Angioedema accompanied	Release of bradykinin	All, more common in	CV effects ~1%

## Определение

- Ангиоедемът може да бъде определен като внезапно и силно изразен оток на дълбокото дерма и подкожната тъкан или лигавиците, с болезнено усещане, слабо изразен сърбеж и по-бавна еволюция, отколкото при уртикарията - до 72 часа.
- Такава е дефиницията на Световната алергологична организация (WAO - World Allergy Organization) през 2012, ратифицирана от имащите право на глас членове - Асоциации и Организации по Алергология и Имунология от 54 страни, вкл и България (от общо 84 членувачи организации).

Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I, Baiardini I, Bernstein J, et al. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. World Allergy Organization Journal volume 5, p125-147(2012)

## Съвременни класификации на ангиоедема - 1

(Модификация по Maurer и савт.)

ИМПЕДИМЕНТ	Индуктори от медиатори на мастоцити	Медиран от IgE	Ангиоедем с хемолитична уртикария
	Неизвестна причина	Не се медира от IgE	Ангиоедем с уртикария
НАСЛЕДСТВЕН	Неизвестна причина	Повишаване от ангиостатини	Идиопатичен хемолитично-уртикаричен HAE-HAE
		Нискованване от ангиостатини	Идиопатичен нехемолитично-уртикаричен HAE-HAE
	Лечение с HAE	Няма други причини за ангиоедем	Свързан с HAE HAE-HAE
	Дефицит/дисфункция на C1-INH	Придобит дефицит на C1-INH след 40 години	C1-INH-HAE
		Наследствен дефицит на C1-INH	C1-INH-HAE / HAE-1
		Дисфункция на C1-INH	C1-INH-HAE / HAE-2
Мутации на FXII		HAE-FXII	
Нормален C1-INH	Мутации на ANGPT1	HAE-ANGPT1	
	Мутации на PLG	HAE-PLG	
	Неизвестна причина	HAE-III	

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy. 2018.

Съращения: C1-INH - инхибитор на C1-естераза; HAE: инхибитори на ангиотензин конвертиращия еним; HAE: наследствен ангиоедем; HAE: придобит ангиоедем; HAE: идиопатичен хемолитично-уртикаричен придобит ангиоедем; HAE: идиопатичен нехемолитично-уртикаричен придобит ангиоедем свързан с HAE; C1-INH-HAE: придобит дефицит на C1-INH; C1-INH-HAE: дефицит на C1-INH; HAE-FXII: наследствен ангиоедем с неизвестен произход; ANGPT1: ангиотензин 1; PLG: плазминоген.



Ангиоедемът е преходен оток на кожата или субкужната тъкан вследствие повишена съдова пропускливост на малките кръвоносни съдове. Подлежащата кожа може да е нормална или леко еритематозна.[1]



Ангиоедемът и хроничната уртикария обикновено се срещат заедно, но могат да възникнат и по отделно. Ангиоедемът е резултат от локално увеличение на съдовата пропускливост, често забележима в лицето, орофаринкса, гениталии и по-рядко в стомашно-чревния тракт. Тези отоци могат да бъдат болезнени, а не сърбящи. Заболяването включва субмукозата, по-дълбоката ретикуларна дерма и подкожните тъкани.[2]

1. Kaplan A. Angioedema. WAO - World Allergy Organization, updated July 2019
2. Powell R, Leach S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clinical & Experimental Allergy, 2015, 45, 547-565

## Съвременни класификации на ангиоедема - 2

Source	Disorder	Pathogenesis	Prevalence	Features
Hereditary	Acquired	IgE-mediated	Common	Urticaria; angioedema; response to allergen (food, insect, drug, etc.); malabsorption (acute food intolerance)
Hereditary	Acquired	IgE-mediated	Common	Preceded by exposure to allergen; persistence of symptoms; response to allergen or H2-antagonists and antihistaminics; acute food intolerance
Hereditary	Acquired	Accumulation of bradykinin due to overproduction or impaired breakdown	Common	ACEI or ACE2 therapy; higher incidence in African Americans; acute or delayed onset of symptoms
HAE	Type I (familial)	Mutant C1-INH gene (SERPINC1)	Rare	Chronic/recurrent; idiopathic onset; recurrent edema; urticaria; angioedema; response to H2-antagonists and antihistaminics; acute food intolerance
HAE	Type II (familial)	Normal C1-INH gene (SERPINC1)	Rare	Chronic/recurrent; idiopathic onset; recurrent edema; urticaria; angioedema; response to H2-antagonists and antihistaminics
HAE	Type III (familial)	Mutation in gene encoding C1-INH	Rare	Autosomal dominant inheritance with low penetrance; usually affects women (androgen effect); symptoms later in life; long and longer-lasting
Hereditary	Acquired	Consumption of C1-INH by immune response	Rare	Age >40 years; angioedema without urticaria; response to H2-antagonists and antihistaminics
Hereditary	Acquired	Anti-C1-INH autoantibodies	Rare	Age >40 years; angioedema without urticaria; response to H2-antagonists and antihistaminics
Hereditary	Acquired	Urticaria caused by bradykinin	Rare	>2 angioedema attacks in 1 year; urticaria; response to H2-antagonists and antihistaminics
Hereditary	Acquired	Urticaria caused by bradykinin	Rare	Delayed onset; urticaria and IgE-mediated angioedema; response to H2-antagonists and antihistaminics

Misra L, Khurmi N, Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the peroperative physician. Indian J Anaesth. 2016 Aug; 60(8): 534-541.

- Ангиоедемът се дефинира като съдова реакция на субепидермалната тъкан с локализирана повишена пропускливост на кръвоносните съдове, която води до оток на тъканите.
- Ангиоедем може да бъде медиран от брадикинин и / или мастоцитни медиатори, включително хистамин
- Брадикинин-медирият ангиоедем може да възникне или наследствено или придобито, поради дефицит / дефект на C1 инхибитор (C1-INH) или други механизми.

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. World Allergy Organization Journal (2018) 11:5



### НСПВС и медикаментозно индуцирания ангиоедем

- Нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС) - индуцирани уртикариални и ангиоедемни реакции са сред най-често срещаните реакции на свръхчувствителност към лекарството в клиничната практика.
- Kowalski и сътр. 2015, различават три основни клинични фенотипа на остри кожни реакции, причинени от НСПВС, проявяващи се с ангиоедем, уртикария или и двете:
  - кожни заболявания, обострени от НСПВС,
  - НСПВС медикаментозно индуцирани уртикария **или** ангиоедем
  - НСПВС медикаментозно индуцирани уртикария **и** ангиоедем (NUIA)

Kowalski M, Woessner K, Sarak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 136, Issue 2, August 2015, Pages 245-251

### Патогенеза-1

- Медиаторите, които индуцират ендотелната пропускливост на клетките и механизмите им за освобождаване са ключови елементи в диагностиката и лечението на първичен ангиоедем
- Повишения пермеабилитет на съдовете и формирането на отока зависи от целостта на ендотела и експресията на трансмембранныя адхезивен протеин VE - кадхерин по клетъчната повърхност

Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221

### Форми

#### Наследствен АЕ (НАЕ)

- Фенотипен израз на предаван по наследство дефицит на плазмения C1-естеразен инхибитор
- Пристъпите могат да бъдат предизвикани от емоционален стрес, алкохол, хормонални промени или травми (като дентална хирургия)

#### Придобит ангиоедем (ААЕ)

- В по-редки случаи ниските нива на C1-инхибитор се срещат във връзка с някои случаи на лимфом, злокачествени заболявания и при автоимунни заболявания като системен лупус еритематозус (SLE)

ASCIA 2019, www.allergy.org.au

### Патогенеза-2

- Ключова роля играят хистамин и брадикинин – като основни медиатора на ангиоедем и най-вече упражняват пермеабилитизиращия си ефект чрез фосфорилиране на VE-кадхерин
- Откриване на разтворим VE-кадхерин в серума на пациенти с форма на първичен ангиоедем по време на пристъп е доказателство в подкрепа на този механизъм

Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221

### Инфекциите като отключващ фактор

- Когато не се открива очевидна причина за ангиоедем, проверката за наличие на фокус (инфекциозно огнище) не винаги дава резултат.
- Установено е обаче, че лечение на съпътстващи инфекция (зъбен гранулом, синусит, *Helicobacter pylori*, инфекция на пикочните пътища, значително подобрява ангиоедема.

Lorenzo C, Zingale, Beltrami L, Cicardi M et al, Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*. 2006 Oct 24; 175(9): 1065-1070.

### Патогенеза-3

- Фосфорилирането на VE-кадхерин от тирозин е главния механизъм, участващ в отслабването на клетъчната бариера на ендотела
- Процесът изисква генериране азотен оксид (NO)
- Различни трансмембранны рецептори засилват синтеза на (NO)
- Основните фактори, които играят роля за увеличаване на съдовата пропускливост са кръвотока и ендотелната бариера

Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(4): 212-221

10 годишно проучване на 929 пациента показва следните резултати, относно причините за ангиоедем

Класификация на ангиоедем без уртикария, в зависимост на базата на етиопатогенетични и клинични характеристики n=774*			
		Брой пациенти	%
* 133 са отпаднали и не се могли да бъдат проследени (16.4%)			
Свързани със специфичен фактор	Хранителни продукти, лекарства, ухапване от насекоми, алергени от външната среда или други физиологични стимули	124	16
Автоимунни заболявания/инфекции		55	7
Лечение с АСЕ инхибитори		85	11
C1 инхибиторен дефицит	Наследствен – 183 пациента Ненаследствен – 14 пациента	197	25
Неустановена етиология – идиопатичен ангиоедем	Хистаминергичен – 254 пациента Нехистаминергичен – 40 пациента	294	38
Периферни/генерализирани отоци		21	3

Lorenzo C, Zingale, Beltrami L, Cicardi M et al, Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*. 2006 Oct 24; 175(9): 1065-1070.

### Фактори с отношение към клиничната изява

- Скорешни проучвания разкриват, че при хистамин-индуцираните форми, повишената пропускливост на съдовете е резултат от увеличаване на кръвотока, индуциран от NO
- В резултат на това, зачервяването и болката са по-изразени клинични симптоми при хистамин-индуцираните уртикария и ангиоедем

\*Curry FR, Adamson RH. Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. *Cardiovasc Res*. 2010;87:218-29.  
\*\*Duran WN, Breslin JW, Sanchez FA. The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2010;87:254-61.

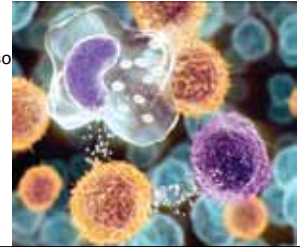
## НАЕ

Наследственият ангиоедем(НАЕ) е описан от Dinkelacker/1882/ и W. Osler/1888/ като особена форма на отока на Quincke.

В България първите болни са открити през 1972г. и съобщени през 1975г. от Кирчев, Божков и Владимиров.

### Патогенеза

- C1 INH е протеазен инхибитор, блокиращ действието на различни проинфламаторни субстанции. Освен това той регулира ензимите на комплемента, фибринолитичната и кининова системи.
- Поради количествен дефицит или функционална недостатъчност на C1 INH се генерират големи количества брадикинини, които стимулират възпалителните процеси и дифузията на течност от интравасалното към интерстициалното пространство
- Дефицитът му води и до неконтролируемо активиране на комплементната каскада с поява на отоци.



### Характеристика на НАЕ

- Автозомно – доминантно заболяване
- Проявява се с преходни, рецидивирани, несърбящи отоци с различна локализация (кожа, лице, ларинкс, гениталии, корем)
- Отокът може да засегне храносмилателния тракт и други органи
- При стомашно-чревна локализация симптоматиката включва болка, спазми, гадене, диария

### Патогенеза

- C1 INH – плазмен гликопротеин с 40% въглехидратна част. Плазмената му концентрация варира около 240 мг/л. Съдържа се още в плацентата, хепатоцитите, моноцитите и тромбоцитите.
- C1 INH принадлежи към групата на серин протеазните инхибитори(серпини). Към тази група принадлежат и антиромбин III, алфа 2 антиплазмин, алфа 1 антитрипсин.
- Във физиологични условия C1 INH блокира класическия път на активиране на системата на комплемента като инхибира ензимно активните компоненти C1s и C1r. Активните ензимни форми образуват комплекс с инхибитора в съотношение 1:1.
- C1 INH е най – важният инхибитор на контактната активация на коагулацията, посредством инхибиращ фактор XIIa и неговите фрагменти. Освен това служи като основен инхибитор на плазмения каликреин.

### Етиология

- Резултат от мутация на *SERPING1* ген, локализиран в хромозома 11, който е отговорен за синтезата на C1 инхибиторен протеин (C1 INH).
- Тип мутации:
  - I. Намалени серумни нива на C1 INH (тип I)
  - II. Нарушена функция на C1 INH (тип II)
- Възможна е и мутация на F12 гена, който кодира един от факторите на кръвосъсирването – ф.XII. Този тип НАЕ – III тип, се характеризира с намалена плазмена концентрация на ф.XII.



### Патогенеза

Нормално активирането на комплемента става по класическия път от реакция антиген – антияло, като C1r и C1s се свързват с C1q и се получава активираният C1 – компонент на комплемента. Спонтанно, обаче, активиране на комплемента не настъпва при нормална концентрация на функционално активен C1 – инхибитор.

### Етиология

Тип 3 от скоро се определя като естроген – зависима наследствена форма на ангиоедем появяваща се предимно при жени с нормални нива на функционален C1 INH

### Патогенеза

При НАЕ активирането на първата компонента на комплемента (C1) настъпва също по класическия път за активиране, но не от реакция антиген – антияло, а спонтанно от дефицита на естествения инхибитор на C1r и C1s – C1 инхибитора.

## Патогенеза

Освободените биологично активни продукти от активирането на протеолитичните системи (C2-кининови фрагменти, анафилатоксини I и II, кинини, плазмин, активиран фактор на Хагеман и др.) предизвикват съдовия оток.

## Клинична картина-3

Има три предилекционни места за поява на отоците:

- 1. Подкожие** – лице, горни, долни крайници, гениталии, седалище.
- 2. Коремни органи** – стомах, черва, пикочен мехур, бъбреци – манифестира се с колики, диария, повръщане и имитира спешно хирургично състояние.
- 3. Горни дихателни пътища и език** – може да доведе до обструкция на респираторния тракт

Обикновено отокът обхваща само една от горепосочените области, но едновременно обхващане на подкожие, висцерални органи и ларинкс не е изключено.



## Епидемиология

- Честота – 1 на 50 000 до 1 на 100 000.
- Тип I е най – чест. Среща се при 85% от случаите. Тип II се среща при 15% от случаите. Тип III е много рядък, по – често срещан при жени.
- Не се наблюдават различия в засягането според пол и етническа принадлежност.
- Възрастови различия – при около ½ от пациентите НАЕ стартира през първото десетилетие от живота, а при 1/3 през втората декада. 5% са възрастните асимптомни пациенти.

Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* Jul 2006;81(7):958-72.

## Клинична картина-4

- Първите епизоди се проявяват обикновено в първите 20 години от живота
- Отокът се появява на едно място и прогресира
- Отокът е плътен, повече болезнен отколкото сърбящ
- Не се съпровожда от уртикариален обрив
- Може да засегне храносмилателния тракт и тогава на преден план в клиниката изпъква гастроинтестинална симптоматика с болка, гадене, повръщане, илеус
- Когато обхване горните дихателни пътища може да предизвика фатален изход.
- Веднъж започнал, едемът прогресира докато се изчерпят количествата комплемент в кръвообръщението.

## Клинична картина-1

- Епизодите обикновено се появяват за пръв път в детска възраст и стават по – тежки през юношеската възраст.
- В детството епизодите са леки, редки и обикновено се манифестират с отоци в коремната област.
- Епизодите често се предшества от продроми – мравучкане в областта с развиващ се оток, безпокойство, промени в настроението, сензорни нарушения, умора. Тези симптоми могат да възникнат няколко часа преди настъпването на пристъпа.

## Клинична картина-5

- В период от 12 – 24 часа от началото на епизода, отокът се влошава като може да се разпространи и към области, различни от началната.
- Обикновено отминава до 72 часа, но може да персистира до 5 дни.



## Клинична картина-2

- Травмата може да предизвика епизоди от НАЕ, като най – често тя е от типа на компресия, отколкото на динамичен удар.
- Пусковите фактори включват инфекция, от леки и повърхностни до по-тежки наранявания, операции или стрес.
- Епизодите могат да се появяват от веднъж седмично, до веднъж на няколко години.

## Клинична картина-6

- Кожен оток под формата на “шупли” по лицето, крайниците и гениталиите е най – честият докладван симптом. Много често може да се предхожда от еритемен несърбящ и ненадигнат обрив – erythema marginatum.
- Често при засягане на ГИТ се наблюдават повръщане, диария или обстипация, болка в коремната област.





### Клинична картина-7

- Ларингеалният оток е най – опасната локализация поради непосредствената заплаха от обструкция на дихателните пътища. Много често се появява при стоматологични процедури с апликация на анестетик във венците, но може да възникне и спонтанно.
- Ларингеалният оток се развива бързо и е трудно да бъде визуализиран. Като индиректни признаци се приемат промяната в гласа и диспнеята.

### Диференциална диагноза

Критерии, особености, признаци	Ангионевротичен оток	
	Наследствен	Алергичен
Начало на заболяването	В детска възраст	При възрастни
Наследственост	Автомомно – доминантен тип	При 30 – 40% по възходяща или низходяща линия
Провокиращи фактори	Микротравма,рана, операция, стрес	Алергени
Време за развитие на отока	Няколко часа, изчезва до 24 – 72 часа	Няколко минути до няколко часа, изчезва след 24 часа
Уртикария	Няма	Често е налице
Локализация	Горни дихателни пътища	25% от случаите – оток на ларинкса
Вид на отока	Блед,плътен, ограничен,несърбящ	Блед до бледорозов, сърбящ, различна консистенция

### Клинична картина-8

- Възможни са и необичайни локализации – скротален оток, лабиален оток, оток на мукозата на пикочния мехур и уретрата,което води до ретенция на урината, парене, болки и дори до анурия.
- Други наблюдавани симптоми:
  - главоболие
  - зрителни нарушения (диплопия,замъглено виждане)
  - атаксия
  - мускулни болки

### Диференциална диагноза

Критерии, особености, признаци	Ангионевротичен оток	
	Наследствен	Алергичен
Протичане	Ремисии дори в продължение на години, чести пристъпи през неравни периоди	Обостряне при контакт с алерген
Повлияване от антихистаминови препарати	Не се повлияват	Повлияват се
Прогноза	Неблагоприятна	Благоприятна
Стойности на C1 INH	Ниски, нормални, повишени	Нормални
Стойности на C4, C2	Ниски	Нормални

### Клинична картина-9

Пристъпите от НАЕ са непредсказуеми, и ако засегнат горните дихателни пътища могат да бъдат летални

Особено опасни са отоците на глотиса, които могат да доведат до механична асфиксия с летален изход(при 30-40% от болните с НАЕ)

Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773.

### Диференциална диагноза на ангионевротичния оток според лабораторните показатели

Компоненти на комплекта	Стойности на компонентите на комплекта при различните форми на ангионевротичен оток		
	Истински	Псевдоедем	Придобит
C1 INH	< 30% от нормата, нормална активност	Нормални или леко завишени, нарушена активност	<30% от нормата, нормална активност
C4 – C2	Ниски	Ниски	Ниски
C3	Нормални	Нормални	Нормални
C1	Нормални	Нормални	Ниски

### Критерии за диагноза

- Фамилна анамнеза
- Клинични прояви
- Имунологични изследвания
- Важен ключ към диагнозата е липсата на отговор при лечение с антихистамини и кортикостероиди

### Принципи на лечение и профилактика

- Не се прилагат епинефрин, антихистамини и кортикостероиди.
- Необходимо е избягването на факторите отключващи пристъпите на НАЕ:
  - Травми
  - Стоматологични манипулации
  - Хирургични интервенции
  - Вирусни инфекции
  - Психо – емоционалният фактор може да утежни клиничната картина.

## Терапевтичен алгоритъм-1

- 1) Овладяване на острите пристъпи
- 2) Дългосрочна профилактика за предотвратяване на нови пристъпи
- 3) Предотвратяване на пристъпи при повишен риск.



## Специфично лечение



- Концентратите от C1 естеразни инхибитори намаляват продължителността на пристъпа и честотата на пристъпите.
- Ecallantide – селективен каликреинов инхибитор. Намалява катаболизма на C1 INH, като го прави по – ефективен.
- Icatibant – селективен брадикинин В2 рецепторен антагонист.

*Колкото по – рано по време на пристъпа приложим тези медикаменти, толкова по – бърз е техният ефект. Освен това периферният едем се повлиява по – бавно от тези лекарствени средства. Най – често ефектът настъпва в рамките на 1 час след приложение.*

## Терапевтичен алгоритъм-2

- Остър пристъп – концентрат от C1 INH от човешка плазма или свежа замразена плазма.
- Профилактика – атенюирани андрогени (даназол, станозолол) и антифибринолитици.
- Еднократна профилактика преди интервенции – свежа замразена плазма, антифибринолитици, атенюирани андрогени и концентрати от C1 INH.

## Купиране на пристъпите

- Блокадата на брадикининовите В2 рецептори, особено през първия час от започване на пристъпа значително намалява неговата продължителност.
- Ранното приложение на брадикининовите антагонисти води до блокиране на брадикининовата каскада и до по-бързо овладяване на пристъпите от НАЕ

Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*. 2013;8(2):e53773.

## Контингенти подлежащи на профилактична терапия с андрогени или C1 INH-1

- Пациенти с повече от един пристъп на месец
- Бърза прогресия на пристъпите
- Ограничен достъп до медицинска помощ
- Пациенти с предходен ларингеален оток

Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2009;102(5):366-72.

## Изводи

1. Технологичният напредък в медицината през изминалите 10 години увеличи възможностите за лабораторна диагностика на ангионевротичния оток, вкл. и на наследствения ангиоедем.
2. Въвеждането на нови и съвременни имуногенетични, имуноензимни и биохимични лабораторни методи и изследвания подпомага отдиференцирането на разнообразните форми на болестта.
3. Независимо от динамично развиващите се лабораторни методи, ролята на параклиничните изследвания в диагностиката на ангиоедемите остава информативна и подпомагаща диагностичния процес.

## Контингенти подлежащи на профилактична терапия с андрогени или C1 INH-2

- Пациенти с повече от 10 дни на година прекарани извън работното място или училище по повод пристъпи от НАЕ
- Пациенти с повече от 3 спешни посещения на болнично заведение за година
- Пациенти с понесена интубация
- Пациенти с предходен престой в отделение за интензивно лечение
- Пациенти със значително влошено качество на живот

Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2009;102(5):366-72.

## Изводи

4. Мястото и ролята на клинициста остава водеща, особено при определяне диагностично-терапевтичния алгоритъм на пациенти с редки форми на заболяването, какъвто се явява наследственият ангиоедем.
5. Липсата на предварителна информация и експресен специфичен лабораторен тест в условията на спешност, особено при локализация на отока в зони с висок риск от фатален изход, превръщат клиничния подход в безалтернативен.
6. Осъвременяването на познанията свързани с етиологията и патофизиологичните механизми на заболяването подпомагат клинициста при персонализирането на терапията и нейното адаптиране в съответствие с фенотипа и ендотипа на ангиоедема.

## РЕХАБИЛИТАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД МАЛИГНЕН МЕЗОТЕЛИОМ

Тройчо Троев, Вера Георгиева,  
Христина Миланова

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

Туморите на серозните обвивки на телесните кухини се обединяват с названието **мезотелиоми** и биват доброкачествени и злокачествени. Най-често произлизат от плеврата (80%), рядко от перитонеума и tunica vaginalis testis. От мезотелните обвивки могат да възникнат както епителни, така и мезенхимни тумори.

**Злокачественият мезотелиом на плеврата (ЗМП)** е относително рядко малигнено заболяване, развиващо се от мултипотентните мезотелилни клетки и характеризиращо се с със засягане на париетална и висцерална плевра. През 1767 г. Lieutand J. Пръв описва първично засягане на плеврата. По-късно през XX в. (1937 г.) Klempereger D. и Rabin C. дават първото подробно описание на ЗМП. През 1960 г. Wagner J. Описва 33 случая на ЗМП при работещи с азбест. 1965 г. Selikoff I. доказва, че контактът с азбест е основен рисков фактор за заболяването.

**Плевралният мезотелиом** е рядко заболяване, което се среща по-често при мъже на възраст около 60 години. Очаква се, че през следващите 30 години в Западна Европа от него ще са засегнати около 250 000 души. Заболяемостта в България е ниска, с 15 новооткрити случая на година. При над 80% от болните се установява експозиция на азбест, като времето от контакта с азбестови продукти до появата на заболяването понякога е 30 – 40 години. Приема се, че азбестовите фибри

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

могат да играят роля както на инициатор, така и на промотор в туморния процес. Продължителността на азбестовата експозиция може да бъде много кратка – документиран са случаи при само 1 до 3 месеца експозиция. Въпреки това мезотелиом се среща и при индивиди , при които липсва експозиция на азбест. В редки случаи като етиологични агенти са проучвани и влакната на други минерали (зеолит), радиацията, берилия и др. Случаите на мезотелиом са по-чести в популации, живеещи близо до естествен азбест – в централна Кападокия, Турция, мезотелиом е причина при 50% от смъртните случаи в три малки селца – Tuzkoу, Karain и Sarihidir.

Въпреки че съобщаваните нива на заболяемост нарастват през последните 20 години, мезотелиомът все още е относително рядко онкологично заболяване. Честотата варира от 1 на 1 000 000 (Мароко) до най-високите нива в Англия, Австралия и Белгия – 30 на 1 000 000 годишно. Най-общо честотата варира между 7 и 40 на 1 000 000 в индустриализираните държави, в зависимост от азбестовата експозиция на населението през последните десетилетия. Около 1/5 до 1/3 от случаите на мезотелиом са перитонеални – от 0,5 до 3,0 на 1 000 000 при мъжете и 0,2 до 2,0 на 1 000 000 годишно при жените.

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

могат да играят роля както на инициатор, така и на промотор в туморния процес. Продължителността на азбестовата експозиция може да бъде много кратка – документиран са случаи при само 1 до 3 месеца експозиция. Въпреки това мезотелиом се среща и при индивиди , при които липсва експозиция на азбест. В редки случаи като етиологични агенти са проучвани и влакната на други минерали (зеолит), радиацията, берилия и др. Случаите на мезотелиом са по-чести в популации, живеещи близо до естествен азбест – в централна Кападокия, Турция, мезотелиом е причина при 50% от смъртните случаи в три малки селца – Tuzkoу, Karain и Sarihidir.

Въпреки че съобщаваните нива на заболяемост нарастват през последните 20 години, мезотелиомът все още е относително рядко онкологично заболяване. Честотата варира от 1 на 1 000 000 (Мароко) до най-високите нива в Англия, Австралия и Белгия – 30 на 1 000 000 годишно. Най-общо честотата варира между 7 и 40 на 1 000 000 в индустриализираните държави, в зависимост от азбестовата експозиция на населението през последните десетилетия. Около 1/5 до 1/3 от случаите на мезотелиом са перитонеални – от 0,5 до 3,0 на 1 000 000 при мъжете и 0,2 до 2,0 на 1 000 000 годишно при жените.

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

могат да играят роля както на инициатор, така и на промотор в туморния процес. Продължителността на азбестовата експозиция може да бъде много кратка – документиран са случаи при само 1 до 3 месеца експозиция. Въпреки това мезотелиом се среща и при индивиди , при които липсва експозиция на азбест. В редки случаи като етиологични агенти са проучвани и влакната на други минерали (зеолит), радиацията, берилия и др. Случаите на мезотелиом са по-чести в популации, живеещи близо до естествен азбест – в централна Кападокия, Турция, мезотелиом е причина при 50% от смъртните случаи в три малки селца – Tuzkoу, Karain и Sarihidir.

Въпреки че съобщаваните нива на заболяемост нарастват през последните 20 години, мезотелиомът все още е относително рядко онкологично заболяване. Честотата варира от 1 на 1 000 000 (Мароко) до най-високите нива в Англия, Австралия и Белгия – 30 на 1 000 000 годишно. Най-общо честотата варира между 7 и 40 на 1 000 000 в индустриализираните държави, в зависимост от азбестовата експозиция на населението през последните десетилетия. Около 1/5 до 1/3 от случаите на мезотелиом са перитонеални – от 0,5 до 3,0 на 1 000 000 при мъжете и 0,2 до 2,0 на 1 000 000 годишно при жените.

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

Микроскопски се различават **две форми** на злокачествения плеврален мезотелиом – локализирана и дифузна. Локализираните тумори са най-често доброкачествени, но съществуват и злокачествени варианти.

Типичният злокачествен тумор на плеврата е **дифузният мезотелиом**. Той има изразен инвазивен растеж към подлежащите структури, метастазира бързо по кръвен път и в медиастиналните лимфни възли. Смъртта настъпва от ангажиране на жизнено важни органи в гръдния кош между 4 и 12 месеца след диагностицирането му, дори и при най-добро поддържащо лечение.

**Основните симптоми** на злокачествения плеврален мезотелиом са: гръдна болка, задъх с различна степен на изразеност, плеврален излив, кашлица, умора, анемия. Обикновено в началото пациентите са асимптомни, с физикални или рентгенови данни за случайно открит плеврален излив.

**Болката** е от плеврален характер, локализирана в съответната гръдна половина, усилваща се кашлица. **Задъхът** е в резултат на ограничението, поради компресията и обхващането на белия дроб. Плеврален излив се наблюдава при повече от 95% от пациентите.

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

Освен наличието на кашлица без експекторация, се установява и повишаване на температурата и намаляване на телго. При напреднал стадий на заболяването се появяват симптоми на компресия – затруднено преглъщане (дисфагия), перикарден излив, ритъмни и проводни нарушения, пареза на диафрагмата и синдром на горна празна вена.

**Симптомите при перитонеален мезотелиом** са загуба на телго и кахексия, абдоминална болка, асцит, илеус, нарушения в кръвосъсирването, анемия, повишена температура.

**Хистологичните форми** на плевралният мезотелиом са: епителиален, мезенхимен и смесен.

Специфична особеност на мезотелиомните клетки е производството на хиалуринова киселина, което се използва за специфично оцветяване при хистологично изследване. За хистологично потвърдена се счита само диагностиката, получена от изследването на плевралната биопсия.

**Диагностичният алгоритъм** при плевралния мезотелиом включва различни методи: рентгенография (фас и профил), плеврална пункция за евакуиране на излива и биохимично изследване на пунктата, КТ и ЯМР на гръден кош, ехокардиография и ехография (при ангажиране на перикард и сърце), иглена плеврална биопсия, видео-асистирана торакоскопия (оглед на гръдна кухина) и биопсия на плевралния тумор, медиастиноскопия и лапароскопия.

### Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом

**Рентгеновите признаци** са неспецифични: плеврален излив, плеврални уплътнения или мекотъканни лезии, изхождащи от плеврата. Със своята висока пространствена разделителна способност КТ и MRT позволяват едновременно изобразяване на всички структури, изграждащи гръдната клетка и осигуряват детайлна предоперативна оценка.

**Позитронно-емисионната томография (ПЕТ)** е метод с добра чувствителност за стадиране на пациенти, при които предстои агресивно лечение. В голям процент случаи с ПЕТ могат да се открият далечни метастази, пропуснати с другите образни методики.

**Торакалната ехография и ехокардиографията** са полезни при съмнение за ангажиране на перикарда и сърцето за оценка на плевралния излив и контрол на биопсичната игла при диагностичната иглена биопсия.

**Плевралната пункция** е с ограничена роля (точност 62%), тъй като малигненни клетки в плевралната течност имат само 30-40% от пациентите с дифузен мезотелиом. Плевралната или иглената пункционна биопсия са по-сигурни (85%).

**Цервикалната медиастиноскопия** е основният метод за стадиране при пациенти, подлежащи на хирургично лечение. През последните години трансезофагеалната пункционна ехографска биопсия (EUS-NA) и ендобронхиалната ехографска биопсия (EBUS-NA) на медиастиналните

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

лимфни възли са алтернативни методи с висока сензитивност. Лапароскопията се препоръчва от някои автори за изключване на директното ангажиране на абдоминалната диафрагма.

Съществуват няколко системи за стадирание на болестта, които включват следните елементи: наличие или липса на инвазиране на прилежащата гръдна стена, диафрагма или медиастинални структури; ангажиране на медиастиналните лимфни възли и наличието на дистантни метастази (по Brigham, IMIG, UICC, BWH и др.). Днес системата за стадирание на IASLC (Международна асоциация за изучаване на белодробния рак) е утвърдена в клиничната практика. Диагнозата злокачествен плеврален мезотелиом се приема за валидна след имунохистохимично и/или електронно-микроскопско потвърждение.

**Основните методи за лечение**, които се прилагат при плевралния мезотелиом, са оперативното му премахване, лъчетерапия и химиотерапия. Изборът се прави въз основа на стадия и хистологичния вариант на мезотелиома, както и на кардио-респираторните резерви и придружаващите болести при пациента. Съществуват няколко оперативни намеси, приложени самостоятелно или в комбинация с химио- и лъчетерапия (мултимодална терапия). Към тях се отнасят екстраплевралната пулмонектомия (ЕПП), радикалната или палиативната плевректомия и декортикация (П/Д), VATS талковата плевредеза.

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

**Лъчетерапията** се прилага в адювантен план или с цел палиация на симптомите (с дози над 40 Gy). Прилагането на определени прагови дози се обуславя от чувствителността на съседните нормални органи (сърце, черен дроб). В неoadювантен и палиативен аспект са проучвани много медикаменти и схеми. Като монохимиотерапия най-добре са проучени антрациклините (Doxorubicin, Epirubicin) и платиновите аналози (Cisplatin).

**Мултимодалната терапия** включва неoadювантна химиотерапия (3 курса), ЕПП и следоперативна лъчетерапия с обща доза 54 Gy. През последните години тя е метод на избор, защото води до увеличаване на свободния от заболяване интервал и подобряване на общата преживяемост. Някои автори добавят интраплеврална и интраперитонеална хипертермична химиотерапия като профилактика на локалните рецидиви. При пациенти с епителиален мезотелиом, негативни медиастинални лимфни възли и чисти резекционни линии при екстраплевралната пулмонектомия е постигнато увеличение на преживяемостта средно до 52 месеца.

**Имунотерапия** се прилага самостоятелно (интерлекин 2) и в съчетание с химиотерапия (интерферон алфа и цисплатина).

Стадият, състоянието на медиастиналните лимфни възли и липсата на гръдна болка в началото на заболяването са сигнификантни прогностични фактори.

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

Видът на операцията (ЕПП, радикална или палиативна П/Д), липсата или наличието на позитивни резекционни линии и хистологията (епителиален или дифузен) също повлияват прогнозата, без да са статистически значими. Мястото на хирургичното лечение при злокачествения мезотелиом все още е спорно. По този начин може да се осигури преживяемост от порядъка на месеци, като все още не е ясно какво е качеството на живота на оперираните през това време.

**СЛЕДОПЕРАТИВНА ФТР**

Оперативните интервенции се последват от нарушения в дихателна, сърдечно-съдова и др. системи, които продължават месеци след операцията – оформя се ампутиационен синдром с намаление на всички спирографски показатели и особено на статичните обеми. Целта на физио-рехабилитационното лечение е профилактика на предотвратимата инвалидност и постигане на оптимално (за всеки конкретен случай) физическо, структурно и функционално възстановяване.

При 12-48% от нерехабилитираните пациенти след белодробни операции настъпват усложнения от страна на ДС – хипостаза, хипостатични пневмонии, ателектаза, сраствания, контрактури, дисбаланс на мускулатурата и др.

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

Следоперативната рехабилитация се разделя на ранна и късна.

**РАННАТА** включва:

- > Ранна вертикализация;
- > Инхалации;
- > Дихателна рехабилитация – дихателни упражнения, перкутанен дренаж, упражнения за селективна гимнастика (селективни упражнения за долнорембрено дишане, за диафрагмално дишане, селективно раздишване на съседни участъци);
- > Упражнения срещу следоперативния мускулен спазъм.

**КЪСНА** рехабилитация:

- > Дихателна рехабилитация;
- > УХГ;
- > Теренно лечение;
- > Масаж;
- > Активна климатотерапия;
- > Аеро- и хелиотерапия;
- > Аерозолотерапия;
- > Парафинолечение за аналгетичен ефект.

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

Рехабилитационната терапия при пациенти след оперативно лечение на злокачествен мезотелиом има съществено значение за овладяване на последиците от проведеното химио- и хирургично лечение, както и за адекватната ресоциализация на индивида чрез въздействие върху общото физическо и емоционално състояние. Целта е повлияване на посттерапевтичните усложнения, повишаване на съпроводителните сили и неспецифичната резистентност на организма, адекватна ресоциализация и предпазване от инвалидизация на индивида.

**Кинезитерапията е основното приложимо средство при тези пациенти, тъй като те са противопоказани за по-голяма част от преформираните физикални фактори.**

**СЛУЧАЙ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

*Пациентът П.Т.М. на 58 години е лекуван от нас с диагноза малигнен мезотелиом на плеврата – епителогиден вариант T1aN0M0 Ia ст. Водещи оплаквания са дискомфорт и лека болка в лява половина на гръдния кош, ограничени дихателни движения.*

*При пациента е диагностициран малигнен плеврален мезотелиом през м. 09.2012 г. по повод плеврален излив вляво при случаен преглед от ендокринолог – проведена VATS – плеврална биопсия и скарификация на плеврата*

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

*Провел 6 курса химиотерапия (цисплатина и алимта). След това е наосочен за хирургично лечение към Медицински център Чаим Шиба, Израел. На 29.04.2013 г. извършена лява париетална плевректомия, перикардектомия, диафрагмаектомия и заместване с мрежа, хипертермична плеврална перфузия с цисплатина. На 10.05.2013 г. – деснострано лигиране на торакален дуктус. Изписан с препоръки за постепенно връщане към нормална активност в разстояние на шест седмици.*

*Заключението от контролен преглед на 01.09.2013 г. в Клиниката в Израел – добро общо състояние; данните от ГПК са в норма и КТ-изследване демонстрира сигнификантно подобрене и нормален постоперативен статус.*

*При постъпването при нас – данните от КТ изследване на гръден кош и коремни органи показват: асиметрия в двете гръдни половини за сметка на намален обем на лявата. Състояние след резекция на белодробен паренхим в ляво. Наличие на инкаспулиран неолом по обем излив в заднякостно-диафрагмален синус вляво. Малка зона на ателектатични промени по периферията на паренхима в съдствие с инкаспулирания излив. Килпсове, свързани с оперативната намеса в ляво. Уплътнена плевра в дясно дорзобазално. Коремни органи – б.о.*

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

*Спирометрия: FVC – 2.15 l (54,9%); FEV1 – 2,09 – рестриктивен вентилаторен синдром. Изследването показва засяване в значителен степен на форсирания витален капацитет и намаление на форсирания експираторен обем за 1 сек. (но по-малко от намалението на ВК).*

*При нас пациентът проведе два 10-дневни курса дихателна рехабилитация за намаляване последиците от постоперативния ампутиационен синдром, които включваха:*

- > Обучение във физиологично правилен начин на дишане – бавно с удължено издишване (вдишване : издишване = 1 : 2 или 2 : 3) – бавното издишване профилактира алвеоларния / бронхиалния колапс; намалено включване на горната помощна дихателна мускулатура; упражнения за долно-гръдно дишане – долната апертура е в по-голям дихателен обем; при издишване – включване на коремните (коси и прави) мускули;
- > Възстановяване на нормалния кашличен рефлекс;
- > Упражнения за подобряване на мукоцилиарното почистване и ефективна експекторация;
- > Селективно раздишване на съседните на оперативните белодробни участъци чрез мануално съпротивление върху съответния участък;

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

*> Упражнения за увеличаване на мъртвото пространство с цел ефективна експекторация;*

*> Упражнения за релаксиране на спастичните мускули (При белодробни операции се наблюдава спазъм на мускулите, през които минава оперативният достъп. Те се скъсват, блокират се движенията и ако спазъмът не бъде преодолян, се стига до ендоевни мускулни контрактури и по-късно до фиброза. Нарушава се балансът на двете торакални стени и се създават условия за деформация на гръдната клетка и гръбначен стълб); масаж; селективно раздишване на зони, чиито мускули са в спазъм.*

*Оценката на белодробната вентилация чрез спирометрия на 35-ия ден след първата такава показва: FVC – 62% (2,37 l); FEV1 – 73%; FEV1/FVC – 116%. Увеличението на FVC е със 7,1% (0,22 l), а увеличението на FEV1 е с 5,9% (0,14 l). Отчетохме и увеличение в стойностите от измерванията по Хириц (разлика в обиколката на гръдния кош при максимален инспириум и максимален експириум на ниво под аксилите – Хириц I; на ниво на мамилите – Хириц II и на ниво на 10-то ребро – Хириц III); преди рехабилитационното лечение – Хириц I – 5 ст, Хириц II – 1 ст, Хириц III – 0,8 ст; след рехабилитационния курс – Хириц I – 6,5 ст, Хириц II – 2 ст, Хириц III – 1,5 ст.*

**Рехабилитационно лечение след малигнен мезотелиом**

*Подобрението на показателите показва значението на дихателната рехабилитация при пациенти след оперативно лечение на малигнен мезотелиом. Пациентът приключи курса на лечение в по-добро общо физическо състояние и подобрен психо-емоционален тонус.*

*Кинезитерапията остава единственото основно приложимо средство при пациенти след оперативно лечение на малигнен мезотелиом, тъй като те са противопоказани за по-голямата част от преформираниите физикални фактори.*

**БЛАГОДАРЯ  
ЗА ВНИМАНИЕТО !**



## НАУЧНА СЕСИЯ 3

- ▶ **Редки анемии**  
**В. Калева**
  
- ▶ **Трансплантация на хемопоеични стволови клетки при пациенти с мултиплен миелом**  
**В. Горанова**
  
- ▶ **SARS CoV2 клинични и терапевтични аспекти**  
**О. Бойкинова**

## РЕДКИ АНЕМИИ

Валерия Калева

## РЕДКИ АНЕМИИ



Vives Corrons JL. EuroBloodNet. From rare anaemias to rare haematological diseases, a transitional proposal for European reference network (ERN). *Journal of Rare Disorders: Diagnosis & Therapy*. 2016; 2(4):47

## ВЪВЕДЕНИЕ

### Анемия

- често срещано състояние в човешката патология
- голямо разнообразие от вродени или придобити причини
- винаги е проява на основно/подлежащо заболяване
- най-надежден показател за анемия – хемоглобин (Hb)
- дефиниция на СЗО за анемия:
  - деца и бременни: < 110 g/L
  - небременни жени: < 120 g/L
  - мъже: < 130 g/L

WHO. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, Switzerland: WHO; 2008 [2] Kassebaum NJ, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123(6):615-624

## РЕДКИ АНЕМИИ

### Основни групи

- (1) Наследствени
- (2) Придобити

### Механизъм на поява – 5 различни дефекта

- (1) костен мозък (еритропоеза)
- (2) периферна кръв (еритроцити)
- (3) метаболизъм на желязо (siderобластен и несидеробластен)
- (4) кръвна плазма (автоимунна хемолитична анемия и свързани с нея синдроми)
- (5) микроциркулация (хемолитичен уремичен синдром и др. микроангиопатични нарушения).

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*. DOI: 10.5772/intechopen.86986

## ВЪВЕДЕНИЕ

### Анемия – основни причини:

- (1) Дефектна костномозъчна еритропоеза, асоциирана със или без намален синтез на хемоглобин
- (2) Хемолиза или прекомерна деструкция на зрели червени кръвни клетки (еритроцити, RBC)
- (3) Загуба на кръв / кръвоизлив

### Анемия – следствие на:

- Отделно заболяване (хемоглобинопатия, дефицит на еритроцитни ензими и др.)
- Външни фактори (хранителен дефицит, инфекция и др.)
- Най-честа причина за лека до умерена анемия:
  - деца и жени – дефицит на желязо
  - възрастни/стари хора – хронични заболявания

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*. DOI: 10.5772/intechopen.86986

## РЕДКИ АНЕМИИ: Обща класификация

Наследствени (> 80%)	Придобити (< 20%)
<b>Дефектна еритропоеза (нерегенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемия на <i>Fanconi</i> (FA)</li> <li>• Анемия на <i>Diamond Blackfan</i> (DBA)</li> <li>• Вродена дизеритропоетична анемия (CDA)</li> </ul>	<b>Дефектна еритропоеза (нерегенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аплазия на костен мозък (BMA)</li> <li>• Чиста аплазия на червените клетки (PRCA)</li> <li>• Миеلودиспластични синдроми (MDS)</li> </ul>
<b>Еритроцитни дефекти (регенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Таласемични синдроми (анемия на <i>Cooley</i>)</li> <li>• Сърповидно-клетъчна болест (SCD)</li> <li>• Наследствени мембранопatii                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Наследствена сфероцитоза (HS)</li> <li>○ Наследствена елиптоцитоза (HE)</li> <li>○ Наследствена стоматоцитоза (HST)</li> </ul> </li> <li>• Еритроензимопatii                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Дефицит на ГбФД (фавизъм)</li> <li>○ Дефицит на пируват киназа (PKD)</li> <li>○ Свързано срещани еритроензимопatii, свързани със или без мускулно или неврологично заболяване</li> </ul> </li> </ul>	<b>Еритроцитни дефекти (регенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пароксизмална нощна хемоглобинурия (PNH)</li> </ul>
<b>Дефекти на метаболизма на желязо (нерегенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вродена сидеробластна анемия (CSA)</li> <li>• Несидеробластни анеми с микроцитоза (желязо-рефрактерна желязодефицитна анемия, IRIDA)</li> </ul>	<b>Аномалии в кръвната плазма (регенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Автоимунна хемолитична анемия (AIHA)</li> </ul> <b>Дефекти на микроциркулацията (регенеративни анемии)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хемолитично уремичен синдром (HUS)</li> </ul>

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*. DOI: 10.5772/intechopen.86986

## РЕДКИ АНЕМИИ

### Група анемии:

- Честота < 5 случая на 10 000
- 83 вида
- Предимно с вроден произход
- Важна и сравнително хомогенна група от редки заболявания – анемията е първата и най-релевантна клинична проява на болестта
- ЕК 2002 г.: Европейска мрежа за редки и вродени заболявания (ENERCA; [www.enerca.org](http://www.enerca.org))

Цел:  
Подобряване на познанията и здравната услуга във всеки аспект на редките анемии



Vives Corrons JL et al. Recommendations for centres of expertise in rare anaemias. *The ENERCA White Book. Proceedings of the 4th Pan-European Conference on Haemoglobinopathies and Rare Anaemias. Thalassemia Reports*. 2014. Vol. 4. 4678

## РЕДКИ АНЕМИИ: Практически подход

- Група 1. Нарушения на хемоглобина: хемоглобинопатии
- Група 2. Наследствени хемолитични анеми (HNA): Ензимопatii и мембранни дефекти на червените кръвни клетки
- Група 3. Наследствена еритропоетична недостатъчност или аплазия: анемия на *Diamond-Blackfan* (DBA) и анемия на *Fanconi* (FA)
- Група 4. Вродени дизеритропоетични анеми (CDA)
- Група 5. Наследствени сидеробластни анеми
- Група 6. Наследствени несидеробластни анеми, дължащи се на дефекти на метаболизма на желязо
- Група 7: Наследствени нарушения на фолиева киселина и дефекти на кобаламини
- Група 8: Пароксизмална нощна хемоглобинурия (PNH)
- Група 9: Анемии поради редки сложни/комплексни механизми и
- Група 10: Анемии с неизвестен произход (AUO) – около 20% с неизвестна етиология!

Vives-Corrons J.L. et al. Consensus Recommendations for Expert Centres in Rare Anaemias: ENERCA White Book. Madrid: Prodrug Multimedia; 2014. ISBN: 978-84-939018-8-2

### РЕДКИ АНЕМИИ: Диагностичен подход (1)

- (1) Клинично представяне: бледост
- (2) Лабораторно ниво: общи и специфични диагностични тестове
- Общи диагностични тестове
  - пълна кръвна картина: Hb, RBC, Ht, еритроцитни индекси – MCV, MCH, MCHC; RDW
  - ретикулоцити (Ret)

**MCV и ретикулоцити – най-полезни критерии за класификация на анемиите!**

MCV	микроцитни	макроцитни	нормоцитни
	* дефицит на желязо * таласемия	* дефицит на vit B12 и фолиева киселина	* хемолитична анемия * дефектна еритропоеза
Ret	нерегенераторна /регенераторна	нерегенераторна	регенераторна /нерегенераторна

- морфология на периферни кръвни клетки
- Специфични диагностични тестове, ориентирани към причината:
  - група лабораторни процедури в зависимост от клиничната или лабораторна диагностична ориентация на анемиата
  - при необходимост – окончателна генетична идентификация на причината за заболяването

Vives Corrons JL, Aguilar Bascompre JL. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. 4th ed. Elsevier Masson; 2014  
Splinter K, et al. Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed disease. The New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2131-39  
Vives-Corrons JL, et al. Consensus Recommendations for Expert Centres in Rare Anaemias: ENERCA White Book. 2014. ISBN 978-84-938019-8-2

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Fanconi (FA)

- Поведение и лечение:
  - корекция на вродени малформации
  - хематологично проследяване
    - кървна картина на 3 месеца
    - миелограма – веднъж годишно
  - трансфузия на еритроцитни и тромбоцитни концентрати
  - растезни фактори
  - алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки (ХСК)
  - генетична консултация



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986

### РЕДКИ АНЕМИИ: Диагностичен подход (2)

- Практически подход:**
- диагностично ориентирани блок-схеми, главно въз основа на морфологичната класификация на анемиата (микроцитна, макроцитна и нормоцитна)
  - ENERCA ([www.enerca.org](http://www.enerca.org)) – практически блок-схеми за диагностична ориентация на анемиа (пол, Hb, MCV):
    - не са изчерпателни
    - предоставят основно информация за това, как да се предприеме изследване на анемиен синдром в рутинната клинична практика
    - могат да бъдат разпознати лесно най-честите редки анемии (хемоглобинопатии и някои други хемолитични анемии)
    - в зависимост от резултатите – насока за провеждане на по-специфични тестове, вкл. молекулярна биология:
      - лаборатории за обща хематология
      - специализирани лаборатории

Vives Corrons JL, Aguilar Bascompre JL. Manual de Técnicas de Laboratorio en Hematología. 4th ed. Elsevier Masson; 2014  
Splinter K, et al. Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed disease. The New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2131-39  
Vives-Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Diamond Blackfan (DBA)

- Рядко заболяване с доминантен модел на автосомно унаследяване (AD) с променлива пенетрация
- 50% от случаите – нови, спорадични мутации
- Честота: 1/150 000; 1 000 случая
- Средна възраст за диагностициране – 3 месеца (от раждането до късна възраст; 98% през първата година)
- Клинично представяне:
  - при ~ 25% поне една вродена аномалия
    - нисък ръст
    - промени в палеца
    - краниофациални промени, цепната уста, цепнато небе, къса шия
  - предразположение към развитие на неоплазии
- Молекулярна основа:
  - генетична хетерогенност поради наличие на моноалелни мутации в гени, които кодират различни рибозомни протеини
  - в 40-45% липсват мутации в тези идентифицирани гени



Parrella S, et al. Loss of GATA-1 full length as a cause of diamond-Blackfan anemia phenotype. Pediatric Blood & Cancer. 2014;61(7): 1319-1321  
Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Fanconi (FA)

- Наследствено заболяване с преобладаващ автосомно-рецесивен (AR) модел
- 2-5 случая на 1 000 000; 1/131 000 раждания
- 21 различни гени мутации
- Клинична гледна точка – синдром на хромозомна нестабилност с висок спектър от клинични прояви:
  - вродени малформации (липсват в ~30%)
  - ендокринна дисфункция
  - хематологични отклонения, вкл. тежки цитопении, МДС или ОМЛ
  - предразположение за развитие на тумори
  - хромозомна чувливост
- Диагноза:
  - цитогенетично изследване за хромозомна чувливост
  - генетично изследване – секвениране на всички FA гени в един анализ, вкл. идентифициране на нови гени



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986; Bluteau D, et al. Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia. The Journal of Clinical Investigation. 2016; 126:3580-3584; Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia by deoxyribonucleic acid analysis. Current Protocols in Human Genetics. 2003;37:871-886; Bogliolo M, et al. Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi Anemia. The American Journal of Human Genetics. 2013;92:800-806

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Diamond Blackfan (DBA)

Генетични подтипове и гени, свързани с развитието на анемия на Diamond Blackfan

Паттип	% от пациентите	Хромозомна локализация	Гени	Протеин
AD	25	19q13.2	RPS19	RPS19
AD	2	10q22-23	RPS24	RPS24
AD	1	15q25.2	RPS17	RPS17
AD	7	1p22.1	RPL5	RPL5
AD	5	1p36.11	RPL11	RPL11
AD	3	2q29	RPL35A	RPL35A
AD	1	2p25.3	RPS7	RPS7
AD	7	6p21.31	RPS10	RPS10
AD	3	12q13	RPS26	RPS26
AD	<1	17p13.1	RPL26	RPL26
AD	<1	14q21.3	RPS29	RPS29
AD	<1	18q21.1	RPL17	RPL17
AD	<1	3p24.2	RPL15	RPL15
AD	<1	17p13.1	RPL26	RPL26
AD	<1	17q12	RPL19	RPL19
AD	<1	2q11.2	RPL31	RPL31
AD	<1	8q12.1	RPS20	RPS20
AD	<1	19p13.2	RPS28	RPS28
IX	<1	Xq11-23	GATA-1	GATA1
Unknown	40	—	—	—

Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: From mechanism to the clinic. British Journal of Haematology. 2017; 177:528-542

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Fanconi (FA)

Генетични подтипове и гени, които мутации са свързани с развитието на анемия на Fanconi

Подтип	Гени	Хромозомна локализация	Протеин
A	FANCA	16q24.3	FANCA
B	FANCB	xp22.31	FANCB
C	FANCC	9q22.3	FANCC
D1	FANCD1/BRCA2*	13q12.13	BRCA2
D2	FANCD2	3q25.3	FANCD2
E	FANCE	6p21-22	FANCE
F	FANCF	11p15	FANCF
G	FANCG	5p13	FANCG
I	FANCI	15q25-26	FANCI
J	FANCI/BRIP1*	17q22-24	BRIP1
L	FANCL	2p16.3	FANCL
M	FANCM	14q21.3	FANCM
N	FANCN/PALB2*	16p12.2	PALB2
O	FANCO/RAD51C*	17q25.1	RAD51C
P	FANCP/SIX4	16q13.3	SIX4
Q	FANCQ/ERCC4	16q24.3	XPB
R	FANCR/RAD51	15q15.1	RAD51
S	FANCS/BRCA1	17q21.31	BRCA1
T	FANCT/UBE2T	7q36.1	UBE2T
U	FANCU/IRX2C	7q36.1	IRX2C
V	FANCV/REV7	1p36.22	MAD2L2
W	FANCW/RPW03	16q23.1	FANCW

\*Гени дефекти, които предразполагат към развитие на рак при носители на FA.

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986

### РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК: Анемия на Diamond Blackfan (DBA)

- Диагнозата от клинична гледна точка – комплексна:
  - макроцитна анемия с ретикулоцитопения (> 85% от пациентите)
  - повишени Hb F и еритроцитна аденозин дезаминаза (ADA) (> 85% от пациентите)
  - костен мозък – чиста еритробластопения без аномалии в другите хематопоеични клетъчни линии

Кумулативна честота на МДС, ОМЛ и някои солидни тумори (остеосарком, лимфом на Ходжкин) – ~ 20% на 46 години!!!

- Поведение и лечение:
  - стероиди – основава се на отговора на голям брой пациенти
    - след навършване на една годишна възраст
  - адекватна трансфузионна подкрепа с еритроцитна маса през първата година при пациенти, които не реагират на стероиди или се нуждаят от много високи дози
  - трансплантация на ХСК – единствен курабилен терапевтичен метод при условие че съществува идентичен фамилен HLA донор

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Parrella S, et al. Loss of GATA-1 full length as a cause of diamond-Blackfan anemia phenotype. Pediatric Blood & Cancer. 2014;61(7): 1319-1321  
Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. ISBN 978-0-07-140235-4

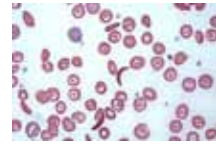
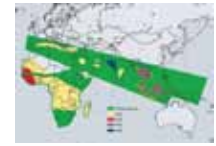
**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК:  
Вродена дисеритропоетична анемия (CDA)**

- Хетерогенна група от дефекти на еритропоезата с медуларен аборт на еритробласти преди да матурират до ретикулоцити (дисеритропоеза) плюс различни аномалии в еритроцитната морфология
- 5 клинични форми:
  - CDA-I и CD-II: AR наследствен модел
  - CD-III и CD-IV: AD наследствен модел
  - CDA-V с тромбоцитопения: свързана с X-хромозома
- 1 - 9 на 1 000 000 население (под 600 случая в Европа)
- Възраст за диагностициране – от новородено до по-късна възраст
- Клинично представяне:
  - различна по тежест анемия (макроцитна)
  - лабораторна констелация за хемолиза със **субоптимален** ретикулоцитен отговор
  - клиничен фенотип на хемолитична анемия – спленомегалия, иктер, несъответстващ на хемотрансфузиите железен свърхтовар
  - възможни скелетни аномалии (CDA-I), умствена недостатъчност (CDA-III) и др.
  - често припокриване на клиничната картина с анемии, причинени от аномалии на еритроцитната мембрана или таласемии
- Лечение – поддържащи хемотрансфузии, хелатиране на желязо

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Risinger M, et al. Rare Hereditary Hemolytic Anemias. Diagnostic Approach and Considerations in Management. Hematol Oncol Clin N Am. 2019;33:373-392

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: НЪS**

- Най-честата структурна хемоглобинопатия
- AR унаследяване
- Резултат от заместване на валин с глутаминова киселина в шеста позиция на бета глобиновата верига
- В хомозиготна форма или в комбинация с други хемоглобинопатии – сърповидно-клетъчна болест (SCD):
  - хемолитична анемия
  - тежки вазо-оклузивни кризи
  - болка
- Лечение
  - липсва специфично лечение
  - хидроксидурей



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Fleib F, et al. Sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 2017;376:1561-1573

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК:  
Вродена дисеритропоетична анемия (CDA)**

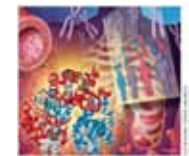
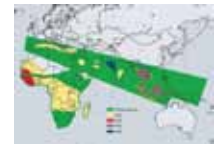
Вродени дисеритропоетични анемии: тип, генетичен дефект и унаследяване, костно-мозъчна характеристика

Тип	Ген	Унаследяване	Костен мозък – светлинна микроскопия
CDA-Ia CDA-Ib	CDAN1 C15orf41	AR AR	3% - 7% двукратни еритробласти с непостоянен тънък хроматини мостове между ядрата на разделените еритробласти
CDA-II	SEC23B	AR	10% -30% двукратни и по-рядко многоядрени еритробласти
CDA-III • фамилен тип • спорадичен тип	KIF23 неизвестен	AD AR	Гигантски многоядрени еритробласти с до 12 ядра (гигантобласти)
CDA-IV	KLF1	AD	Двукратни и многоядрени еритробласти, карioreксис, и ядрена пикноза
CDA-V (X-свързана тромбоцитопения и дисеритропоетична анемия)	GATA1	X-свързано рецесивно	Малки дикластични мегакариоцити и гигантски тромбоцити; двукратни и многоядрени мегалобластни еритробласти с ядрени абнормности
Нетипизирани варианти	Предстои детерминирани	Предстои детерминирани	Различни белези на дисеритропоеза, вкл. би- и многоядрени еритробласти, ядрено лобулиране или фрагментация, цитоплазмени мостове между отделните ядра

Risinger M, et al. Rare Hereditary Hemolytic Anemias. Diagnostic Approach and Considerations in Management. Hematol Oncol Clin N Am. 2019;33:373-392

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: Таласемии**

- Едни от най-често срещаните моногенни заболявания
- ~ 1-5% от световното население са носители на генетична мутация на таласемия
- Средиземноморски басейн, Близкия Изток, Индийския субконтинент, Източна и Югоизточна Азия
- Все по-често срещани в Европа и Северна Америка – глобален проблем!
- Хетерогенна група от AR наследствени болести – намален или липсващ синтез на една или повече структурно нормални полипептидни вериги от молекулата на хемоглобина:
  - неефективна еритропоеза
  - хронична хемолитична анемия
  - компенсаторна хематopoетична експанзия
- Теоретично – 7 вида таласемии (α, β, γ, Αγ, δ, ε, ζ)
- Най-голямо разпространение и клинично значение:
  - α- таласемия
  - β-таласемия



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Munche HL, Campbell JS. Am Fam Physician. 2009;80:339-44; Galanello R, Origa R. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА КОСТНИЯ МОЗЪК:  
Вродена дисеритропоетична анемия (CDA)**

Вродени дисеритропоетични анемии: тип, генетичен дефект и унаследяване, костно-мозъчна характеристика

Тип	Ген	Унаследяване	Костен мозък – светлинна микроскопия
CDA-Ia CDA-Ib	CDAN1 C15orf41	AR AR	3% -7% двукратни еритробласти с непостоянен тънък хроматини мостове между ядрата на разделените еритробласти
CDA-II	SEC23B	AR	10% -30% двукратни и по-рядко многоядрени еритробласти
CDA-III • фамилен тип • спорадичен тип	KIF23 неизвестен	AD AR	Гигантски многоядрени еритробласти с до 12 ядра (гигантобласти)
CDA-IV	KLF1	AD	Двукратни и многоядрени еритробласти, карioreксис, и ядрена пикноза
CDA-V (X-свързана тромбоцитопения и дисеритропоетична анемия)	GATA1	X-свързано рецесивно	Малки дикластични мегакариоцити и гигантски тромбоцити; двукратни и многоядрени мегалобластни еритробласти с ядрени абнормности
Нетипизирани варианти	Предстои детерминирани	Предстои детерминирани	Различни белези на дисеритропоеза, вкл. би- и многоядрени еритробласти, ядрено лобулиране или фрагментация, цитоплазмени мостове между отделните ядра

Risinger M, et al. Rare Hereditary Hemolytic Anemias. Diagnostic Approach and Considerations in Management. Hematol Oncol Clin N Am. 2019;33:373-392

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

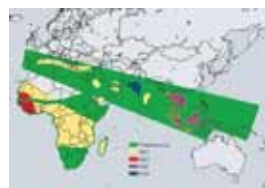
- Най-добре проучената моногенна болест
- Пълно или частично уреждане на β-глобиновия ген (11-а хромозома):
  - β<sup>0</sup>-таласемия
  - β<sup>-</sup>-таласемия
- Над 200 мутации; 20 определят заболяването в 80% от случаите
- Обща годишна честота – 1/100 000 в света; 1/10 000 в ЕС
- 80-90 милиона носители в света (~ 1.5%)
- Нови 60 000 нови симптоматични индивида годишно
- Спектър на заболяването:

Синдром	Генотип	Хематологичен аспект	Тежест на заболяването
Таласемия мажор	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	• Пълно отсъствие на Hb A • Тежка анемия, изискваща кръвопреливане от ранна детска възраст	• Трансфузионно зависима таласемия (ТЗТ) • Неообходимост от поддържащи грижи през целия живот
Таласемия интермедия	β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup> или β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>	• Намалено производство на Hb A • Лека до умерена анемия	• Трансфузионно независима таласемия (ТНТ) • Може да има криза от спонтанни хемотрансфузии или може да стане ТЗТ • Значителна променливост в тежестта на заболяването
Таласемия минор	β <sup>+</sup> /β или β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>	• Лека или липсва на анемия	• ТНТ • Може да протича безсимптомно

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Munche HL, Campbell JS. Am Fam Physician. 2009;80:339-44; Galanello R, Origa R. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.

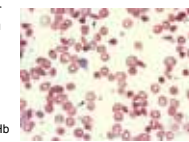
**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ**

- Най-честите дефекти на червените кръвни клетки
- Клинична експресия – наследствена хемолитична анемия
- Мутации на гена на глобиновите вериги – нарушение в:
  - синтеза на хемоглобин – количествени хемоглобинопатии, таласемии
  - структурата на хемоглобина – структурни хемоглобинопатии, хемоглобинози
- 269 млн. хетерозиготи (превозвачи) в световен мащаб
- По-голяма честота в Южна Европа в сравнение Централна или Северна Европа
- Европа – рискови популации (таласемия) около Средиземноморския басейн



**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

- Клинично представяне:
  - анемия: намалена физическа активност, нарушен растеж, нарушено QoL
  - претоварване с желязо: повишена GI абсорбция, хемотрансфузии
  - сърдечни усложнения: анемия, отлагане на желязо
  - Ендокринопатии – хипофиза, щитовидна жлеза, панкреаса, полови жлези: отлагане на желязо
  - скелетни деформации: еритроидна хиперплазия, ендокринопатия
  - уреждания на жлъчния мехур: повишен еритроцитен timover
  - екстрамедуларна хемопоеза: хепатоспленомегалия, спинални нодули
  - съдови уреждания: язви на долни крайници, пулмонална хипертония, инсулт
- Лабораторна диагностика:
  - микроцитна хипохромна анемия, висок феритин
  - количествено определяне на хемоглобина: променлив Hb A, Hb A2 > 3.5%, повишен Hb F
  - генетичен анализ

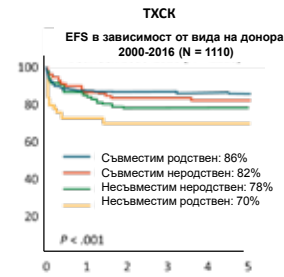


Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Munche HL, Campbell JS. Am Fam Physician. 2009;80:339-44; Galanello R, Origa R. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

**Конвенционално лечение**

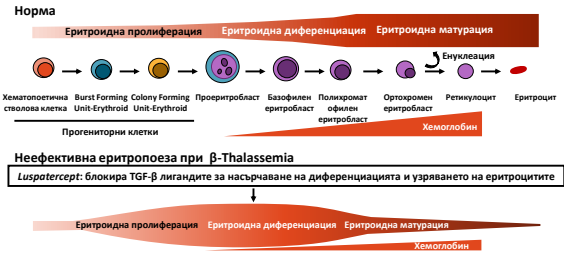
- **Таласемия майор (Т3Т)**
  - редовни хемотрансуфузии
  - спленектомия
  - хелатираща терапия
  - ТХСК
- **Таласемия интермедия (ТНТ)**
  - поддържащи грижи
  - спленектомия
  - хемотрансуфузии (периодични)
  - хелатираща терапия
  - индукция на Hb F
  - ТХСК



Capellini MD, et al, editors. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). Nicosia (CY); 2014; Taher A, et al, editors. Guidelines for the management of non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT). Nicosia (CY); 2017. Li. Blood Adv. 2019;3:2562. Baronciani. ASH 2018. Abstr 168. Mohamed. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10:290. Baronciani D, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassaemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536–41

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

**Нови терапевтични стратегии: Luspatercept (рекомбинантен фузионен протеин)**



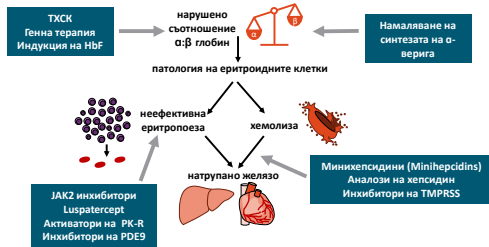
**Luspatercept** блокира TGF-β лигандите за насърчване на диференциацията и узряването на еритроцитите

- BELIEVE: 33% - 50% намаляване на трансфузионната тежест
- FDA: 8 ноември, 2019
- Доза: 1 mg / sc, на всеки 3 седмици

Motta I, et al. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. Drugs. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01341-9

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

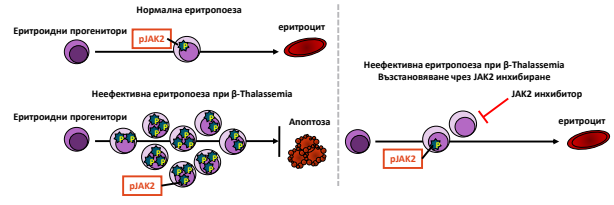
**Нови терапевтични стратегии**



Capellini. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017:278.

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

**Нови терапевтични стратегии: JAK2 инхибитори**



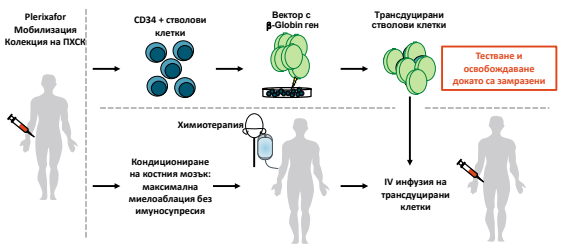
**Ruxolitinib**

- Във фаза IIIa TRUTH study при пациенти с Т3Т, ruxolitinib показва намаляване размерите на далака, но без сигнификантна редукция на необходимостта от хемотрансуфузии

Motta I, et al. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. Drugs. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01341-9

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

**Нови терапевтични стратегии: генна терапия и генно редактиране**



Rivella. Haematologica 2015; 100:418

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

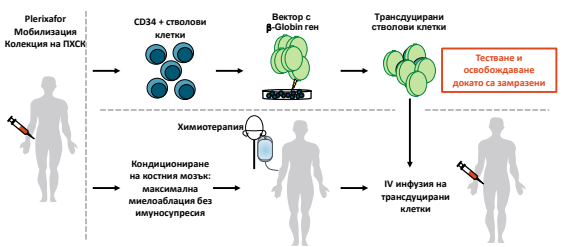
**Нови терапевтични стратегии: Таргетиране пътя на хепцидина при β-таласемия**

- При таласемия неэффективната еритропоеза (HE) резултира в ниски нива на хепцидин, което води до повишена абсорбция и преразпределение на желязо в организма
- Клинични проучвания с миметици на хепцидин (минихепцидини):
  - LJPC-401 – прекратено
  - TRANSCEND проучване на PTG-300 при Т3Т и ТНТ – прекратено
  - проучванията продължават
- Инхибитори на феропортин
  - VIT-2763 – продължава
- Увеличаване чернодробния синтез на хепцидин чрез потискане на гена TMPRSS6:
  - проучване NCT04059406: подкожно IONIS TMPRSS6-LRx на всеки 4 седмици
  - проучване NCT04176653: подкожно siRNA SLN124

Csaky. Blood. 2018;131:1790. NCT03802201. Guo. J Clin Invest. 2013;123:1531. Motta I, et al. Beta Thalassemia: New Therapeutic Options Beyond Transfusion and Iron Chelation. Drugs. https://doi.org/10.1007/s40265-020-01341-9

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ХЕМОГЛОБИНОПАТИИ: β-таласемия**

**Нови терапевтични стратегии: генна терапия и генно редактиране**



**Lentiglobin BV305 (Zynteglo)**

- Одобрение от EMA: юли, 2019

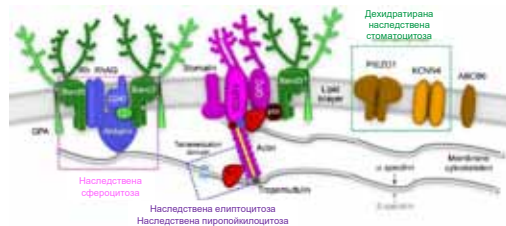
**В процес на проучване**

- Генно редактиране с цел реактивиране на HbF (NCT03745287, NCT03432364)

Rivella. Haematologica 2015; 100:418

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ**

- структурни или функционални дефекти на цитоскелетните протеини на еритроцитите
  - структурна загуба на протеини: наследствена сфероцитоза, наследствена елиптоцитоза, наследствена овалцитоза, наследствена пиропойкилоцитоза
  - дисфункция на мембрания транспорт: наследствена стоматоцитоза



Vives Corrons J. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases. DOI: 10.5772/intechopen.86988. Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94



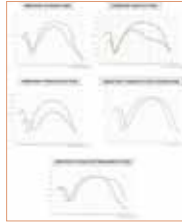
**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ**

Клиничен фенотип	Гени	Локализация	Унаследяване
<b>Наследствена сфероцитоза (HS)</b>			
HS тип 1	ANK1	8p11.21	AD/AR
HS тип 2	SPTB	14q23.3	AD
HS тип 3	SPTA1	1q23.1	AR
HS тип 4	SLC4A1	17q21.31	AD
HS тип 5	EPB42	15q15.2	AD
<b>Наследствена елиптоцитоза (HE)</b>			
HE тип 1	EPB41	1p35.3	AD
HE тип 2	SPTA1	1q23.1	AD
HE тип 3	SPTB	14q23.3	AD
<b>Наследствена пиропойкилоцитоза</b>			
	EPB41	1p35.3	AD
	SPTA1	1q23.1	AR
	SPTB	14q23.3	AR
Дехидратирана наследствена стоматоцитоза 1	PIEZO1	16q24.3	AD
Дехидратирана наследствена стоматоцитоза 2	KCNM4	19q13.31	AD
Свърххидратирана наследствена стоматоцитоза	RHAG	6p12.3	AD
Югоизточно-азиатска овалцитоза	SLC4A1	17q21.31	AD

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ**

- Споделят общи черти:
  - намалена повърхностна площ на еритроцитите
  - промяна в еритроцитната морфология
  - тенденция за секвестрация в далака и екстравакуларна хемолiza
  - хронична анемия с променлива тежест
- Клинично представяне:
  - обикновено „присъстват“ в кърмаческа или ранна детска възраст
  - бледост, анемия, иктер, индиректна хипербилирубинемия, splenomegalia (не е задължителна) и ретикулоцитоза
  - често симптомите са незначителни и остават незабелязани
  - възможно фамилна анамнеза за хемолитична анемия
- Лабораторна диагноза:
  - морфология на RBC
  - ретикулоцитен брой
  - Eosin-5'-maleimide (EMA)
  - осмотична резистентност на еритроцити (WEM)
  - осмотична градиентна ектацитометрия, (OGE, Osmoscan)
- Генетично изследване

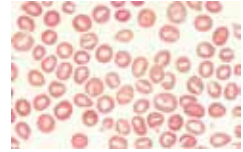


Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ**

**Наследствена стоматоцитоза (HS)**

- Нарушен катионен пермеабилитет на еритроцитната мембрана с последваща дефектна клетъчна хидратация
- Спектър от нарушения с променлива фенотипна експресия – от хидроцитоза до ксероцитоза
- Варианти
  - Свърххидратирана наследствена стоматоцитоза
  - Дехидратирана HSI (наследствена ксероцитоза; наследствена хиперфосфатидилхолин хемолитична анемия)
  - Дехидратиран вариант с перинатален асцит
  - Криохидроцитоза
  - Вариант „Blackblut“
  - Фамилна псевдохиперкалциемия
  - Други
- Характерни клинични прояви:
  - Анемия – от липсваща до тежка трансфузионно зависима
  - може splenomegalia с холелитиаза
  - повечето пациенти – безсимптомни
  - признаците и симптомите датират от раждането, често са пренебрегвани с години и десетилетия
- Характерни лабораторни показатели
  - стоматоцити в периферна кръв
  - характерен профил на OGE (Osmoscan)
- Лечение:
  - симптоматично



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ**

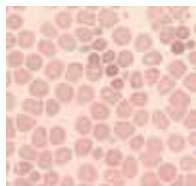
- Наследствени заболявания поради дефицит на еритроцитни ензими:
  - с хемолитична криза
  - хронична хемолитична анемия (ХХА)
  - неонатална цианоза с метаксемоглобинемия
- Асоциацията между ензимния дефект и ХХА е описана в 14 от 38 ензима, които отговарят за метаболизма на еритроцитите



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ: Наследствена сфероцитоза**

- Мутации в протеини, участващи в поддържането на вертикалните взаимодействия между липидния двуслой и цитоскелета на еритроцитите на базата на спектрин
- Предимно при пациенти със северноевропейски произход
- ~ 1 на 2000 население
- Характерни клинични прояви:
  - възможно начало в неонатален период
  - тежест: лека, средно-тежка и тежка степен
  - splenomegalia
  - иктер
  - холелитиаза
- Характерни лабораторни показатели
  - микросфероцити в периферна кръв
  - намалена осмотична резистентност
  - положителен EMA тест
  - характерен профил на OGE (Osmoscan)
- Лечение:
  - splenectomy (тежка клинична степен)



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ**

Клиничен фенотип	Гени	Локализация	Унаследяване
G6PD deficiency	G6PD	Xq28	XR
Pyruvate kinase deficiency	PKLR	1q22	AR
Enolase deficiency	ENO1	1p36.23	AD
Adenylate kinase deficiency	AK1	9q34.11	AR
Glucose phosphate isomerase deficiency	GPI	19q13.11	AR
Pyrimidine 5' nucleotidase (UMP1) deficiency	NT5C3A	7p14.3	AR
Gamma-glutamylcysteine synthetase deficiency	GCLC	6p12.1	AR
Glutathione peroxidase deficiency	GPX1	3p21.31	AR
Glutathione reductase deficiency	GSR	8p12	AR
Glutathione synthetase deficiency	GSS	20q11.22	AR
Hexokinase deficiency	HK1	10q22.1	AR
Bisphosphoglycerate mutase deficiency	BPGM	7q33	AR
Phosphoglycerate kinase 1 deficiency	PGK1	Xq21.1	XR
Triosephosphate isomerase deficiency	TP11	12p13.31	AR

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: МЕМБРАНОПАТИИ**

**Наследствена елиптоцитоза**

- Дефекти в хоризонталните протеинови връзки в мембраната на еритроцитите
- От 3 до 5 индивида на 10 000 население
- Характерни клинични прояви:
  - повечето пациенти – безсимптомни
  - значителна клинична тежест при пациенти с
  - хомозиготни или съчетани хетерозиготни мутации
  - може драматично начало в неонаталния период
- Характерни лабораторни показатели
  - елиптоцити в периферна кръв
  - характерен профил на OGE (Osmoscan)
- Лечение:
  - splenectomy (тежка клинична степен)



**Наследствена пиропойкилоцитоза**

- Вариантна форма на наследствена ериптоцитоза
- Тежка клинична форма
- Характерни лабораторни показатели
  - елиптоцити, микросфероцити и фрагменти от еритроцити
- Лечение:
  - splenectomy (тежка клинична степен)



Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ: ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ: Дефицит на Г6ФД**

- Най-често срещаната ензимопатия на червените клетки
- > 400 млн. заселнати в света
- X-свързано заболяване; над 160 генетични мутации или комбинации
- 5 категории в зависимост от ензимната активност на Г6ФД:
  - < 10% - тежък дефицит:
    - с хронична хемолитична анемия
    - с интермитентна хемолiza
  - между 10 и 60% - лек дефицит: хемолизата протича само с провокация
  - между 60 и 100% - недефицитен вариант, без кл. симптоми или хемолiza
  - повишена активност > 100% - не е свързана с клинични симптоми или хемолiza
- Специфични клинични прояви:
  - при почти всички индивиди обикновено липсва анемия и иктер
  - в малка част от случаите – хроничен хемолитичен процес
  - **епизодична хемолiza, предизвикана от оксидативни тригери: медикаменти, бакла или инфекции**
  - неонатална хипербилирубинемия!

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: Rare Diseases; DOI: 10.5772/intechopen.86986  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. Blood Res 2017;52:84-94  
Jainwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. https://doi.org/10.1007/s12098-019-03119-8

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ: Дефицит на Г6ФД**

- Специфични лабораторни показатели
  - анизоцитоза, пойкилоцитоза, еритроцити „bite“ в периферна кръв
  - нормален брой ретикулоцити
  - значителна ретикулоцитоза след криза (фалшиво повишаване активността на Г6ФД поради високото и съдържание в ретикулоцитите!!!)
  - лабораторна констелация на хемолиза при криза
  - ензимна активност (след периода на хемолизал!)
  - генетично изследване



**ДД при всяка неимунна хемолитична анемия!**

- Лечение:
  - хемотрансфузии при криза
  - фолиева киселина при хемолитични събития

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*; DOI: [10.5772/intechopen.86986](https://doi.org/10.5772/intechopen.86986)  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res* 2017; 52: 84-94  
Jamwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. <https://doi.org/10.1007/978-98-98-919-03-119-8>

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ: Дефицит на пируваткиназа**

- Втора по честота ензимопатия на червените клетки; 1:20 000
- AP заболяване; 120 мутации
- Симптоматични са само хомозиготите и компаунд хетерозиготи; хетерозиготите са асимптоматични
- Специфични клинични прояви:
  - доживотно лека/напълно компенсирана анемия или доживатна трансфузионно-зависима анемия
  - чести усложнения, вкл. неонатална жълтеница, холелитиаза, желязно натоварване
- Специфични лабораторни показатели
  - да се подозира при пациент с DAT отрицателна несфероцитна хемолитична анемия с нормални нива на Г6ФД
  - ензимна активност (възможна в специализирани лаборатории; симптоматичните пациенти имат обикновено между 5% и 25% до 40% ензимна активност)
- Лечение:
  - хемотрансфузии
  - спленектомия (тежка трансфузионно-зависима анемия)

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*; DOI: [10.5772/intechopen.86986](https://doi.org/10.5772/intechopen.86986)  
Kim Y, et al. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era. *Blood Res* 2017; 52: 84-94  
Jamwal M, et al. Laboratory Approach to Hemolytic anemia. <https://doi.org/10.1007/978-98-98-919-03-119-8>

**РЕДКИ АНЕМИИ ПОРАДИ ДЕФЕКТИ НА ЧЕРВЕНИТЕ КРЪВНИ КЛЕТКИ:  
ЕРИТРОЕНЗИМОПАТИИ**

Еритроензимопатии на гликолитичния път

Ензимен дефицит	Честота	Хемолиза	Коментар
Hexokinase (HK)	Ултрарядка	Да (+++)	Ниско 2,3 DPG ниво, тежко протичаща анемия, описани 20 случая
Glucose phosphate isomerase (GPI)	Много рядка	Да (++)	45 случая, докладвани са 24 мутации; дефицит, разширен до левкоцити и тромбоцити
Phosphofructokinase (PFK)	Много рядка	Вариабилно	35 съобщени случая; променлива степен на хемолиза и миопатия
Aldolase (ALD)	Ултрарядка	Да	Съобщени са 3 случая
Triosephosphate isomerase (TPI)	Много рядка	Да	Тежко генерализирано заболяване със засягане на различни тъкани; неврологични, инфекциозни и сърдечни усложнения, описани 12 мутации
Phosphoglycerate kinase (PGK)	Ултрарядка	Да, обикновено	Умствена изостаналост и неврологични усложнения при хемизиготни мъже; специфични аминокиселинни замествания, идентифицирани в 7 варианта
Enolase (ENOL)	Ултрарядка	Yes	Съобщени са 3 случая
Pyruvate kinase (PK)	Най-често срещаната	Да	Първи описан и най-добре проучен дефект, прототип за групата. 1: 20 000 засегнати в общата популация, описани са 180 мутации
Lactate dehydrogenase (LDH)	Ултрарядка	Не	7 описани случая, миопатия с липса на М-субединица

Vives Corrons JL. The Rare Anaemias. In book: *Rare Diseases*; DOI: [10.5772/intechopen.86986](https://doi.org/10.5772/intechopen.86986)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: РЕДКИ АНЕМИИ**

- 83 вида редки анемии
- > 500 000 деца  
(предимно таласемия и сърповидноклетъчна болест)
- > 80% – вроден произход
- Около 20% – неясна етиология
- Диагностични възможности:
  - клиничен фенотип: анемия, иктер, хепатоспленомегалия, вродени аномалии и др.
  - конвенционални методи: хематологични показатели с морфология на RBC и ретикулоцити, цитоморфологична и количествена оценка на костен мозък, специфична биохимия, Hb електрофореза, мембранен анализ на протеини и измерване нивата на еритроцитните ензими
  - генетичен анализ:
    - Sanger секвениране
    - секвениране от ново поколение (NGS)
- Терапевтични опции:
  - хемотрансфузии и желязно хелатиране
  - резултатите от ТХСК са по-добри
  - таргетни терапии – с голям потенциал да променят патофизиологията на таласемичните синдроми и да подобрят качеството на живот на пациентите
  - гена терапия – на хоризонта

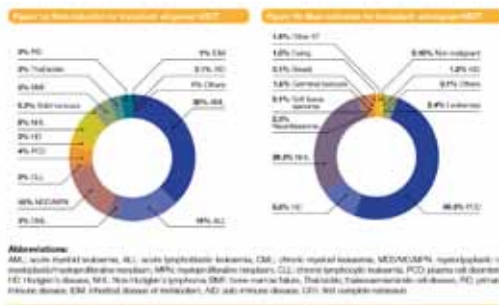
# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Веселина Горанова-Маринова

## Клиничен случай

- м. 12. 1992г., Жена 50г - Асимптоматичен множествен миелом, в костния мозък 49% плазматични клетки. Поведение: наблюдение
- М. 04. 1996 г. костен мозък - 73% плазматични клетки, Хб 86 g/l, Ig G 57.40 g / L, компресионни фрактури L2, L5. Поведение: VAD x4, колекция на стволови клетки и криоконсервиране.
  - Тя отлага трансплантацията на стволови клетки
- м. 11. 1996 г. - м. 10. 1997 г. M2-протокол (Винкристин, Кармустин, Мелфалан, Циклофосфамид и Преднизон)
- 09.1998 г. – прогресия: IgG от 19.6 на 29.4g/L - директно трансплантация на стволови клетки кондициониране с Мелфалан 200 mg / m2. D+ 100 - VGPR
- Ремисия за 43,6 месеца, когато нивата на IgG се удвояват до 14.20g / L
- 09.2004г.- Втора трансплантация на стволови клетки : кондициониране с мелфалан 200 mg / m2 с криоконсервираните клетки през м.10. 1996 г.
- ✓ Пълен отговор (CR) и остава в ремисия 9 години и 3 месеца , 01.2014 - релапс IgG 33.6g/l, Hb 78g/l, F-rae Path Th5-Th12, Са 3.24mmol/l, миелограма – 70% миеломни клетки  
Поведение: VelDex x3 - периферна ПНП. Отказава лечение.
- ✓ Екзитус 08.2014 - 21 г след изязата на мултиплен миелом.

## ММ - най-честата индикация за автоложна трансплантация

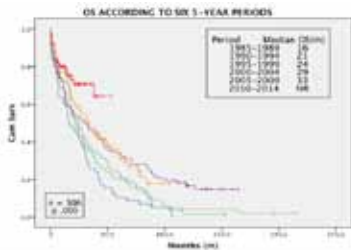


EBMT - регистър 2015г

## Коментар на случая

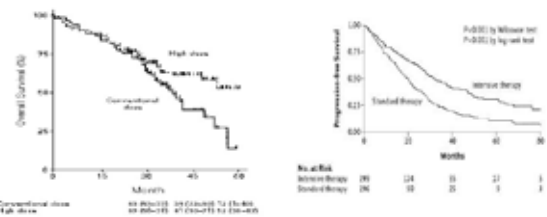
- ❖ Тази пациентка представлява 10% от болните с преживяемост >10г към 90-те г. на XX век
- ❖ Тя представлява 10% от пациентите, чиято продължителност на отговор след втора трансплантация надвишава тази на първата
- ❖ Високо-дозовата терапия с авто-СКТ е първият голям успех към удължена преживяемост на пациентите с мултиплен миелом

## Днес преживяемостта на болните с ММ е повече от два пъти по-дълга



- Високо-дозовата терапия с автоложна трансплантация на стволови клетки
- Новите агенти
- „Новите“ нови агенти

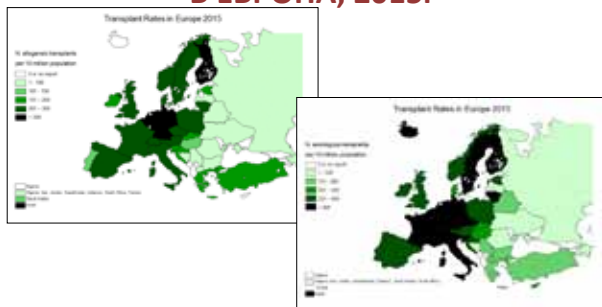
## Авто-СКТ удължава OS (и в годините преди новите агенти)



Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-97.

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-1883.

## ТРАНСПЛАНТАЦИОННА АКТИВНОСТ В ЕВРОПА, 2015г



EBMT - регистър 2015г

## Авто-СКТ удължава OS (и в годините преди новите агенти)

Study	L1/L2 Regimen	SCT	SCT	Response Rate		PFS/OS		OS		Subseq. events	
				CR	CR + PR	CR	CR + PR	CR	CR + PR	CR	CR + PR
Attal 1996	VAD x4 with 100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	VAD x4	100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	CR: 76% CR + PR: 93%	CR: 76% CR + PR: 93%	Median: 37 mo Median: 57 mo	Median: 37 mo Median: 57 mo	50%	52%	8%	8%
Child 2003	VAD x4 with 100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	VAD x4	100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	CR: 81% CR + PR: 93%	CR: 81% CR + PR: 93%	Median: 37 mo Median: 57 mo	Median: 37 mo Median: 57 mo	50%	52%	8%	8%
Harousseau 1996	VAD x4 with 100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	VAD x4	100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	CR: 76% CR + PR: 93%	CR: 76% CR + PR: 93%	Median: 37 mo Median: 57 mo	Median: 37 mo Median: 57 mo	50%	52%	8%	8%
Stoppa 1996	VAD x4 with 100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	VAD x4	100 mg/m <sup>2</sup> of cyclophosphamide	CR: 76% CR + PR: 93%	CR: 76% CR + PR: 93%	Median: 37 mo Median: 57 mo	Median: 37 mo Median: 57 mo	50%	52%	8%	8%

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-97.  
Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-1883

### Авто-СКТ в ерата на новите и най-нови агенти

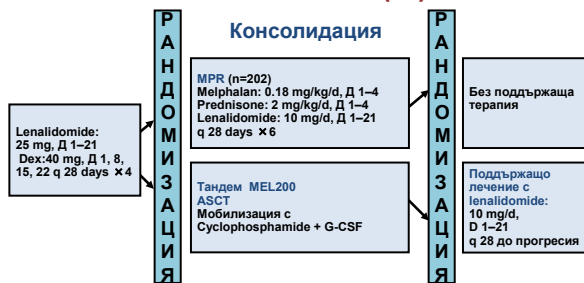
- **Lenalidomide (Revlimid, Celgene)**
- **Bortezomib (Velcade, Millennium/Takeda Oncology)**
- **Pomalidomide (Pomalyst, Celgene)**
- **Carfilzomib (Kyprolis, Amgen)**
- **Ixazomib (Ninlaro, Millennium/Takeda Oncology)**
- **Panobinostat (Farydak, Novartis)**
- **Elotuzumab (Empliciti, Bristol-Myers Squibb)**
- **Daratumumab (Darzalex, Janssen)**

Безпрецедентна ефикасност и ефективност на новите агенти - хематологичната общност потвърждава ролята на високо-дозовата терапия + Авто-СКТ

### Кой индукционен режим?

- ❑ Конвенционалните режими VAD, VBMCP/VBAD, CY/DEX, както и дублетите THAL/DEX и BOR/DEX водят до пълен отговор претрансплантационно в 10% от пациентите, 25–35% посттрансплантационно като 5-10% от болните задържат постигнатия отговор > 10г.
- ❑ Триплетите VTD и VRD дават пълен отговор претрансплантационно при 20-35%, след трансплантация - 45-55%; няма данни за дългосрочната (>10г) преживяемост
- ❑ Триплетите VCD и PAD са най-широко използваните в Европа. Техните резултати изглеждат малко по-слаби в срв с комбинациите с имуномодулатори (Американския избор) . Има много данни , че с приложение > 4 цикъла ( 6-8 пре-/посттрансплантационно) се достига по-висока честота на дълбок терапевтичен отговор .

### Melphalan+ Prednisone+Lenalidomide (MPR) vs MEL200/ASCT последвани от Lenalidomide+ Дexamethasone (Ld)



PFS в трансплантационното рамо 60% срещу 38% на 3 год.

Palumbo A et al. Blood. 2009; 2013.

### Анализ на 153 проучвания, обхващащи 22 700 пациенти, заключава, че:

Авто-СКТ след индукция с нови агенти:

1. Подобрява качеството (дълбочината) и честотата на терапевтичния отговор
2. Удължава PFS
3. Удължава преживяемостта в срока на проследяване
4. Прогнозира се безпрецедентна обща преживяемост
5. В допълнение : трансплантацията на стволови клетки е в състояние да постигне MRD (-) , предиктор на удължена PFS и OS

### Проучвания доказват висока ефективност на авто-СКТ в ерата на новите агенти

КОЛЕКТИВ	ИНДУКЦИЯ	ОТГОВОР	КОНСОЛИДАЦИЯ	ПОДДЪРЖАЩА	Библиогр.
Medical research council	CTd	CR in 50%	No	Thalidomide vs 0	Morgan et al
Dana-Farber Cancer Institute	VRd	PFS in 92% at 1 y	No	Not in transplanted patients	Richardson et al
European Myeloma Network	Carfilzomib,thalidomide,dexa	≥VGPR in 60%	Carfilzomib,thalidomide,dexa	No	Sonneveld et al
Intergroupe Francophone du Myelome	Vd	≥VGPR in 54%	Lenalidomide x2	Lenalidomide vs 0	Roussel et al
Programa Espanol..	VTd	≥CR in 46%	No	Interferon vs thalidomide vs bortezomib, thalidomide	Rosinol et al

### Селекция на пациентите за авто-СКТ

- ❑ **Фактори от страна на пациента:** възраст ( 65-70г), общо състояние, съпътстващи заболявания и когнитивни функции
- ❑ **Фазата на болеста:** най-добри резултати при първа ремисия, най - лоши резултати при първично рефрактерна болест и прогресия на болеста ( но това не е противопоказание per se).
- ❑ **Цитогенетичен профил:** del1p31-32, t (4; 14) и del17p - лоши резултати след трансплантация : изискват нов агент - базирана индукция, консолидация и поддържащо лечение

### Проучвания доказват висока ефективност на авто-СКТ в ерата на новите агенти

КОЛЕКТИВ	ИНДУКЦИЯ	ОТГОВОР	КОНСОЛИДАЦИЯ	ПОДДЪРЖАЩА	Библиогр.
Italian group for adult hematologic diseases	VTd	Tandem: ≥VGPR in 89%	VTd x 2	dexamethazone	Cavo et al
Dutch-Belgian hemato-oncologycooperative group and the German multicenter myeloma group	PAD	Single (n=210)and tandem (n=142): CR or near CR in 49%	No	PAD x 2 y	Sonneveld et al
European Myeloma network	VMP x 4	Single vs tandem	VRd x 2 vs 0	Lenalidomide	Strichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
Dana – Farber Cancer institute	VRd	Single vs 0	No	Lenalidomide	Richardson et al

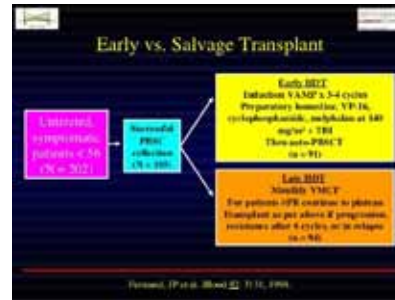
### Миеломната нефропатия и авто - СКТ

- **Нивото на креатинина <200мкмол/л не влияе на честотата на постигане на пълен отговор или времето до прогресия**
- **По-високите нива на креатинина са свързани с по-висока смъртност на ден +100 (3 - 5%), по-кратка обща преживяемост (62% на 30-ия месец) и забавено захващане на тромбоцити (средно D+ 17).**
- **Пациентите с повишен креатинин изискват намаляване на кондициониращата доза на мелфалан до 140 mg / m2.**

## МОБИЛИЗАЦИЯ

1. Cyclophosphamide 1,5 g / m<sup>2</sup> D 1 – 2 +G-CSF
  2. Само G-CSF
- ✓ При CD34+ > 10 / μL, започнете афереза
  - ✓ Ако CD34 <10 / μL и WBC > 1 / μL в продължение на 3 дни, се прилага Plerixafor
  - ✓ Обикновено индукционни режими, съдържащи Lenalidomide изискват мобилизация с Plerixafor
  - ✓ Минимално ефективно количество PBSC 2.5x10<sup>6</sup>/кг
  - ✓ Международните и национални ръководства препоръчват събирането на достатъчно стволови клетки за две трансплантации при всички, отговарящи на условията пациенти

## „Ранна“ vs „късна“ авто-СКТ

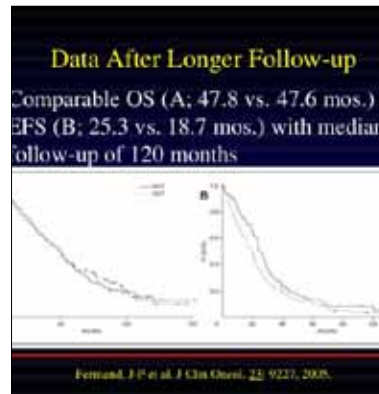


Какво казват ОПИТЪТ и проучванията

## КОНДИЦИОНИРАНЕ

- **ЗЛАТЕН СТАНДАРТ „Melphalan 200мг /м<sup>2</sup>“ + +периферни хемопоеитични стволови клетки**
  - При изисквания за редукция на дозата - възраст, общо състояние, миеломна нефропатия - Melphalan 140/м<sup>2</sup>
  - Добавяването на допълнителни медикаменти – Bortezomib, Alexan, Busulfan и др или ТВ1 не подобряват ефективността на метода, но са свързани с по-висока токсичност

...след дългосрочно наблюдение – 120 месеца

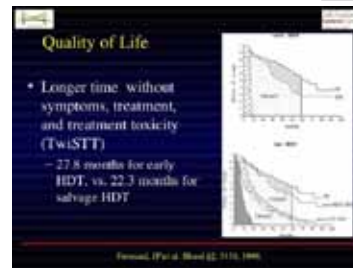


- Резултатите за общата и свободната от събития преживяемост са сравними

## КОНСОЛИДАЦИЯ И ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ

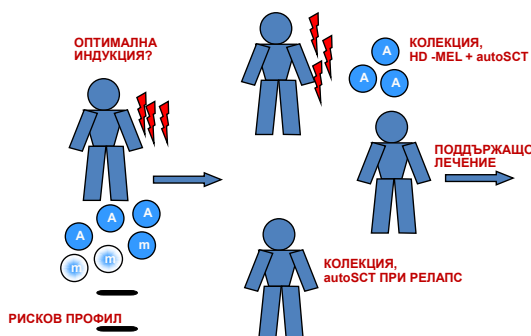
- Консолидацията след автоложна трансплантация не е стандартен терапевтичен подход, но резултатите от проучванията изглеждат обещаващи.
- Поддържащата терапия с Lenalidomide след авто-СКТ е утвърдена терапевтична опция. В процес на уточняване на нейната продължителност, като се разчита основно на проследяването на MRD.
- Други ефективни възможности за поддържащо лечение са протеазомните инхибитори и моноклоналните антитела.

## Качеството на живот

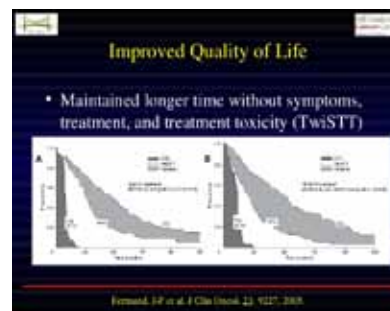


- ✓ По – дълго време без симптоми, лечение и свързана с него токсичност

## „РАННА“ vs „КЪСНА“ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ



## Качеството на живот



- ✓ По – доброто качество на живот е поддържано за по – дълго време



### НУЖНИ СА ОЩЕ ДАННИ.....

- Данните от EMN02 / H095 и IFM / DFCl 2009 не показват разлика в OS, но е необходим по-дълъг период на проследяване
- Анализ на причините защо не е извършена авто-СКТ след 1-та индукция
- Характеристиката на релапса, при който се извършва отложена авто-СКТ
- Кои пациенти имат по-голяма полза от ранния подход (с високорискова цитогенетика?) и какви са предимствата на отложения подход?
- Каква част от пациентите, с отложена ASCT, влизат в дългосрочна ремисия
- Токсичност и странични ефекти
- Качество на живот
- Цена/ефективност

### Най-голяма полза от тандем-авто – СКТ имат болните, непостигнали CR и VGPR

4 проучвания - сходни резултати:  
 Fermand et al 2005, Cavo et al 2007, Sonnenvelt et al 2004, Goldschmidt et al 2005r

- Рандомизация единична срещу тандем - СКТ.
- Без разлика в общата преживяемост
- Но проследяването варира от 42 до 53 месеца
- Пациентите, които не са в CR или VGPR след първата СКТ имат най – голяма полза от „тандем“.
- Тези две проучвания не са подходящи за оценка на еквивалентността на „единична“ срещу „тандем“ трансплантации при пациенти, постигнали CR или VGPR след първата трансплантация
- Няма статистическа сила за адекватно сравнение между единична и тандем – СКТ при пациенти с CR и VGPR

### “SINGLE” vs “TANDEM”?

### Данни от дългосрочното наблюдение :

▪ Barlogie et al 2012r : актуализиране на данните от няколко проучвания върху автоложна трансплантация:

- IFM90 (N = 194)
- IFM04 (N = 402)
- IFM9902 (N = 692)
- IFM9904 (N = 197)
- S9321 (N = 817)
- TT1 (N = 231)
- TT2 (N = 668)
- TT3 (N = 303)

- Тандем - СКТ има по-добра ефективност от единична - СКТ и стандартна терапия.
- OS е по-дълъг, когато EFS е > 3.5 г след тандем – СКТ

### Определение:

1. **Тандем - СКТ** - планиран втори курс високо-дозова терапия + СКТ в рамките на 6 месеца след първата
  - Авто-авто
  - Авто-ало
2. **Втора –СКТ** - при релапс

Според NCCN, тандемна трансплантация със или без поддържаща терапия може да се има предвид при всички пациенти, които са кандидати за SCT и е вариант за пациенти, които не постигат поне VGPR след първата автоложна SCT.

NCCN guidelines, 2018

Cochrane Database of Systematic Reviews

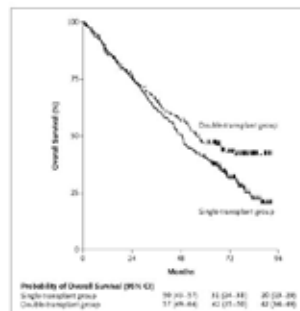
First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies (Review)

Naumann-Winter F, Grehl A, Borchmann P, Behlhus J, Egerter A, Schnell B

14 контролирани проучвания, 1506 болни, 1995-2011 Medline and PubMedCentral

### IFM-94 M.Attal et al, NEJM 2003

- 399 новодиагностицирани пациенти с MM, <60г от 1994г
- Рандомизация за единична или тандем авто-авто-СКТ
- Средно време до „тандем“ – СКТ 2.5мес
- Без значима разлика в ORR
- Последвано от разнообразни сценарии: наблюдение, конвенционална терапия или поредна SCT
- EFS 7 г. - 10% в групата с единични СКТ, в срв с 20% в групата “tandem”
- Изчислената OS - на 7 г. е 42% в рамото „тандем“ срещу 21% в рамото „единична“ (P=0.01)



### Изводи на авторите:

Не всички проучвания се оказват достатъчно информативни за категорично становище: „ единична или тандем ASCT“

1. Нито едно от проучванията не е включило така наречените "нови агенти", които сега се считат за стандартно лечение за MM.
2. Качеството на проучването намалява, тъй като в рамото „тандем-СКТ“ не се отчита рязкото намаление на броя болни ( по немедицински и медицински причини)
3. Докладването на резултатите от смъртността, свързана с лечението или трансплантацията, трябва ясно да определи вида и броя на събитията (числителя) в добре дефинирана популация (знаменателя)

## А в ерата на новите агенти?

- **Проспективно, рандомизирано проучване фаза III GMMG-HD2**
- **Цел:** да демонстрира не по-малка ефективност на единична срещу тандем- АСКТ
- 358 новодиагностицирани пациенти с MM
- Средно време за проследяване >11 години
- Доказва не по-малка ефективност на единичната трансплантация
- Сходни EFS и OS
- В тандем рамото 26% (n = 47/181) от пациентите отказват втори HDM / ASCT поради немедицински причини.
- OS след първия релапс е значително по-кратка в тандем рамото (P = 0.04).

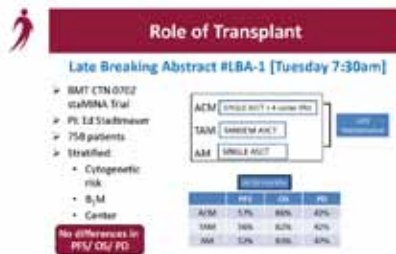
Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):731-41

## Авто-СКТ - втора (при релапс)

Study	Results*	Factors Associated With PFS and OS
Clark <sup>2015</sup>	4.4 OS, 23% for HEMARCT, 22% for CCT Median OS for patients with RD1+19 mos 3.9 for HEMARCT, 3.8 for CCT	RD1 +19 mos, younger age associated with improved OS
Yoon <sup>2015</sup>	Median PFS: 18 mos for HEMARCT, 9.1 mos for CCT Median OS: 31.5 mos for HEMARCT, 21.4 mos for CCT	CCT, RD1 +19 mos, RD1 stage RD1 score associated with worse OS
Bank <sup>2015</sup>	Median PFS: 14 mos Median OS: 32 mos	RD1 +11 mos
Conditio <sup>2015</sup>	Median PFS: 16.1 mos, median OS: 23 mos Median OS from stage after ASCT: 4.57 mos for HEMARCT, 4.66 mos for CCT	RD1 +12 mos, first time of therapy, CR with ASCT + associated with better OS RD1 +12 mos associated with better OS
Benson-Snyder <sup>2015</sup>	RD1 +18 mos Median PFS: 18.7 mos, median OS: 28.47 mos RD1 +18 mos Median PFS: 17.3 mos, median OS: 31.3 mos	RD1 +24 mos associated with improved PFS and OS
Lemson <sup>2015</sup>	Median PFS: 18 mos Median OS: 4.7	before PFS: RD1 +18 mos, +12PFS with salvage treatment, no maintenance therapy before OS: Age only, RD1 +18 mos
Mikhael <sup>2015</sup>	Median PFS: 18 mos (24 PFS: 19M) 3.4 OS: 40%	RD1 +36 mos, 3.4 OS: 34% RD1 +36 mos, 3.4 OS: 43%
Lin <sup>2016</sup>	Median PFS: 3.3 mos Median OS: 20.7 mos	RD1 +12 mos, 4.9 point loss of therapy associated with worse OS
Walt <sup>2016</sup>	Median PFS: 11.2 mos Median OS: 35.7 mos	Median RD1, 7 number of prior lines of therapy associated with worse OS

## Проучването StaMINA, ASH 2016 – добри новини за пациентите

Проучване „StaMINA“ - тандем авто - SCT, последвана от поддържащо лечение с Lenalidomide има сравними резултати с единична авто - SCT +/- консолидация, последвана от поддържащо лечение с Lenalidomide



## Роля на ASCT при рецидив – атрактивна възможност, подкрепена от сериозни резултати

Данни за значително по – голяма полза от salvage ASCT :

- PFS - 19 мес спрямо 11 мес
- OS – сравним резултат при проследяване 12 мес

Консенсус :

Сериозни са данните, показващи полза от salvage ASCT в сравнение с конвенционална XT и следователно тази терапевтична възможност трябва да се обсъжда след дълъг PFS над 18 мес ) след начална ASCT (ниво на доказателственост 1b, ниво на препоръчителност A )

High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial

Summary  
Background: Relapsed multiple myeloma has an elevated relapse rate and the role of autologous stem-cell transplantation is unclear.

## Роля на втората трансплантация при прогресия - полезна спасителна стратегия

- ✓ По-висока обща преживяемост и PFS в сравнение с химиотерапия, ако продължителността на отговора от първата трансплантация надвишава 18 месеца
- ✓ Неблагоприятни фактори:
  - - Кратко време до прогресия след първата трансплантация
  - - Непостигане на CR
  - - Голям брой линии терапия, предшестващи втората трансплантация

## Алогенна трансплантация при MM

Място на алогенните трансплантации при MM

Кондициониращ режим: RIC vs. MAC

graft vs. myeloma ефект

Поведение в post Trx период

## Роля на втората трансплантация при прогресия - полезна спасителна стратегия

- ✓ Други аспекти:
  - - Достъп до нови агенти. Втората авто - СКТ постига по-добра ерадикация на болестта при ограничен достъп до нови агенти
  - - Авто-СКТ има по-добро съотношение разход/ефективност в сравнение с дълготрайното приложение на „новите“ нови агенти
  - - Позволява отлагането на приложението на нови агенти за следващи релапси

## Място на алогенната трансплантация в лечението на мултиплен миелом

- Пациенти с неблагоприятни цитогенетични маркери del17p, t(14;16), t(14;20), del13q + R-ISS 3 (5-year OS and PFS 40% и 24%)
- Рефрактерни/рецидивирали пациенти след HD-ASCT, - тандем (auto/allo)
- Up-front терапия

Dispenzieri et al. Mayo Clin Proc 2007;82:323 -341; Kumar et al. Mayo Clin Proc 2009 84:1095-1110; Mikhael et al. Mayo Clin Proc 2013;88:360-376

### Миелоаблативни кондициониращи режими – висок процент ранна свързана с лечението смъртност (TRM)

**Table 1. Myeloma remission consolidation in multiple myeloma with conditioning chemotherapy**

Reference	Year pub.	First author patients	Conditioning	CR/CRi	TRM	OS	TRM
EMT registry <sup>17</sup>	20	Allogeneic patients	Cr2B, Bu2, iATD	49%	4%	Median OS 24 mo	16%
International Cancer Registry <sup>18</sup>	19	Allogeneic patients	Bu2/Flu, Cr2B	27%	4%	11% at 11 y	9% at 11 y
EMT <sup>17</sup>	20	Autologous patients	Cr2B, Bu2, iATD	59%	3%	NR	NR
EMT <sup>17</sup>	20	Autologous patients	Cr2B, Bu2, iATD	59%	3%	NR	NR

Abbreviations: CR, complete remission; CRi, partial complete remission; OS, overall survival; NR, not reached; TRM, treatment-related mortality; Bu, busulfan; Cr, cyclophosphamide; Flu, flutamide; iATD, intermediate-dose total body irradiation; NR, not reached; OS, overall survival; TRM, treatment-related mortality; y, year.

### Заклучение

Приложението на авто-СКТ за лечение на мултиплен миелом се увеличава. Пропорционално се увеличава и на преживяемостта на болните.

Докато не се докаже противното, авто-СКТ остава „златен стандарт“ за пациентите, които отговарят на условията.

### Тандем авто/авто или авто/ало?

Tandem ASCT vs. Allo/RIC

	Number of Autologous ASCT (n)	Number of Allo/RIC (n)	CR/CRi (n) (p-value)	OS (months) (p-value)	TRM (%) (p-value)
Multiple Myeloma [19]	150 vs 40	Flutamide, busulfan, ATD	25 vs 21 (p=0.8)	Not evaluated	
Multiple Myeloma [20]	80 vs 42	Lamivudine TBi	26 vs 15 (p=0.04)	36 vs 29 (p=0.02)	4% vs 16% (p=0.08)
Multiple Myeloma [21]	85 vs 25	Flutamide, Melphalan	40 vs 11 (p<0.001)	31 vs not reached (p=0.02) vs 19.6 (p=0.4)	5 vs 10 (p=0.09)
Multiple Myeloma [22]	388 vs 198	Lamivudine TBi	19 vs 9 (p=0.004)	46% vs 42% (3y) (p=0.7)	Not evaluated
Multiple Myeloma [23]	44 vs 18	Lamivudine TBi	28 vs 15 (p=0.003)	33 vs 38 (p=0.02)	18 vs 2

# SARS COV2 КЛИНИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

## Олиана Бойкинова

**БИТКАТА** между микроорганизмите, в частност вирусите, е от както съществува човечеството.

*„Задачата на добрия лекар е да направи необходимото и да спести и излишното“*  
Ф. Хоф




### COVID 19! Коронавирус – откога и докога?

- Кой е коронавирусът? Как се разпространява? Кой боледува? Кой оздравява? А бъдещето...?
- Кое прави разпространението, клиничното протичане и лечението при пациенти със SARS CoV2\_2020 уникално?



### 100 years ago SPANISH FLU

### HIV/AIDS

**Последният век вирусни инфекции са причинили две големи пандемии.**

- „Испански грип“ 1918-1919г. - убил около 50 милиона души
- Настоящата HIV епидемия – убила само през 2013 г. около 1.5 милиона души
- SARS CoV2 - над 25 милиона заразени и над 800 000 загинали, ... ???

https://www.raredis.org/ru/covid19/covid19-what-is-it.html

**В момента са известни поне 7 вида коронавирус, които причиняват заболявания при хората.**



- Alfacoronavirus
- Betacoronavirus 2022 - SARS-CoV 2012 - MERS-CoV 2019 - SARS-CoV-2
- Gamacoronavirus
- Deltacoronavirus

WHO, Research needs for the Battle against Respiratory Viruses (BRVR), Background document 2013

### COVID 19 - разпространение



- SARS CoV2- глобален, здравен проблем
- Честа заболяемост с възможни тежки усложнения и смърт
- Целогодишно разпространение
- Налични само общоизползвани антивирусни средства
- Липса на специфично лечение и ваксина на този етап

WHO, Research needs for the Battle against Respiratory Viruses (BRVR), Background document 2013

### Клинична манифестация


**Инкубационен период** - варира от 2 до 14 дни, средно 5-7 дни.

**COVID-19 се характеризира с клиничната симптоматика на остра респираторна вирусна инфекция:**

- ✓ фебрилитет (87,9% - 90%);
- ✓ кашлица (суха или с малко количество храчка) в 67,7- 80% от случаите;
- ✓ злуд (55%);
- ✓ умора (38,1% - 44%);
- ✓ опресия в гърдите (> 20%).

**Най-тежко** дистинция се развива 6-8 дни след заразяването.

Сред първите симптоми могат да бъдат:	Възможни симптоми:
✓ анорексия (13%);	✓ ризико влошаване на състоянието с промени в съзнанието;
✓ обривване (9%);	✓ неврологични прояви -36,4%
✓ главоболие (8%);	✓ нарушена бъбречна функция
✓ заматаност (5%);	✓ нарушена чернодробна функция (50,7%) при постъпване
✓ диария (3,3% -3,7%);	
✓ гадене;	
✓ гърчове -5%;	
✓ тахикардия и аритмия	
✓ анорексия 10%	
✓ трясане, изпотвяване	



### Форми според клиничното протичане:

- Безсимптомни
- Леки форми, при 80% от пациентите – ОРВИ, засягат се само горните дихателни пътища
- Средно тежки -пневмония без дихателна недостатъчност
- Тежки форми на COVID-19-класифицирани 20% като тежки (15% тежко болни, 5% в критично състояние).

- ✓ пневмония с ДН, хипоксемия (SpO2 под 88%), развива се при над 30% от пациентите.
- ✓ Най-тежката проява на SARS е двустранната вирусна пневмония, усложнена от ARDS или белодробен оток. Възможен е респираторен арест, който изисква изкуствена вентилация на белите дробове в условията на отделението по анестезиология и реанимация. Патогенезата на ARDS при COVID-19 е доминирана от прекомерен имунен отговор с бързо развиваща се фатална цитотинова буря, повишаване на нивата на интерлеукин-IL-6. Сепсис с прогресираща дихателна недостатъчност, добавяне на вторична инфекция
- ✓ септичен (инфекциозно токсичен) шок

Тежките форми на COVID-19 корелират с високи цитотинови нива на IL-6 и IL-10 и по-ниски нива на CD4 + T и CD8 + T. При най-тежките случаи на COVID-19 може да се развие цитотинова буря. Дисбалансът на провъзпалителни фактори и противовъзпалителни фактори може да причини имуно увреждане.

Наблюдявани са при пациенти в напреднала възраст (60 и повече год.) и при полиморбидни такива -захарен диабет (в 20%), артериална хипертония (в 15%), други сърдечно-съдови заболявания (15%).

### Рискови фактори за тежко заболяване

Съпътстващите заболявания и други състояния, свързани с тежки заболявания и смъртност, включват:

- Напреднала възраст
- Сърденно-съдови заболявания
- Захарен диабет
- Хипертония
- Хронична белодробна болест
- Рак (по-специално хематологични злокачествени заболявания, рак на белите дробове и метастатични заболявания) [51]
- Хронично бъбречно заболяване
- Затлъстяване
- Пушене

Лабораторни характеристики свързани с по-лоша прогноза:

- Лимфопения
- Тромбоцитопения
- Повишени чернодробни ензими
- Повишена лактат дехидрогеназа (LDH)
- Повишени възпалителни маркери (напр. С-реактивен протеин [CRP], феритин)
- Повишен D-димер (> 1 мкг / мл)
- Повишено протромбиново време (PT)
- Повишен тропонин
- Повишена креатин фосфокиназа (СРК)
- Остра бъбречна увреждане

Генетичните фактори на хоста



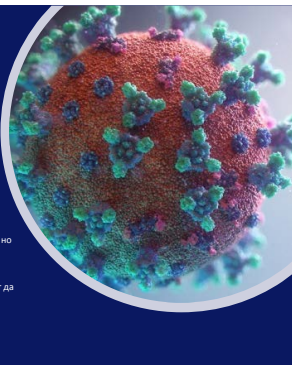
### ДИАГНОЗА

Базира се на клиничен преглед, данни от епидемиологична анамнеза, лабораторни и образни изследвания.

- **Лабораторни тестове:**
  - ✓ ПНК, ДНК, СФЕ, СРР, тропонин,
  - ✓ Биохимични изследвания (урей, креатинин, електролити, чернодробни ензими, билирубин, глюкоза, албумин), коагулограма.
- SpO2
- **Образни изследвания:**
  - ✓ компютърна томография (КТ) на белите дробове
  - ✓ обзорна рентгенова снимка на гръдните органи - двустранните инфилтрати тип „матово стъкло“ или консолидации на инфилтрати, разпространени предимно в долния и среден дял на белите дробове, възможен малък плеврален излив;
  - ✓ ЕКГ
- **Вирусологични изследвания:**
  - SARS-CoV-2 ПНК чрез PCR

### Изход

- По литературни данни, 39% до 65% от хоспитализираните пациенти са оздравели 14 до 21 дни след поставяне на диагнозата.
- 13% са без симптоми след 60 дни след началото на заболяването
- Най-честите персистиращи симптоми са:
  - ✓ умора (53 %),
  - ✓ диспнея (43 %),
  - ✓ болки в ставите (27 %) и
  - ✓ болки в гърдите (22 %).
- Мнгой не е имал фебрилитет или симптоми на остро заболяване.
- Персистиране на симптомите има и при пациентите с по-леки клинични форми.
- Липсва систематична оценка на дългосрочните последици от COVID-19, но наличните данни и доказателства от други коронавируси предполагат продължително увреждане на дихателните органи, както и сърдечни последици след COVID-19, дори сред амбулаторни пациенти.
- Пациентите, които са били критично състояние от COVID-19, също могат да бъдат изложени на риск от синдром на пост-интензивни грижи (трайни увреждания в познавателната способност, психичното здраве) или физическата слабост, въпреки че честотата след COVID-19 е неизвестна.
- Общата смъртност е 2,3%.



### ЛЕЧЕНИЕ

#### Комплексно и включва:

- Динамично наблюдение на състоянието на пациента с цел установяване признаци на влошаване.
- Поддържаща патогенетична и симптоматична терапия
- Поддържащи грижи за пациентите
- Кислородна терапия, антибиотично лечение и противовъзбъчно лечение, екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) и др.
- Лечението на коморбидни заболявания.
- Механичната вентилация

### Как да различим коронавируса от други ОРЗ



#### СИМПТОМИ НА КОРОНАВИРУС

Няма внезапно начало, стартира с прояви от страна на ГДП, които прогресират, бързо развитие на пулмонарен дистрес синдром, (ARDS) и може да се прояви скоро след появата на диспнея

Бавен възстановителен период

Няма специфични клинични характеристики, които все още могат надеждно да разграничат COVID-19 от други вирусни респираторни инфекции, въпреки че развитието на диспнея няколко дни след появата на първоначалните симптоми предполага наличието на COVID-19.

#### СИМПТОМИ НА ГРИП

внезапно начало, тежък ТИС (температура, главоболие, болки в мускулите), на втория - третия ден - трахеит

RSV

Тежки респираторни заболявания с кашлица, Астматичен синдром, Бронхиолит, Дихателна недостатъчност

Риновируси

Ринорея, сълзотечение, фотофобия, кихане, прод. хрема, умерено главоболие и неразположение

### Етиологично лечение при възрастни

Идентифицирани и препоръчани са няколко медикамента за употреба в комбинация:

- ✓ лопинавир + ритонавир,
- ✓ хлорохин / вирусно влизане, така и след влизане /
- ✓ хидроксихлорохин, според някои проучвания комбинацията от азитромицин с хидроксихлорохин засилва антивирусния ефект на последния
- ✓ Интерферони- интерферон бета-1b (IFN-β1b) има антипролиферативно, антивирусно и имуномодулиращо действие. В настоящи клинични проучвания IFN-β1b се използва в комбинация с лопинавир + ритонавир. IFN-α при тежки остри респираторни инфекции е с риск от ARDS поради повишена експресия на провъзпалителни фактори.
- ✓ умифеновир,
- ✓ ремдезивир /действа само на етап след влизане/
- ✓ фапирапир
- ✓ Рековалесцентна плазма и хиперимунен гамалобулин
- ✓ плазмафереза

### Клинични особености на коронавирусната инфекция при деца

- Младите хора и децата са по-малко податливи на новия коронавирус. Коронавирусната инфекция, свързана с SARS, има по-лек клиничен ход и благоприятни резултати при деца под 12 години в сравнение с юноши и възрастни.
- Клиничната характеристика е свързана както ринофарингит, така и бронхит, бронхиолит, пневмония. Възможно е наличието на смесена инфекция с други респираторни вируси (RSV, риновирус, бокавирус, аденовирус), което усложнява хода на заболяването и води до увреждане на долните дихателни пътища (пневмония, бронхиолит).

• **Основни симптоми:**

- ✓ Фебрилитет
- ✓ хрема, кашлица, ринорея, фарингит
- ✓ респираторен синдром, включващ задух, хипоксемия, тахикардия, признаци на ДН (цианоза, тираж)
- **Други възможни симптоми** са: гадене, повръщане, коремна болка и / или диарейен синдром, който често се проявява при деца с респираторни инфекции през първите 5-6 дни, включително инфекции, причинени от SARS-CoV и MERS-CoV.
- **Рискови фактори за тежко заболяване при деца, независимо от варианта на коронавируса:**
  - ✓ неблагоприятен преморбиден фон (белодробна болест, болест на Kawasaki);
  - ✓ състояние на имунодефицит от различен произход (деца над 5 години се разболяват по-често, пневмонията се регистрира 1,5 пъти по-често);
  - ✓ ко-инфекция на RSV.

### Патогенетично лечение

- Ив реанимация (2,5-3,5 литра на ден или повече, ако няма противопоказания).
- При пациенти в тежко състояние (реанимационни и интензивни отделения), ако е показано, инфузионната терапия се провежда под задължителния мониторинг на състоянието на пациента, включително кръвно налягане, аускулаторна картина на белите дробове, хематокрит (не по-малко от 0,35 l / l) и диуреза. Инфузионната терапия трябва да се поддържа с повишено внимание, тъй като прекомерното преливане на течности може да влоши насищането с кислород в кръвта, особено в условия на ограничена вентилация, а също така да провокира или влоши проявите на ARDS.
- Профилактика на мозъчен и белодробен оток, (фуросемид).
- мукоактивни медикаменти
- Инхалаторната терапия с бронходилататор (салбутамол) при бронхиален обструктивен синдром.
- Показанията за прехвърляне на ICU за коронавирусна инфекция са бързо прогресиращ ARF (RR > 25 на минута, SpO2 <92%, както и друга органична недостатъчност (2 или повече точки по скалата на SOFA).

### Симптоматично лечение

- Антипиретичното лекарство - първия избор при температури над 38,0-38,5°C е парацетамол, който се предписва по 500-1000 mg до 4 пъти на ден (не повече от 4 g на ден).
- терапия на ринит и / или ринофарингит



### Антибактериална терапия при суперинфекции

При пациенти, приети с диагноза тежка пневмония, в рамките на първите 2-3 часа след хоспитализацията, до изясняване на етиологията на пневмонията (вирусна, бактериална, вирусно-бактериална):

- ✓ амоксицилин / клавуланова киселина
- ✓ респираторен флуорохинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)
- ✓ цефалоспорин от трето поколение (цефотаксим, цефтриаксон) цефтаролин фозамил
- ✓ цефтаролин и линезолид

Последващото решение за промяна или отмяна на антибиотичната терапия трябва да се основава на данни от микробиологични изследвания и PCR.

При изолиране от дихателните пътища на:

- ✓ Staphylococcus aureus - цефазолин (дневна доза от 6 грама).
- ✓ Staphylococcus aureus (MRSA)- ванкомицин (дневна доза 2 g), цефтаролин (дневна доза 1,8 g), линезолид (дневна доза 1,2 g)
- ✓ Лечение на нозокомиални инфекции (Acinetobacter в 28% от интубираните пациенти, Colistin)
- ✓ На гъбични инфекции

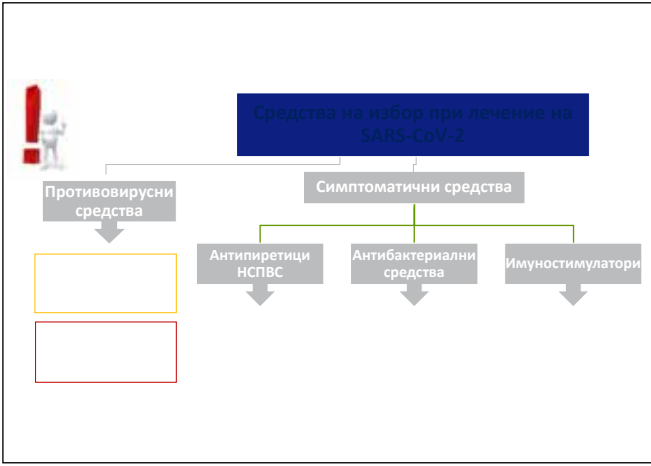


### В заключение

SARS-CoV-2 е нововъзникващ патоген, клиничните проучвания са още в процес на пълно изучаване, без в момента да е налице ефективен терапевтичен подход. Той се разпространява бързо и може да доведе до смърт на заразените пациенти.

Трябва да бъдат приложени ефективни превантивни мерки, за да се контролира от глобално разпространение. Постоянно се актуализират насоките, издадени от СЗО и от Центровете за контрол и превенция на заболяванията, както и от други експертни организации.

Съвместните усилия на всички хора - здрави, пациенти, медицински работници, организации ще помогне за преодоляване на тази глобална заплаха.



### Литература:

1. Kenneth McIntosh, MD, Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features, Aug 14, 2020.
2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020; 395:514.
3. Lisheng Wang, a, b Yiru Wang, a Dawei Ye, c and Qingquan Liua, Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. Int J Antimicrob Agents. 2020 Jun; 55(6): 105948.
4. Firas A, Rabi 1,\* ,Mazhar S, Al Zoubi 2Orcid, Ghena A. Kasasbeh 3, Dunia M. Salameh 3 and Amjad D. Al-Nasser 4Orcid, SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far, Department of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Yarmouk University, Irbid 21163, Jordan
5. Chih-Cheng Lai, a Tzu-Ping Shih, b Wen-Chien Ko, c Hung-Jen Tang, d and Po-Ren Hsueh, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar; 55(3): 105924.

### Собствени проучвания

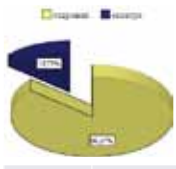
- Етнографски – пол, възраст, изход, имунологични параметри
- Средната възраст на пациентите в КНР е 51 години
- Средната възраст на пациентите в ИК Пловдив е 56 години




### Благодаря за вниманието!

Доц. д-р Олиана Бойкинова, дм

### ИЗХОД



		Възрастови групи				
		0-18	19-45	46-65	Над 65	Общо
ИЗХОД	оздравели	7 (100%)	61 (96,8%)	114 (88,4%)	63 (74,1%)	245 (86,27%)
	екзитус	0	2 (3,2%)	15 (11,6%)	22 (25,9%)	39 (13,73%)
Общо		7	63	129	85	284

## **НАУЧНА СЕСИЯ 4**

- ▶ **Хроничното дихателно подпомагане при невромускулни пациенти –  
къде е България?  
В. Гергелчева**

## ХРОНИЧНОТО ДИХАТЕЛНО ПОДПОМАГАНЕ ПРИ НЕВРОМУСКУЛНИ ПАЦИЕНТИ – КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ?

Велина Гергелчева

### Съдържание

- Неинвазивна вентилация (НИВ) при невромукулни пациенти – принципи, показания, ефективност
- Опитът в Дания, д-р М. Лауб, Източен Дихателен център, /репортаж на Григор Малинов, БНТ1/
- Нашият опит, доц. Й. Ямакова, УСБАЛО, ОАИЛ, Реимбурсация:
  - Примерът в Югоизточна Европа – 2 типа системи
  - Предварителни изчисления за България
- От първо лице:
  - Петер Микелсен, ДМД, Копенхаген
  - Виктор Додов, ДМД

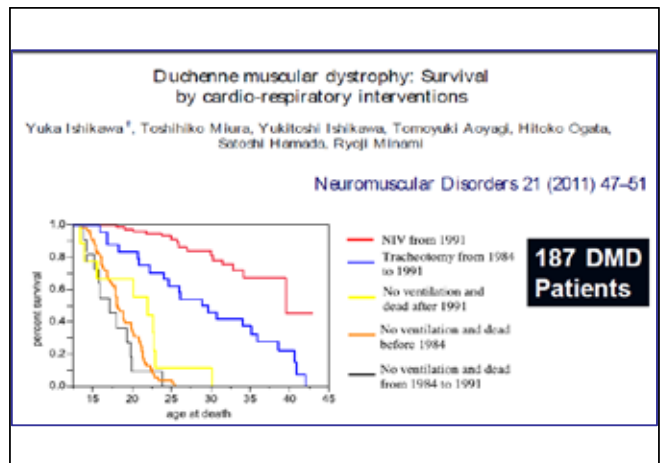
#### ❖ Неинвазивната вентилация (НИВ)

представлява вентилиране на белите дробове без инвазивна намеса върху дихателните пътища (интубация или трахеотомия).

- ❖ НИВ е подпомагаща терапия за осъществяване на адекватна оксигенация и вентилация при пациенти, които сами не успяват да поддържат тези функции.

#### Вероятност за дихателна недостатъчност

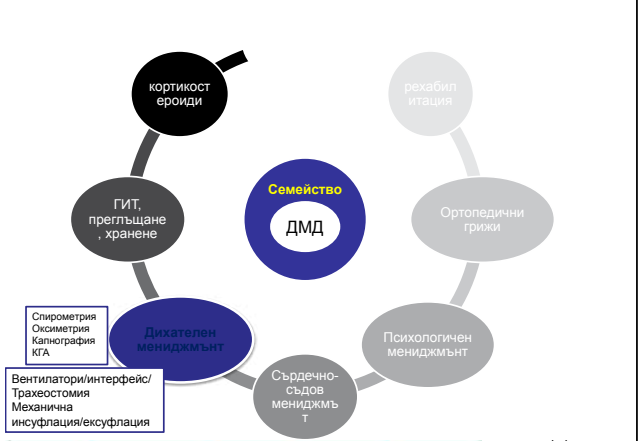
- **неизбежна:**
  - Duchenne muscular dystrophy (DMD)
  - Type I Spinal muscular atrophy (SMA)
  - Motor Neuron Disease (MND-ALS)
- **честа:**
  - Limb girdle MD 2C,2D,2F,2I
  - Nemaline myopathy
  - SMA type II
  - Acid maltase deficiency – Pompe disease
  - X linked myotubular myopathy
  - Ullrich congenital muscular dystrophy
  - Congenital myasthenia
  - Congenital myotonic dystrophy
- **рядка:**
  - Emery Dreifuss MD, Becker MD
  - Bethlem myopathy, Minicore, central core myopathy
- **Изключително рядка:**
  - FSH MD
  - Mitochondrial myopathy
  - Limb girdle MD 1, 2A,B,G,H,
  - Oculopharyngeal muscular dystrophy



Study	Design	N° of patients (age)	Interventions	Main Results	Limit
Vianello 2000	prospective case-control	14 patients (38.8± 23 yrs) versus 14 historical controls	E= NIPPV + CM C= MV via ETI	Mortality and treatment failure significantly lower in the NIPPV group	Severe bulbar involvement
Servera 2005	prospective cohort study	17 patients (48.7± 20 yrs)	NIPPV + MI-E	Successful in 17.6% (3/17) patients	Severe bulbar involvement
Vianello 2005	prospective case-control	11 patients (34.9± 17.3 yrs) versus 16 historical controls	E= NIPPV + MI-E + C C= NIPPV + CPT	Treatment failure was significantly lower in the experimental group	
Padman 1994	Retrospective study	11 NMD patients (+ 4 cystic fibrosis patients) with acute on chronic respiratory failure (4-21 yrs)	NIPPV + MI-E	treatment failure only 6.6% Significant RR and PaCO2 improvement Number of patients needing intubation only 1	
Niranjan 1998	Retrospective study	10 patients (13-30 yrs)	NIPPV + MI-E	Avoidance of ETI in all patients	
Bach 2000	Retrospective study	11 children (5-18 yrs) with ARF	Immediately upon extubation the patients received NIPPV ± MI-E	NIPPV was largely successful even in very young children with severe skeletal and bulbar muscle weakness	
Piastra 2006	Retrospective study	10 patients (3 month-12yrs)	NIPPV + CPT	The treatment was successful in 8 out of 10 patients	

Racca F, Del Sorbo L, Mongini T, Vianello A, Ranieri VM. Respiratory management of Acute Respiratory Failure in Neuromuscular Diseases. Minerva Anestesiologica 2010 ;76:51-62

#### Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy



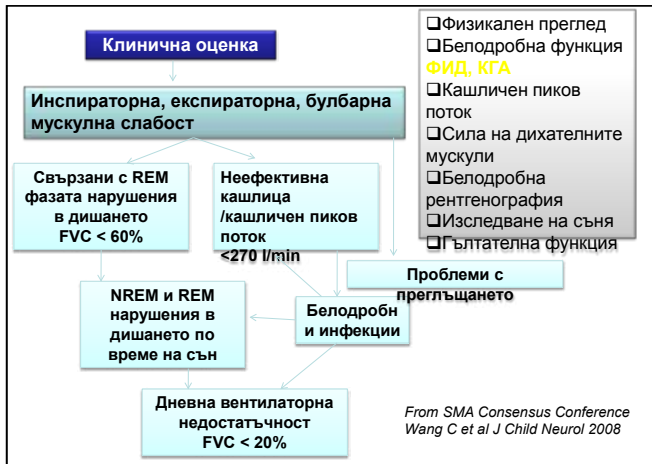
British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness

Jeremy Hull,<sup>1</sup> Roona Aniravan,<sup>2</sup> Elaine Chan,<sup>3</sup> Michelle Chatwin,<sup>4</sup> Julian Forton,<sup>5</sup> Jayne Gallagher,<sup>1</sup> Neil Gibson,<sup>6</sup> Jill Gordon,<sup>7</sup> Imelda Hughes,<sup>7</sup> Renee McCulloch,<sup>8</sup> Robert Ross Russell,<sup>2</sup> Anita Simonds<sup>4</sup>

**Table 4** Sleep disorders associated with neuromuscular disease (adapted from Dhand et al.)

**Box 1** Precipitating factors of acute respiratory failure in children with neuromuscular disease (adapted from Racca et al.)

- Инфекции на горните дихателни пътища
- Пневмония
- Ателектаза
- Сърдечна недостатъчност вследствие на кардиомиопатия и / или аритмия
- Седативни лекарства
- Аспирация
- Пневмоторакс
- Белодробна емболия
- Остра стомашна дилатация, свързана с НИВ



**Критерии за Неинвазивна вентилация**

Симптоми / признаци, свързани със слабост на дихателните мускули. Поне един от следните:

- Диспнея
- Тахипнея
- Ортопнея
- Разстроен сън поради нощна десатурация / възбуда
- Сутрешно главоболие
- Използване на допълнителни дихателни мускули в покой
- Парадоксално дишане
- Умора през деня
- Прекомерна сънливост през деня (ESS > 9)

**Аномални тестове за дихателна функция.** Поне един:

- FVC < 80% от предвидената стойност
- SNIP < 40 cmH2O
- MIP < 60 mmH2O
- Значителна нощна десатурация при нощна оксиметрия
- Сутрешен PaCO2 > 45 mmHg

**Дихателна недостатъчност е налице при наличие на един или повече от следните критерии**

**Дюшен Мускулна дистрофия**

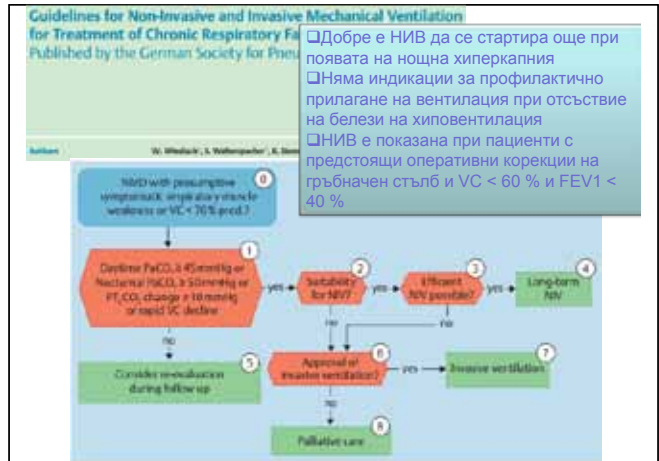
- FVC < 75% от предвидения;
- В положение по гръб VC < 75% от измерения в седящо или право положение
- Назално инспираторно налягане (SNIP) < 65 cmH2O (мъже), или 55 cmH2O (жени) при наличие на клинична симптоматика или SNIP < 40 cmH2O;
- PaCO2 > 6 kPa (през деня) или PaCO2 > 5 kPa (през нощта);
- значителна нощна O2 десатурация (>5% от нощта със SpO2 < 90);
- намалена диафрагмална функция

- НИВ трябва да се обсъжда с предимство пред ИВ при пациенти със симптоми или признаци на дихателна недостатъчност.
- НИВ може да подобри преживяемостта в продължение на много месеци (ниво А) и може да подобри качеството на живот на пациента (ниво С).
- Активно управление на секрети и предоставяне на устройства за подпомагане на кашлицата могат да повишат ефективността на асистираната вентилация в ALS (GCPP).
- ИВ има голямо влияние върху лицата, които се грижат за тях, и трябва да се започне само след информирано обсъждане.
- Непланираната (спешна) ИМВ трябва да се избягва чрез ранно обсъждане на въпросите, свързани с края на живота, координацията с екипи за палиативни грижи и подходящи авансови директиви.
- Кислородна терапия (без вентилация) трябва да се избягва, поради опасност от хиперкапния. Използвайте кислород само ако има хипоксемия.

**British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness**

Jeremy Hull,<sup>1</sup> Roopa Anupravan,<sup>2</sup> Elaine Chan,<sup>3</sup> Michelle Chabvin,<sup>4</sup> Julian Forton,<sup>5</sup> Jayne Gallagher,<sup>1</sup> Neil Gibson,<sup>6</sup> Jill Gordon,<sup>7</sup> Imelda Hughes,<sup>3</sup> Renee McCulloch,<sup>8</sup> Robert Ross Russell,<sup>2</sup> Anita Simonds<sup>9</sup>

- Деца с НМЗ със симптоматична нощна хиповентилация или дневна хиперкапния трябва да бъдат подпомогнати с НИВ.
- НИВ трябва да се обсъди при деца нуждаещи се от вентилация през деня.
- Когато се използват маски за цялото лице, трябва те да имат анти-асфиксия клапа, която позволява при повреда на вентилатора детето да вдишва въздух от помещението
- Деца, нуждаещи се от НИВ за повече от 16 часа на ден трябва да бъдат снабдени с два вентилатора



**Възможно белодробно включване**

SpO2 < 94%  
SpO2 < 92% при налицно белодробно заболяване  
SpO2 > 94% (или > 92% при белодробно заболяване) но с нарушения при дишане по време на сън

PaCO2 > 6 kPa (> 45 mmHg)  
PaCO2 < 6 kPa (< 45 mmHg), със симптоматика (ортопнея): КГА и/или изследване на съня

VC или FVC < 50% от предвиденото  
VC или FVC < 80% от предвиденото с налична симптоматика (ортопнея) В съображение влизат:  
VC в изправено и легнало положение  
Изследване на съня

SNIP или MIP < 40 cmH2O  
SNIP или MIP < 65 cmH2O за мъже 55 cmH2O за жени, плюс определени симптоми  
редукция > 10 cmH2O за 3 месечен период

Indications for NIV	Contraindications for NIV	NIV SETUP	NIV Monitoring
<p><b>ХОББ</b> pH &lt; 7.35 pCO2 &gt; 6.5 kPa, D-Ч &gt; 23 Вълрики бронхиопатията и кислородна терапия</p> <p><b>НМЗ</b> диспнея с D-Ч &gt; 20, VC &lt; 11 дори ако pH &lt; 7.35 pCO2 &gt; 6.5 kPa</p> <p><b>ОХС</b> pH &lt; 7.35 pCO2 &gt; 6.5 kPa D-Ч &gt; 23 или дневен pCO2 &gt; 45 mmHg и сънливост</p>	<p><b>Абсолютни</b> Тежки лицеве деформитети Изгаряне на лице Фиксирана обструкция на горни ДП</p> <p><b>Относителни</b> pH &lt; 7.15, GCS &lt; 8 Обърване възбуда Когнитивни нарушения</p> <p><b>Индикации за трансфер в ИО</b> ОХДН с предстоящ респираторен арест Неуспех на НИВ Невъзможност за поддържане на Sat 85-88% на НИВ Необходимост от седация, строг мониторинг, и/или възможна трудна интубация при ОХС и НМЗ</p>	<p><b>Маска</b> Цяло лице или собствена Първоначална настройка</p> <p><b>EPAP</b> 3 (по-висок при ОСА) <b>IPAP</b> при ХОББ/ОХС/КС 15(20 ако pH &lt; 7.25) Титриране на IPAP в следващите 10-30 мин до постигане на адекватна вентилация и намаляване на D-Ч</p> <p><b>Back up RR</b> 16-20/мин</p> <p><b>I:E ratio</b> ХОББ 1:2, 1:3 ОХС, НМЗ, ДГС 1:1</p> <p><b>TI</b> 0.8-1.2с ХОББ 1.2-1.5с ОХС, НМЗ, ДГС</p>	<p><b>Оксигенация</b> Sat 88 - 92% КГА на 14,4ч 24ч</p> <p><b>led flags</b> pH &lt; 7.25 при оптимална НИВ, D-Ч над 25 <b>Поведение...</b> Проверка на синхронизацията, експираторния порт, прилагане на маската Инахилаторна терапия Лека седация Обсъждане на инвазивна вентилация</p>

### Избор на вентилатор

- ❑ Вентилацията със зададен обем – остава в миналото
- ❑ **Bilevel positive pressure ventilation** е най-използвания модел вентилатор за продължителна НИВ
- ❑ **Хибридни модели на вентилация** – вентилация по налягане с гарантиран дихателен обем

- ✓ по - лесно приспособяване и по-добра синхронност
- ✓ показани са при пациенти със субоптимален ефект на НИВ и при лош толеранс

Kelly JL, et al. (2014). Randomised trial of 'intelligent' autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: impact on adherence and physiological outcomes. *Respirology*; 19: 596–603.

### Причини за неефективна кашлица



**дразнене**

- загуба на чувствителност



**вдишване**

- Намален витален капацитет



**компресия**

- нарушена функция на глотиса
- намален VC
- слабост на експираторните мускули



**изхвърляне**

- недостатъчен експираторен пиков поток
- намален VC
- слабост на експираторните мускули
- гъст секрет
- повишен резистанс на горни дих. пътища


21

### Избор на вентилатор




	1.5	5.50	0.8	2.0	
PEEP	1.2	9.5	3.8		

### CoughAssist E70 - механично устройство за дирижирана кашлица



**Стимулиране**  
 Чрез прилагане на отрицателно налягане (дълбока инхалация) превключване към отрицателно налягане за провокиране на експираторен поток от белия дроб и ефективно отделяне на секретите

### Менажиране на кашлицата и отделянето на секретите

**Ефективната кашлица изисква:**

- ❑ Достатъчна сила на инспираторните мускули за достигане на инспираторен обем 2.3 L или 85–90% от TLC.
- ❑ Запазена булбарна функция
- ❑ Бързо затваряне на глотиса за около 0.2 s, последвано от бързо отваряне – това е свързано с абдоминална контракция, водеща до максимално експираторно налягане >60 cmH2O.



### заключение


- ❑ Острата дихателна недостатъчност представлява водеща причина за смърт при пациентите с НМЗ
- ❑ Хроничната дихателна недостатъчност при невромускулните заболявания може да бъде ефективно повлияна от НИВ
- ❑ Прилагането на НИВ избягва необходимостта от интубация и понижава смъртността и може да е терапия на първи избор
- ❑ Механичните устройства за дирижиране на кашлицата намаляват риска от инфекциозни усложнения при тази категория пациенти
- ❑ НИВ, комбинирана с асистиране на кашлицата може да улесни екстубацията при високорискови пациенти, които се нуждаят от инвазивно поведение

### Менажиране на кашлицата и отделянето на секретите

- ❑ Ефективността на кашлицата се оценява чрез измерване на пиковия кашличен експираторен поток (PEEF)

- ❑ При PCEF < 270 L·min<sup>-1</sup> има риск от задръжка на секретите и определя необходимостта от мануално или механично асистиране на кашлицата

	< 160 L/min	No functional Cough	High Risk
	160 - 270 L/min	Very Weak Cough	Moderate Risk
	270 – 360 L/min	Weak Cough	Low Risk
	> 360 L/min	Effective cough	No Risk



### заключение

- ❑ Неинвазивната вентилация удължава с години продължителността и качеството на живот на пациентите с невромускулни заболявания



## Опитът в Дания, д-р М. Лауб репортаж на Григор Малинов, БНТ1

### Два типа системи на реимбурсация

- 1. **Наем** (Словения) – НЗОК/ЗОФ заплащат на ден на дистрибутора. Сумата покрива всички разходи, вкл. допълнителни приспособления и консумативи. Апаратите остават собственост на дистрибутора за целия период на реимбурсация, определен от НЗОК/ЗОФ.

### Нашият опит за хронично дихателно подпомагане доц. Йорданка Ямакова, д.м., УСБАЛО, ОАИЛ

### Два типа системи на реимбурсация

- От 2016 г. необходимост от подпомагане на дишането имат 28 пациента с НМЗ
- При 7 пациента се използват висок клас апарати за НИВ, снабдени с батерия и с възможност за извършване и на инвазивна вентилация. Останалите пациенти са с по-нисък клас апарати, което не покрива стандартите за поведение при тези пациенти. В някои държави (Холандия) пациентите имат по два апарата.
- Подпомагане на отделянето на секретите има при 4 пациента.

- 2. **Продажба** (Хърватия, Сърбия, Черна гора) – дистрибутора продава апаратите на НЗОК/ЗОФ с първоначални маска, допълнителни приспособления и консумативи. Веднъж годишно пациентите имат право да получат нова маска и допълнителни приспособления / консумативи.
- Допълнително се заплаща на дистрибутора и обслужване / поддръжка за определен период.
- Пациентът получава предписания от оторизиран лекар или чрез решение на държавна комисия. С тези документи се взима апарата от дистрибутора, след което на дистрибутора се заплаща от НЗОК/ЗОФ за определената сума.
- Първоначалните параметри, напр. титриране може да се извърши в болница или у дома. Апаратът остава собственост на НЗОК/ЗОФ.
- Няма кой да носи пълната отговорност за поддръжката.....

№	пол	Година на раждане	диагноза	Начало на заболяването	Старт на НИВ	Часове /ден	Начин на хранене	хоспитализации
1.	м	1997	DMD	2001	2011 *	16	р.о	1
2.	м	2000	DMD	2005	2017 *	8	р.о	0
3.	м	1999	DMD	2003	2017 *	12	р.о	0
4.	м	1997	DMD	2001	2017	12	р.о	0
5.	м	2001	DMD	2005	2017	12	р.о	0
6.	ж	2001	Вродена миопатия	2001	2015 *	20	р.о	1
7.	м	1968	ALS	2014	2018 *	6	р.о	0
8.	м	1964	ALS	2012	2017	18	гастростом а	2
9.	м	1971	ALS	2012	2016	10	р.о	1
10.	м	1984	ALS	2016	2017 * трахеостома	24 ИВ	сонда	0
11.	м*/пчл	1957	ALS	2011	2015	24	р.о	0
12.	ж	1961	ALS	2015	2017	14	р.о	0
13.	м	1972	ALS	08.2017	12.2017 *		р.о	0
14.	ж	1980	SMA 3	1980	2017	8	р.о	0
15.	ж	1980	LG MD	1994	2016	6	р.о	0
16.	ж	1977	Митохондри		2016	10	р.о	3

- И в двата случая дистрибутора е доставчик на медицинските грижи, т.е. осигуряват 100% подкрепа на пациентите в домашни условия. Настройките на вентилатора се правят от лекар.
- Фирмата може да посещава пациента и да информира лекуващия му лекар за състоянието му, но не може служител на фирмата да преценява какви да бъдат настройките на вентилатора.
- Необходими са и апарати за механично подпомагане на откашлянето, които да се предоставят на пациентите, при които тази функция е затруднена.

## Реимбурсиране за хронично дихателно подпомагане

### Предварителни изчисления на разходите

- 1. Критериите за реимбурсиране са основно диагнозата и обективните параметри за дихателна недостатъчност – кой и кога е подходящ за дихателно подпомагане
- 2. Диференциран подход за възрастни и деца
- 3. Най-доброто медицинско решение са life support вентилатори
- 4. При заболявания прогресиращи с булбарна слабост – реимбурсиране на Cough Assist апарати

- 1. Вариант- Вентилаторът остава собственост на фирмата носител и тя го дава **под наем**. Държавата покрива следното:
- Калкулация за 1 година за 1 пациент за 1 вентилатор
- 1. Месечен наем на вентилатор: 600 лв с ДДС, за година 7200 лв с ДДС
- 2. Необходими са 2 броя маски цяло лице за 1 година – 720 лв с ДДС
- 3. На всеки 3 месеца посещение на пациента за да се прецени как се чувства, има ли нужда от смяна на консумативи. Цената на посещение 200 лв с ДДС. За 1 година 800 лв с ДДС
- 4. Консумативи за апарата- филтри, шлангове в рамките на 1 година до- 800 лв с ДДС

## Експертен медицински екип

- Необходимо е създаването на експертен екип: невролог, пулмолог, анестезиолог, педиатър и рехабилитатор, който да даде експертно мнение за обема от грижи – дихателно подпомагане, рехабилитация, хранене при всеки конкретен пациент.
- Реимбурсация за експертните грижи на медицинските лица, които да поемат патронажа на тези пациенти и обучението на семейството.
- Апр № 10 «Наблюдение при пациенти с невромускулни заболявания на неинвазивна вентилация» – неизползваема!
- Създаване на специализирано дружество за хронично дихателно подпомагане

Петер Микелсен, ДМД, Копенхаген  
репортаж на Григор Малинов, БНТ1

## Предварителни изчисления на разходите и съпоставки

- Общо 9520 лв на пациент за година /за дистрибутора/ vs. КПр 3 – 426 лв на ден! /22 дни в ОАИЛ vs. 1 година в домашни условия!/  
• Реимбурсация за експертните грижи на медицинските лица/екипи  
• Социална програма за асистенти  
  
• Качеството на живот няма цена!

Виктор Додов



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

## НАУЧНА СЕСИЯ 5

- ▶ **Лечение на конгениталната катаракта**  
**И. Петкова**
  
- ▶ **Клинико-генетични проучвания проучвания и нови възможности за лечение при хередитарна оптична невропатия на Лебер**  
**С. Черникова**
  
- ▶ **Редки очни заболявания в детска възраст**  
**А. Попова-Ташкова**
  
- ▶ **Амавроза на Лебер**  
**А. Оскар**

## ЛЕЧЕНИЕ НА КОНГЕНИТАЛНАТА КАТАРАКТА

Ива Петкова

## Билатерални катаракти

- Инфекции по време на бременността – рубеола, цитомегаловирус, Varicella, Syphilis, токсоплазмоза
- Очни аномалии – аниридия, предноsegmentна дисгенеза
- Токсични – кортикостероиди, радиация

## Детска катаракта

- Конгенитална катаракта – помътняването на лещата се установява веднага или скоро след раждането
- Инфантилна катаракта – диагностициране на мътнините до 1 годишна възраст
- Ювенилна катаракта – от 1 до 10 годишна възраст

## Билатерални катаракти

- Генетични и метаболитни заболявания – синдром на Down, Hallermann-Streiff синдром, Lowe синдром, галактоземия, синдром на Marfan, тризомия 13-15, хипогликемия, Alport синдром, миотонична дистрофия, болест на Fabry, хипопаратиреоидизъм, Conradi синдром

## Данни на СЗО

- 1,4-1,5 млн. слепи деца / 3%-5% от всички случаи на слепота /
- Конгенитална катаракта – 190 000 случая на детска слепота, една от първите пет причини за детска слепота в развитите и развиващите се страни
- Дължи се на развитието на **ДЕГЕНЕРАЦИОННА АМБЛИОПИЯ**
- Наред с ранното диагностициране е много важно да се направи оценка на състоянието и избор на поведение:
  - изчаквателно
  - оперативно

## Унилатерални катаракти

- Идиопатични
- Очни аномалии – персистираща васкуларизация, предноsegmentна дисгенеза, заден лентиконус, тумор в задния полюс, травма, рубеола

## КЛАСИФИКАЦИЯ

- Вродена или придобита
- Изолирана или част от системно заболяване
- Уни- или билатерална
- Парциална или тотална
- Прогресираща или стационарна

## Видове катаракти

- Тотална/дифузна 
- Ламеларна 
- Поларна /предно/задно / 
- Нуклеарна 
- Субкапсуларна 
- Персистираща фетална васкуларизация 
- Заден лентиконус 



## Класификация на конгениталните катаракти

### Зонуларна катаракта



## Ламеларна катаракта



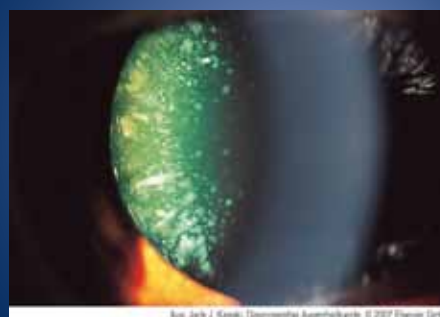
## Класификация на конгениталните катаракти

### Поларна катаракта

- Предна
- Задна (асоциация с персистиращо първично ст.т.)



## Синдром на Даун



## Катаракта пулверата



## Конгенитални аномалии

- Петна на Mittendorf по задната капсула – остатък от tunica vasculosa lentis
- Епикапсуларна звезда (по предната капсула)
- Аномалия на Петерс (мезодермална дисгенеза)
  - Левкома
  - Предни синехии
  - Предна поларна катаракта
  - Микросферофакия
  - Луксация или сублуксация



## Нуклеарна катаракта



## Конгенитални аномалии

- Микросферофакия - висока миопия
- Аниридия





## Конгенитални аномалии

- Афакия
- Лентиконус и лентиглобус
- Колобома
- Първична
- Вторична – вследствие колобома на цилиарното тяло и циновите връзки



## Причини за конгениталната катаракта

- б/ заболявания на опорно-двигателния апарат
- Синдром на Stickler
- Миотонична дистрофия
- Синдром на Hallermann-Streiff-Francois



## Причини за конгениталната катаракта

- Пренатални ( интраутеринни ) инфекции – рубеола, цитомегаловирус, сифилис
- Пренатални ( интраутеринни ) увреждания, свързани с прием на медикаменти – кортикостероиди, вит.А, диабет на бременността
- Пренатални ( интраутеринни ) увреждания, свързани с йонизиращи лъчения – Ro лъчи

## Причини за конгениталната катаракта

- в/ Заболявания на ЦНС
- Болест на Nottge
- г/ Заболявания на отделителната система
- Синдром на Lowe
- Синдром на Alport (преден лентиконус)
- д/ Мандибуло-фациални заболявания
- Nancy-Horan cataract-dental syndrome
- е/ Кожни заболявания – конгенитална ихтиоза, недостатъчност на пигмента



## Причини за конгениталната катаракта

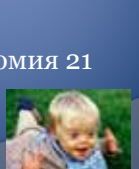
- Идиопатични катаракти – 60%
- Свързани с генетични увреждания
- *Изолирани генни мутации - 23% от всички и 50-70% от двустранните катаракти*
- Хромозомни аномалии
- Метаболитни заболявания
- Наследствени заболявания

## CCNDF

- Конгенитална катаракта и микрокорнея
- Лицев дисморфизъм
- Невропатия / моторна /
- Проф. И.Търнев

## Причини за конгениталната катаракта

- Херeditарни ( изолирани – несвързани с очни или системни заболявания ) – автозомно доминантно унаследяване
- Херeditарни, свързани със системни заболявания или синдроми
- а/ хромозомни дефекти
- Синдром на Даун – трисомия 21
- Синдром на Търнер



## Причини за придобита катаракта

- Травма
- Очни заболявания – хронични увеити, интраокуларни тумори
- Общи заболявания – хронични увеити на базата на ювенилен артрит, захарен диабет тип 1
- Ятрогенни фактори – кортикостероидна терапия, лазер терапия при РН, лъчева терапия при ретинобластом

## Изследвания

- Щателна анамнеза, вкл. фамилна анамнеза
- Изясняване приема на лекарства по време на бременността
- Консултация с педиатър относно общото развитие на детето
- Изследване на: фундусов рефлекс при раждането, фиксация на 3-месечна възраст, наличие на страбизъм/нистагъм, изследване на зрителната острота - след 3г и 6м
- Изследване под обща анестезия с уточняване на локализацията, интензивността и морфологията на опакитатите
- В-ехография

## Лечение - прогноза

- Възраст при диагностицирането
- Плътност на катарактата
- Унилатерална или билатерална
- Персистираща фетална васкуларизация
- Възраст при операцията
- Къмплайанс при рефрактивната корекция и оклузията

## Лабораторни тестове

- – СВС,
- – BUN,
- – TORCH
- – тест за венерически заболявания
- – урина за “остатъчни” субстанции
- – изследване за галактокиназа
- – урина за аминокиселини, Са, Р

## Време - билатерални

- Плътна катаракта – при диагностицирането, но не по-рано от 8 седмична възраст. Ранна операция – риск от вторична глаукома (закритоъгълна или късна откритоъгълна – неясна генеза).
- Частично помътняване – наблюдение. При поява на страбизъм или нистагъм – незабавна операция.

## Зрително сигнификантна катаракта

- В превербална възраст
  - Мътнина, която не позволява оглед на очното дъно
  - Страбизъм
  - Нистагъм или некоординираност на очните движения

## Време - унилатерални

- Плътна
  - ✓ при диагностицирането
  - ✓ агресивно лечение на амблиопията
- Частична – оперативното лечение може да се отложи при интензивно наблюдение
  - мидриаза
  - оклузия

## Зрително сигнификантна катаракта

- Във вербална възраст
  - Най-добре коригирана зрителна острота под 0,5 при бинокуларни катаракти
  - Най-добре коригирана зрителна острота под 0,4 при монокуларни катаракти

## Корекция на афакията

- Очила – при билатерални катаракти, луксирани лещи
- Контактни лещи – хиперкорекция. Проблеми.
- ИОЛ
  - първична / вторична имплантация
  - фиксация - в сака, сулкусна
  - вид – моноблок, 3-пиеце
  - мултифокални?



## Анатомично развитие

- При раждането: аксиална дължина – 16 мм, в края на втората година – 20 мм
- При раждането: диаметър на лещата - 6,5 мм, дебелина – 3 мм
- При раждането: диаметър на капсулния сак – 7 мм, в края на втората година – 9 мм
- След 2-ра, 3-та декада от живота: диаметър на лещата 9-10 мм, дебелина – 6 мм
- Намаляване на предния радиус – намаляване на пречупвателната сила (от +30 до +22 д.)

## Усложнения

- Глаукома
  - ✓ закритоъгълна – зеничен блок при микрофтальм
  - ✓ Откритоъгълна - късно развитие, неясна генеза, трудна за лечение (до 30% от оперираните)
- Отлепване на ретината – към 30-40 год. възраст. Лечение – ППВ.
- Постоперативна апнея

## Калкулация на ИОЛ

- Еметропия при израстване?
- Еметропия в момента?
- Миопия с последваща рефрактивна корекция?
- Корекция на рефрактивната грешка – очила, контактни лещи, лазер.

## Микрофтальм и конгенитална катаракта – дете н 1 г. 2 мес.



- Esotropia, ъгъл 15 гр., не фиксира
- Запазена подвижност
- Роговица-10/10,5 мм
- Мудни зенични реакции
- Задно-капсуларна катаракта

## Калкулация на ИОЛ

- Si nkey – 25% редуциране на полученото за еметропия
- IATS ( The infant aphakia treatment study )
  - ✓ 4-6 седм. – 8,0 д. хипокорекция
  - ✓ > 6 седм. - 6,0 д. Хипокорекция

**SRK T, Holladay I**

## Микрофтальм и конгенитална катаракта – дете н 1 г. 2 мес.

- Интраоперативно при задния капсулорексис – ретракция на задната капсула и a. hyaloidea persistens



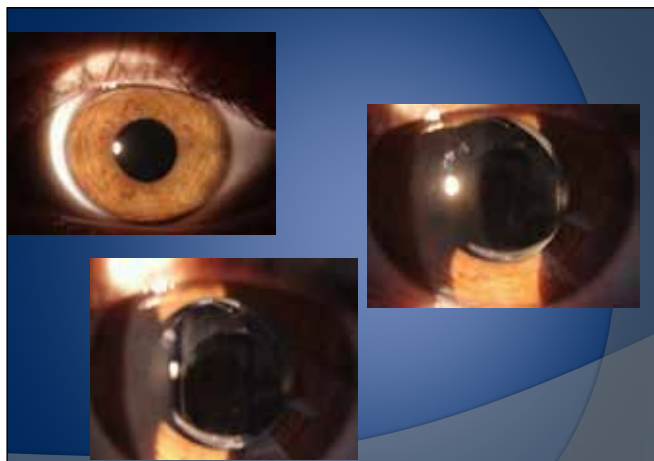
## Усложнения

- Вторична катаракта – 80% при възраст под 4 години
- Възпалителни реакции
- Вторични мембрани – пред и зад ИОЛ
- Хиперплазия на епитела на лещата



## Cataracta secundaria

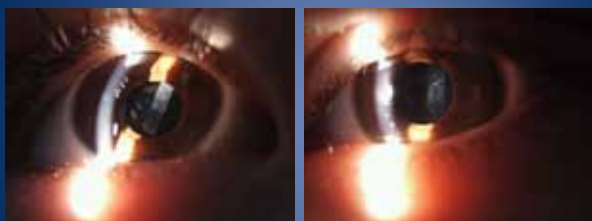




## УМБАЛ “Александровска”

- 92 деца – 50% момчета
- Средна възраст на диагностициране – 2,5 години / при 54,4% - през първата година; при 3,3% - след 10 год. Възраст /
- Едностранна катаракта – 47,8%
- Двустранна катаракта – 52,2%
- Фамилна обремененост – 6,5%

## Венета, 4 год.



VOD=0,8 с +1,75 сф. +  
1,0/ 75 гр.

VOS=0,9 с +2,5 сф. +  
0,5 / 115 гр.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Лечението на децата с катаракта е комплексно и непрекъснато
- От изключителна важност е изборът на подходящ момент
- Непосредствено след операцията - лечение на съпътстващата я ДЕПРИВАЦИОННА АМБЛИОПИЯ
- Екстракцията на катарактата, последващата я имплантация и лечение на амблиопията трябва да се извършва само в специализирани центрове, които разполагат с добре обучен екип от специалисти

## Лечение на амблиопията

- Стартиране на оклузията 2 седмици след операцията или след начало на оптичната корекция
- Закриване на факичното око по 1 час дневно за всеки навършен месец
- След навършване на 8 месеца – оклузия през половината от будното време на детето

## Заключение

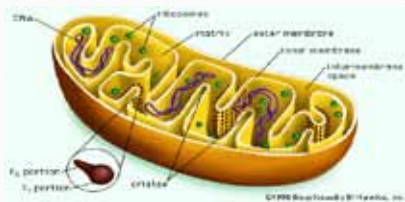
- Честота в България – 2,4/10 000
- Европа – 2,2-4,0/ 10 000
- Липса на скринингови програми
- Късна диагноза
- Неадекватна зрителна рехабилитация



## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И НОВИ ТЕНДЕНЦИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХЕРЕДИТАРНА ОПТИЧНА НЕВРОПАТИЯ НА LEBER

Силвия Черникова и съавтори

- Херидитарната оптична невропатия на Leber (LHON) - рядко наследствено заболяване, предаващо се от страна на майката и причинено от митохондриални ДНК точкови мутации в гените, кодиращи MT-ND1, MT-ND4, MT-ND4L и MT-ND6 субединици на комплекс I на митохондриалната респираторна верига



### Вследствие на мутациите в митохондриалния геном:

- намалява продукцията на АТФ
- увеличава се количеството на свободни радикали
- дисфункция и апоптоза на ретинални ганглийни клетки, водеща до зрителна загуба

### От значение за поява на заболяването е и наличието на добавени екзогенни фактори и токсични субстанции:

- тютюнопушене
- алкохолна консумация
- някои медикаменти (анти-вирусни, анти-маларийни препарати, антибиотици, анти-аритмични, анти-канцерогенни, анти-конвулсанти), стрес, витамин В12 дефицит и др.

- Най-честите три точкови мутации в митохондриалния геном, предизвикващи заболяването в 90% от случаите, са **G11778A**, **T14484C** и **G3460A**, като са известни и други по-редки мутации

- Мъжете-носители - 4-5 пъти по-висок риск да развият заболяването от жените-носители
- За по-малката заболеваемост на жените се предполага протективната роля на женските полови хормони и особености на метаболизма при жените

- Честотата на заболяването сред популацията в северно-европейски страни варира от 1:31000 до 1:50000, а мутацията G11778A е отговорна за възникване на заболяването при около 70% от пациентите с LHON от северно-европейската популация

- Симптоматика - двустранна, безболезнена остро или подостро протичаща оптична невропатия при индивиди в младата възраст, предимно млади мъже

- Характерна е тежката двустранна зрителна загуба, при болшинството случаи достигаща до степен на броене на пръсти пред очите

- Клинически заболяването се характеризира с двустранна, безболезнена остро или подостро протичаща оптична невропатия при индивиди в младата възраст, предимно млади мъже
- Най-често заболяването дебютира в 2-ра и 3-та декада от живота, но е възможен дебют в по-късна възраст, като са описани и изключително редки случаи с начало на заболяването дори в 7-ма/8-ма декада
- По-често се наблюдава засягане зрението на едното око, последвано от засягане и на второто око за период от 2-3 месеца
- Характерна е тежката двустранна зрителна загуба, като при болшинството болни зрителната острота остава дефинитивно ниска
- При малък брой пациенти може да се наблюдава известно подобрение на зрителните функции, например при носители на мутацията T 14484C или при болни с ранно начало на заболяването (под 20 годишна възраст).

- LHON е рядко заболяване, но се среща в неврологичната и офталмологична практика и често остава неразпознато и се диагностицира погрешно
- Това определя нашата **Цел** да обобщим резултатите от клиничко-генетичните проучвания при верифицирани български пациенти с LHON
- **Контингент** - 14 пациенти (11 мъже и 3 жени) с двустранна оптична невропатия и генетично потвърдена LHON

### Методи на изследване - невроофталмологично изследване

- (зрителна острота с корекция, кинетична или автоматизирана прагова статична периметрия, биомикроскопия на преден очен сегмент, изследване на зенични реакции, цветоусещане, директна офталмоскопия, оптично-кохерентна томография); изследване на зрителни евокирани потенциали, МРТ на главен мозък, ЕМГ и др.
- При всички дефинитивната диагноза LHON е поставена след **генетичен анализ** с установяване на специфична за заболяването мутация в митохондриалния геном

- Първи субективни оплаквания - "намаление на зрението", „замъгляване пред едното или двете очи“ - от 3 - 4 до 34 годишна възраст (средна възраст =16,1г.)
- Зрителната симптоматика се развива:
  - Остро (в рамките на няколко дни) - 5 болни
  - Подостро (за период от 1 – 2 месеца) - 6 болни
  - При 3-мата пациенти с дебют около 3 - 4 годишна възраст не може да се определи прецизно точната поява на зрителни нарушения

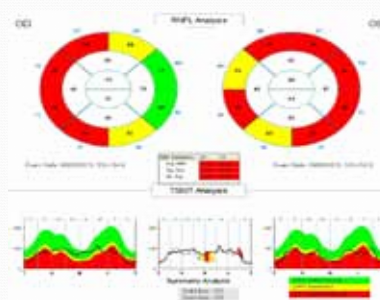


- 3-ма болни – изследвани в акутния стадий
- 11 болни – изследвани в хронична фаза (месеци/години след дебюта)

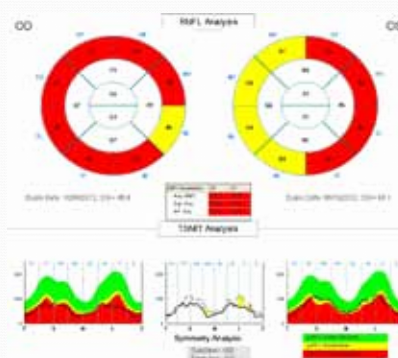
**Разпределение на зрителна острота при болни с LHON**

Зрителна острота	Брой болни с LHON (n=14)
0,4 – 0,6	1
0,1 – 0,3	7
0,05 – 0,09	2
под 0,05	4

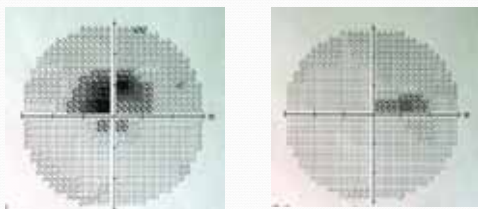
- Оптично-кохерентна томография при болните в хронична фаза – “изтъняване” на RNFL, предимно на темпоралните аксони (папило-макулен сноп)



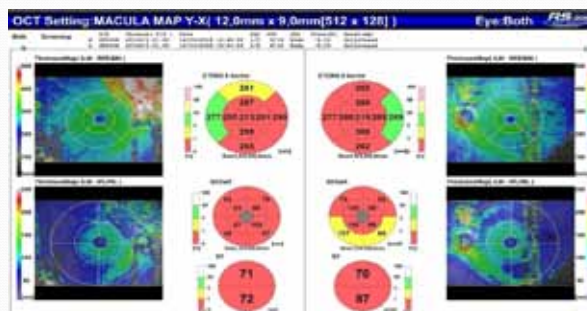
- Зрителната острота варира от много ниска – под 0,05, която по дефиниция е практическа слепота, до 0,4 - 0,6, която отговаря на наличие на известно полезно формено зрение
- При всички изследвани болни зеничните реакции са относително съхранени, без да се формира манифестен аферентен зеничен дефект – ДД с други лезии на зрителния нерв, например оптичен неврит
- Цветоусещането е смутено при болните, като обикновено те съобщават за нарушено цветно зрение като една от първите прояви на заболяването наред с намалената зрителна острота



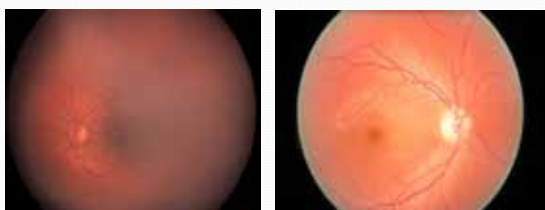
- Периметрична находка – двустранни централни или цекоцентрални скотоми



- ОСТ изследването на ганглийния слой в макулата - GCC (за количествено определяне на загубата на неврони в ретината) демонстрира подчертано абнормна находка при нашите болни - Nidek, RS 3000



- При 3-мата болни, изследвани в острия стадий - хиперемия на оптичния диск, телеангиектатични и тортуозни ретинални съдове в перипапиларна зона
- При 11 болни, изследвани в хронична фаза – двустранна оптична атрофия



**Изменения в ЗЕП – удължена латентност на компонента P100, намаление на амплитудата и абнормна конфигурация на потенциала**





- Зрителните нарушения са кардинален и единствен симптом при болните с LHON, но в литературата са описани и отделни случаи, при които зрителната симптоматика може да се асоциира с добавена клинична симптоматика като проводни сърдечни дефекти, скелетни абнормности, дискретни или по-манифестни неврологични симптоми (периферна невропатия, миопатия, екстрапирамидни нарушения и др.)
- От групата с LHON единствено при болния И.И.Д., 10 г. освен двустранна оптична атрофия са налице: пареза на вертикалните верзионни очни движения в посока нагоре/ надолу при съхраненост на хоризонталните верзионни очни движения, наличие на двустранен хоризонтален „gaze-evoked“ нистагъм и леко проявен миопатен синдром с двустранна птоза на клепачите **„LHON плюс синдром“**
- Пациентът е от фамилия с ранен дебют на зрителното засягане (около 3-4 годишна възраст), като при останалите засегнати родственици е налице единствено двустранна оптична атрофия без друга симптоматика

- При 1 болен на 34 г., спорадичен случай, проведеното секвениране по Sanger на митохондриалния геном показва наличие на нов, непубликуван до момента в литературата генетичен вариант m.15988A>G, locus MT-TP, tRNA вариант с висока степен на хетероплазмия в индексния пациент
- При индексния пациент е налице относително по-лека клинична симптоматика с умерено редуцирана зрителна острота (VOD=0,15; VOS=0,3) и сравнително лекостепенен периметричен дефект
- На база на поставената клинична диагноза при пациента беше проведено секвениране по Sanger на митохондриалния геном, покриващ 37 гена

**Генеалогичен анализ**

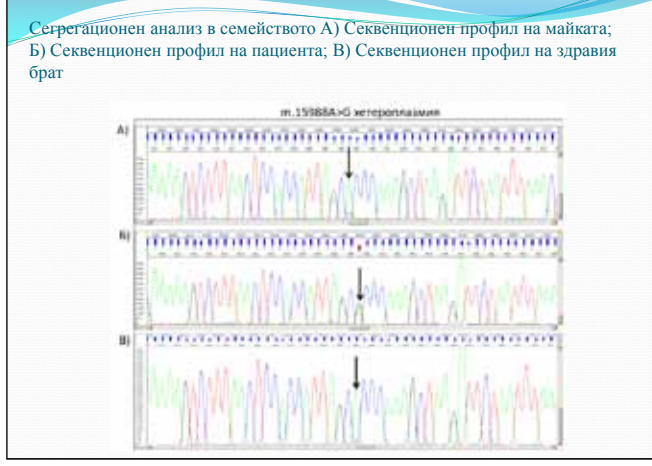
- 7 болни – към 2 несвързани фамилии
- 7 болни – спорадични случаи

**Молекулярно-генетичен анализ**

Мутация, предизвикваща LHON	Ген	Брой болни с LHON (n=14)
G11778A, p. R340H	MT-ND4	4
G3460A, p. A52T	MT-ND1	2
G3635A, p. S110N	MT-ND1	4
G11778A, p. R340H T14484C, p. M64V	MT-ND4 MT-ND6	3
m.15988A>G	locus MT-TP, tRNA вариант	1

- Въпреки че идентифицираната находка не е локализирана в регион на гена, който е консервативен, интерес представляваше това, че откритият вариант не е съобщаван преди в базата данни MITOMAP (включваща около 40 000 проби), което определя изключително ниската му честота в общата популация [https://www.mitomap.org/MITOMAP]
- Идентифицираната находка е в близост до друг патогенен вариант m.15990G>A, което от своя страна определя значимостта на региона, в който попада
- Сегрегационният анализ в семейството показва, че майката на пациента и здравият му брат са носители на същия вариант отново в състояние на хетероплазмия

- При 7-те спорадични случаи - 2 от 3-те най-чести мутации - **G11778A** и **G3460A** –
- Фамилия с 3-ма болни - дигенно унаследяване: **G11778A + T14484C**
- Мутацията **G11778A** се асоциира с най-тежко зрително нарушение, докато мутацията **T14484C** определя по-благоприятен ход на протичане с възможности за подобрение на зрителната острота след първоначалната зрителна загуба
- При засегнатите 3-ма индивида от тази фамилия зрителната острота = 0,09 - 0,1, (относително умерено изразено намаление на зрението)
- Възможно е относително по-лекото зрително нарушение да е във връзка с мутацията **T14484C** в MT-ND6 гена, която модифицира ефекта на мутацията **G11778A** в MT-ND4 гена



- Втора фамилия с 4 болни – мутация **G3635A, p. S110N в MT-ND1** гена (*много рядка мутация, предизвикваща LHON, описана при китайски етноси и руски родословия от Сибир и необичайна за европейски популации*)

- Здравата майка и здравият брат на пробанда са носители на открития вариант m.15988A>G, но в много по-ниска степен на хетероплазмия (броят на нормалните секвенции е по-голям от броя на тези, носещи варианта m.15988A>G), което се вижда от секвенционните им профили
- Наличието на хетероплазмия в по-висока степен при пациента в сравнение със здравите членове на семейството е в подкрепа на патогенността на открития вариант
- Поради ниската степен на хетероплазмия, която се наблюдава при здравите майка и брат на пробанда, към момента на изследването не се наблюдава клинична изява на заболяването

- **Заключение** – Първото за страната клинично-генетично проучване върху LHON
- Намираме трите най-чести за европейската популация мутации, както и рядката мутация G3635A в MT-ND1 гена, която се открива при азиатски етноси
- При една от изследваните фамилии - наличие на повече от една мутация в митохондриалния геном (дигенно унаследяване)
- При 1 болен е налице непубликуван до момента в литературата вариант m.15988A>G с висока степен на хетероплазмия
- Необходимост от цялостно изследване на митохондриалния геном с търсене и на по-редки за европейската популация мутации

- Трайно подобрене на зрителната острота се установява при 65% от болни с LHON, лекувани с Idebenone 900 мг/дневно (табл. 150 мг), за период от минимум 24 месеца (*X. Lloria et al. - international Expanded Access Program of Idebenone, 14<sup>th</sup> EUNOS Congress, Porto, June 2019, Abstracts*)
- Според препоръките на **International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber's hereditary optic neuropathy** (*V. Carelli et al., J. Neuro-ophthalmology, 2017, 37, 371-381*):
  - Минимален срок на лечение от 12 месеца преди оценка на ефикасността на орален Idebenone 900 мг/дневно
  - Поддържащо лечение от минимум 12 месеца с орален Idebenone 900 мг/дневно след установяване на максимално подобрене на зрителната острота

### Нови възможности за лечение

- При болни с LHON до скоро не се прилагаше фармакологична терапия. На болните се препоръчваха „помощни оптични средства при ниско зрение“ – лупи, телескопични очила
- По презумпция антиоксидантни агенти, които подпомагат да се „заобикали“ комплекс I на митохондриалната респираторна верига, могат да предотвратят апоптозата на ретиналните ганглийни клетки, асоциирани с LHON

### Генна терапия при LHON

- **GS010** –рекомбинантен адено-асоцииран вирусен вектор серотип 2 (rAAV2/2), съдържащ “див” тип ND4 ген (rAAV2/2-ND4)
- Администриран чрез единична интравитреална инжекция, съдържаща 9E10 вирусен геном в 90µL балансиран солеви разтвор
- Клиничните проучвания (III фаза) при болни с LHON в срокове 6 месеца/1 година след началото на зрителните оплаквания (REVERSE, RESCUE, REFLECT) показват устойчиво подобрене на зрителната острота - 2 години след интравитреалната апликация

- Такъв антиоксидантен агент е ксо-верижният синтетичен бензоквинон Idebenone, който действа като трансфер на електрони директно към комплекс III на митохондриалната респираторна верига, като по този начин се подобрява продукцията на АТФ и се реактивират ретиналните ганглийни клетки
- Рандомизирани, мултицентрови, двойно-сляпи и плацебо-контролирани проучвания (**RHODOS study**) показват добрата ефикасност и безопасност на орален Idebenone (*T. Klopstock et al., Brain, 2011, 134, 9, 2677–2686; K. Lyseng-Williamson et al., Drugs, 2016, 76, 7, 805–813; T. Klopstock et al., 14<sup>th</sup> EUNOS Congress, Porto, June 2019, Abstracts*)






11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ХАРАКТЕРНО ЗА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ:

- ▶ ПРИ 70 – 80% ОТ ДЕЦАТА БОЛЕСТНИТЕ (ПАТОЛОГИЧНИТЕ) ПРОМЕНИ МОГАТ ДА СА НАЛИЦЕ ОТ РОЖДЕНИЕ
- ▶ САМО ЕДНА ЧАСТ ОТ ПРОМЕНЕТЕ СА ВИДИМИ БЕЗ СПЕЦИАЛНА ОПТИКА
- ▶ В ПО-ВЪСНА ВЪЗРАСТ МОГАТ ДА СЕ ПРОЯВЯТ БОЛЕСТНИ ПРОМЕНИ И В ДЕТСКИЯ ОРГАНИЗЪМ, ПРИ СИНДРОМНИТЕ УВРЕЖДЕНИЯ ИЛИ СЛУЧАЙНО
- ▶ САМО ЕДНА ЧАСТ ОТ БОЛЕСТНИТЕ ПРОМЕНИ НЕ ПРОГРЕСИРАТ
- ▶ ОСТАВЕНИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ НЯКОИ ОЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ВОДАТ ДО ТЕЖКА И НЕОБРАТИМА, ДЕФИНИТИВНА ЗАГУБА НА ЗРИТЕЛНИТЕ ФУНКЦИИ, А ОТТАМ ДО ИНВАЛИДНОСТ ПО ЗРЕНИЕ ОТ ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

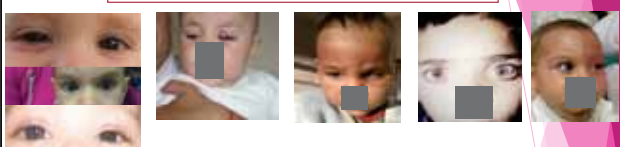


ОЧНА ЯБЪЛКА


ЗРИТЕЛНА СИСТЕМА НА ЧОВЕКА

11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ДЕЦА С РАЗЛИЧНИ ФОРМИ НА ДЕТСКА ГЛАУКОМА



### ДЕЦА С РАЗЛИЧНИ ОЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ НА ДЕТСКА ГЛАУКОМА



11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ХАРАКТЕРНО ЗА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ: ПРОДЪЛЖЕНИЕ

- ▶ РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ МОГАТ ДА ЗАСЕГНАТ ЕДНА, ДВЕ ИЛИ ПОВЕЧЕ ОЧНИ СТРУКТУРИ НА ЗРИТЕЛНАТА СИСТЕМА – САМОСТЯТЕЛНО, ИЗОЛИРАНО ИЛИ ДА СА ЧАСТ ОТ ЦЯЛОСТНО ЗАСЯГАНЕ НА ДЕТСКИЯ ОРГАНИЗЪМ
- ▶ ЕДНО И СЪЩО ЗАБОЛЯВАНЕ МОЖЕ ДА ПРОТЕЧЕ ПО РАЗЛИЧЕН НАЧИН ПРИ КОНКРЕТНИЯ БОЛЕН (ПЪРВИЧНА ВРОДЕНА ГЛАУКОМА; АНИРИДИЯ)
- ▶ ЕДНО ГЕНЕТИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА ОЧИТЕ МОЖЕ ДА ИМИТИРА ИНФЕКЦИОЗНО (ВРОДЕНА КАТАРАКТА)
- ▶ 70-80% ПРИЧИНИТЕ СА ГЕНЕТИЧНИ. В ОСТАНАЛИТЕ СЛУЧАИ ТЕ СА ИНФЕКЦИОЗНИ, АЛЕРГИИ, ФАКТОРИ НА СРЕДАТА И ДР.
- ▶ НЕ СЪЩЕСТВУВА ЕТИОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ!!! НО ПРИ ЕДНА ЧАСТ Е ВЪЗМОЖНО ЗАПАЗВАНЕ НА ПОЛЕЗНИ ЗРИТЕЛНИ ФУНКЦИИ, А СЪЩО И КОЗМЕТИЧНО ПОДБОРЕНИЕ

11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ДЕЦА С РАЗЛИЧНИ ФОРМИ НА ДЕТСКА КАТАРАКТА



11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

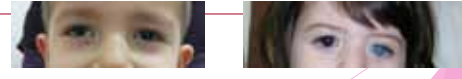
### Съпоставка между началото на очната изява, началото на общите изяви и възрастта на детето за медико-генетично консултиране (МГК)

А. Радова и кол. 2007г.

11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

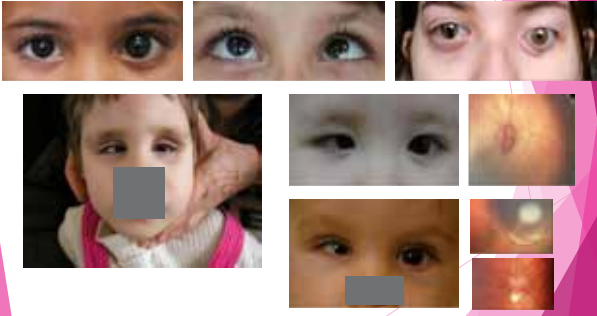
### АНИРИДИЯ

- ▶ ПЪРВО ОПИСАНИЕ: Barrera 1819 г.
- ▶ ЧЕСТОТА: 1 – 9 на 50 000 до 100 000 новородени, в света
- ▶ ДИАГНОЗА: ВИДИМИ ПРОЯВИ: РАНИИ – „ЛИПСА ЗЕНИЦА“ ПОРАДИ ВРОДЕНАТА ЛИПСА НА ИРИС
- ▶ КЪСНИ: В БОЛИШЕСТВОТО ОТ СЛУЧАИТЕ ЗАСЯГАТ ОКОТО КАТО ЦЯЛО!!
- ▶ ВАЖНО: ЦЯЛАТА КЛИНИЧНА КАРТИНА ТЪРПИ ДИНАМИКА ПРЕЗ ЦЕЛЯЯ ЖИВОТ НА ИНДИВИДА!!!
- ▶ СЧИТАШЕ СЕ, ЧЕ ЛИПСАТА НА ИРИС Е ПРИЧИНА ЗА НИСКОТО ЗРЕНИЕ
- ▶ ДОКАЗАНО ОЧЕН СИНДРОМ С МУЛТИСТРУКТУРНО ОЧНО ЗАСЯГАНЕ
- ▶ В 5-80% ПОВИШЕНОТО ВЪТРЕШНО НАЛЯГАНЕ УНИЦОЖАВА И БЕЗ ТОВА НИСКИТЕ ЗРИТЕЛНИ ФУНКЦИИ
- ▶ ДОКАЗАНА ПРИЧИНА: МУТАЦИИ В ГЕНА RAX6 (В ПОВЕЧЕТО СЛУЧАИ);
- ▶ ДОКАЗАН НАЧИН НА УНАСЛЕДЯВАНЕ: АВТОЗОМНО ДОМИНАНТЕН (50% РИСК ЗА ПОВТОРЯЕМСТ В ПОКОЛЕНИЕТО НА ЗАСЕГНАТ ИНДИВИД) И ПО-РЕДКО АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВЕН (25% РИСК ЗА ПОВТОРЯЕМСТ)
- ▶ ВЪЗМОЖНА Е ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОЗА
- ▶ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА РАНОНО ДОКАЗВАНЕ НА СИСТЕМНО СИНДРОМНО УВРЕЖДАНЕ: „АНИРИДИЯ ПЛОС СИНДРОМ“ (СИНДРОМ НА ВЪЛКИ, СИНДРОМ НА ГИЛЕСТИ И ДР. – RAX6, WT1, BDNF)
- ▶ У НАС (2013): RAX6 ГЕН И НОВ ГЕН - VSX1, разположен на късото рамо на 20-та хромозома, ивица 11 (CNLON1; arr[11p11] 20p11.2p11.1 (25011572-26278250) x2 hnz), ИМАМЕ И ДЕТЕ СЪС СИНДРОМА АНИРИДИЯ ПРИ СИСТЕМНО ЗАБОЛЯВАНЕ



11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ДЕЦА С РАЗЛИЧНИ ДИСМОРФИЧНИ ОЧНИ ПРОЯВИ



11-та национална конференция за редки болести и лекарства Сираци, 11-12 септември 2020

### ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА РЕТИНАТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

- ▶ Аномалии на ретината: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродени аномалии на съдовата ретината: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродена дисплазия на макулата: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродени ролети на ретината: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродени гънки на ретината: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродени гънки на ретината: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Изопрежна вродена колобома на ретината: MKE-10; Q 14.1; ORPHA: 98942
- ▶ Вродена колобома на макулата: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Вродена пигментация на ретината: MKE-10; Q 14.1; Генерализирана вродена очна меланоза: MKE-10; Q 14.1; Пигментиран псевдоерителит: MKE-10; Q 14.1
- ▶ Акромотопия (Албумотерия): MKE-10; Q14.1; OMIM: 216900, 262300, 619024, 613903, 613886; ORPHA: 49382;
- ▶ Аномалия на Лейбо: MKE-10; Q14.1; HSB.5; OMIM: 179000, 204000, 204100, 604232, 604303, 604537, 608553, 610612, 612712, 613341, 613820, 613829, 613835, 613837, 613843, 614180, 614200; ORPHA: 49
- ▶ Вродена невродегенеративна очна слепота: MKE-10; Q 14.1; OMIM: 310500, 610445, 163500, 610444, 300071, 257270, 139330, 610427, 613216, 613830, 614565, 615068, 616386, 617024; ORPHA: 915; GARD: 3992;
- ▶ Пигментни депозити на ретината: MKE-10; Q 14.1; HSB.5; OMIM: 180100, 180104, 180105, 180210, 288020, 288025, 288060, 300020, 300155, 300424, 300656, 313800, 313812, 400004, 611465, 612572, 612712, 612843, 613104, 613141, 613428, 613484, 613488, 613575, 613681, 613687, 613690, 613711, 613712, 613713, 613714, 613715, 613716, 613717, 613718, 613719, 613720, 613721, 613722, 613723, 613724, 613725, 613726, 613727, 613728, 613729, 613730, 613731, 613732, 613733, 613734, 613735, 613736, 613737, 613738, 613739, 613740, 613741, 613742, 613743, 613744, 613745, 613746, 613747, 613748, 613749, 613750, 613751, 613752, 613753, 613754, 613755, 613756, 613757, 613758, 613759, 613760, 613761, 613762, 613763, 613764, 613765, 613766, 613767, 613768, 613769, 613770, 613771, 613772, 613773, 613774, 613775, 613776, 613777, 613778, 613779, 613780, 613781, 613782, 613783, 613784, 613785, 613786, 613787, 613788, 613789, 613790, 613791, 613792, 613793, 613794, 613795, 613796, 613797, 613798, 613799, 613800, 613801, 613802, 613803, 613804, 613805, 613806, 613807, 613808, 613809, 613810, 613811, 613812, 613813, 613814, 613815, 613816, 613817, 613818, 613819, 613820, 613821, 613822, 613823, 613824, 613825, 613826, 613827, 613828, 613829, 613830, 613831, 613832, 613833, 613834, 613835, 613836, 613837, 613838, 613839, 613840, 613841, 613842, 613843, 613844, 613845, 613846, 613847, 613848, 613849, 613850, 613851, 613852, 613853, 613854, 613855, 613856, 613857, 613858, 613859, 613860, 613861, 613862, 613863, 613864, 613865, 613866, 613867, 613868, 613869, 613870, 613871, 613872, 613873, 613874, 613875, 613876, 613877, 613878, 613879, 613880, 613881, 613882, 613883, 613884, 613885, 613886, 613887, 613888, 613889, 613890, 613891, 613892, 613893, 613894, 613895, 613896, 613897, 613898, 613899, 613900, 613901, 613902, 613903, 613904, 613905, 613906, 613907, 613908, 613909, 613910, 613911, 613912, 613913, 613914, 613915, 613916, 613917, 613918, 613919, 613920, 613921, 613922, 613923, 613924, 613925, 613926, 613927, 613928, 613929, 613930, 613931, 613932, 613933, 613934, 613935, 613936, 613937, 613938, 613939, 613940, 613941, 613942, 613943, 613944, 613945, 613946, 613947, 613948, 613949, 613950, 613951, 613952, 613953, 613954, 613955, 613956, 613957, 613958, 613959, 613960, 613961, 613962, 613963, 613964, 613965, 613966, 613967, 613968, 613969, 613970, 613971, 613972, 613973, 613974, 613975, 613976, 613977, 613978, 613979, 613980, 613981, 613982, 613983, 613984, 613985, 613986, 613987, 613988, 613989, 613990, 613991, 613992, 613993, 613994, 613995, 613996, 613997, 613998, 613999, 614000, 614001, 614002, 614003, 614004, 614005, 614006, 614007, 614008, 614009, 614010, 614011, 614012, 614013, 614014, 614015, 614016, 614017, 614018, 614019, 614020, 614021, 614022, 614023, 614024, 614025, 614026, 614027, 614028, 614029, 614030, 614031, 614032, 614033, 614034, 614035, 614036, 614037, 614038, 614039, 614040, 614041, 614042, 614043, 614044, 614045, 614046, 614047, 614048, 614049, 614050, 614051, 614052, 614053, 614054, 614055, 614056, 614057, 614058, 614059, 614060, 614061, 614062, 614063, 614064, 614065, 614066, 614067, 614068, 614069, 614070, 614071, 614072, 614073, 614074, 614075, 614076, 614077, 614078, 614079, 614080, 614081, 614082, 614083, 614084, 614085, 614086, 614087, 614088, 614089, 614090, 614091, 614092, 614093, 614094, 614095, 614096, 614097, 614098, 614099, 614100, 614101, 614102, 614103, 614104, 614105, 614106, 614107, 614108, 614109, 614110, 614111, 614112, 614113, 614114, 614115, 614116, 614117, 614118, 614119, 614120, 614121, 614122, 614123, 614124, 614125, 614126, 614127, 614128, 614129, 614130, 614131, 614132, 614133, 614134, 614135, 614136, 614137, 614138, 614139, 614140, 614141, 614142, 614143, 614144, 614145, 614146, 614147, 614148, 614149, 614150, 614151, 614152, 614153, 614154, 614155, 614156, 614157, 614158, 614159, 614160, 614161, 614162, 614163, 614164, 614165, 614166, 614167, 614168, 614169, 614170, 614171, 614172, 614173, 614174, 614175, 614176, 614177, 614178, 614179, 614180, 614181, 614182, 614183, 614184, 614185, 614186, 614187, 614188, 614189, 614190, 614191, 614192, 614193, 614194, 614195, 614196, 614197, 614198, 614199, 614200, 614201, 614202, 614203, 614204, 614205, 614206, 614207, 614208, 614209, 614210, 614211, 614212, 614213, 614214, 614215, 614216, 614217, 614218, 614219, 614220, 614221, 614222, 614223, 614224, 614225, 614226, 614227, 614228, 614229, 614230, 614231, 614232, 614233, 614234, 614235, 614236, 614237, 614238, 614239, 614240, 614241, 614242, 614243, 614244, 614245, 614246, 614247, 614248, 614249, 614250, 614251, 614252, 614253, 614254, 614255, 614256, 614257, 614258, 614259, 614260, 614261, 614262, 614263, 614264, 614265, 614266, 614267, 614268, 614269, 614270, 614271, 614272, 614273, 614274, 614275, 614276, 614277, 614278, 614279, 614280, 614281, 614282, 614283, 614284, 614285, 614286, 614287, 614288, 614289, 614290, 614291, 614292, 614293, 614294, 614295, 614296, 614297, 614298, 614299, 614300, 614301, 614302, 614303, 614304, 614305, 614306, 614307, 614308, 614309, 614310, 614311, 614312, 614313, 614314, 614315, 614316, 614317, 614318, 614319, 614320, 614321, 614322, 614323, 614324, 614325, 614326, 614327, 614328, 614329, 614330, 614331, 614332, 614333, 614334, 614335, 614336, 614337, 614338, 614339, 614340, 614341, 614342, 614343, 614344, 614345, 614346, 614347, 614348, 614349, 614350, 614351, 614352, 614353, 614354, 614355, 614356, 614357, 614358, 614359, 614360, 614361, 614362, 614363, 614364, 614365, 614366, 614367, 614368, 614369, 614370, 614371, 614372, 614373, 614374, 614375, 614376, 614377, 614378, 614379, 614380, 614381, 614382, 614383, 614384, 614385, 614386, 614387, 614388, 614389, 614390, 614391, 614392, 614393, 614394, 614395, 614396, 614397, 614398, 614399, 614400, 614401, 614402, 614403, 614404, 614405, 614406, 614407, 614408, 614409, 614410, 614411, 614412, 614413, 614414, 614415, 614416, 614417, 614418, 614419, 614420, 614421, 614422, 614423, 614424, 614425, 614426, 614427, 614428, 614429, 614430, 614431, 614432, 614433, 614434, 614435, 614436, 614437, 614438, 614439, 614440, 614441, 614442, 614443, 614444, 614445, 614446, 614447, 614448, 614449, 614450, 614451, 614452, 614453, 614454, 614455, 614456, 614457, 614458, 614459, 614460, 614461, 614462, 614463, 614464, 614465, 614466, 614467, 614468, 614469, 614470, 614471, 614472, 614473, 614474, 614475, 614476, 614477, 614478, 614479, 614480, 614481, 614482, 614483, 614484, 614485, 614486, 614487, 614488, 614489, 614490, 614491, 614492, 614493, 614494, 614495, 614496, 614497, 614498, 614499, 614500, 614501, 614502, 614503, 614504, 614505, 614506, 614507, 614508, 614509, 614510, 614511, 614512, 614513, 614514, 614515, 614516, 614517, 614518, 614519, 614520, 614521, 614522, 614523, 614524, 614525, 614526, 614527, 614528, 614529, 614530, 614531, 614532, 614533, 614534, 614535, 614536, 614537, 614538, 614539, 614540, 614541, 614542, 614543, 614544, 614545, 614546, 614547, 614548, 614549, 614550, 614551, 614552, 614553, 614554, 614555, 614556, 614557, 614558, 614559, 614560, 614561, 614562, 614563, 614564, 614565, 614566, 614567, 614568, 614569, 614570, 614571, 614572, 614573, 614574, 614575, 614576, 614577, 614578, 614579, 614580, 614581, 614582, 614583, 614584, 614585, 614586, 614587, 614588, 614589, 614590, 614591, 614592, 614593, 614594, 614595, 614596, 614597, 614598, 614599, 614600, 614601, 614602, 614603, 614604, 614605, 614606, 614607, 614608, 614609, 614610, 614611, 614612, 614613, 614614, 614615, 614616, 614617, 614618, 614619, 614620, 614621, 614622, 614623, 614624, 614625, 614626, 614627, 614628, 614629, 614630, 614631, 614632, 614633, 614634, 614635, 614636, 614637, 614638, 614639, 614640, 614641, 614642, 614643, 614644, 614645, 614646, 614647, 614648, 614649, 614650, 614651, 614652, 614653, 614654, 614655, 614656, 614657, 614658, 614659, 614660, 614661, 614662, 614663, 614664, 614665, 614666, 614667, 614668, 614669, 614670, 614671, 614672, 614673, 614674, 614675, 614676, 614677, 614678, 614679, 614680, 614681, 614682, 614683, 614684, 614685, 614686, 614687, 614688, 614689, 614690, 614691, 614692, 614693, 614694, 614695, 614696, 614697, 614698, 614699, 614700, 614701, 614702, 614703, 614704, 614705, 614706, 614707, 614708, 614709, 614710, 614711, 614712, 614713, 614714, 614715, 614716, 614717, 614718, 614719, 614720, 614721, 614722, 614723, 614724, 614725, 614726, 614727, 614728, 614729, 614730, 614731, 614732, 614733, 614734, 614735, 614736, 614737, 614738, 614739, 614740, 614741, 614742, 614743, 614744, 614745, 614746, 614747, 614748, 614749, 614750, 614751, 614752, 614753, 614754, 614755, 614756, 614757, 614758, 614759, 614760, 614761, 614762, 614763, 614764, 614765, 614766, 614767, 614768, 614769, 614770, 614771, 614772, 614773, 614774, 614775, 614776, 614777, 614778, 614779, 614780, 614781, 614782, 614783, 614784, 614785, 614786, 614787, 614788, 614789, 61



Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### ФЕНОТИПНИ ВАРИАНТИ ЗА ЕДНО ОКО ПРИ ВРОДЕН АСТИГМАТИЗЪМ

НОРМА: 5 ОСОВНИ ФОРМИ

10 ВАРИАНТА НА НОРМАТА

РЕФРАКТИВНА АНОМАЛИЯ (ГРЕШКА): 50 ОСОВНИ ФОРМИ

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### САМО ЗА ОФТАЛМОЛОГА ЛИ СА ПРОБЛЕМ РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ?

- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА МЛАДИЯ ОФТАЛМОЛОГ; ОФТАЛМОГЕНЕТИКА; МЕДИЦИНСКИЯ ГЕНЕТИК; ПЕДИАТЪРА, НЕВРОЛОГА И ДР.
- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА ЗРЯЩИТЕ РОДИТЕЛИ КОИТО ИМАТ ДЕТЕ С РЯДКО ОЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ
- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА РОДИТЕЛЯ/РОДИТЕЛИТЕ, КОИТО СА С ТЕЖКО ЗРИТЕЛНО УВРЕЖДАНЕ
- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА ОБУЧЕНИЕ
- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА ВЪЗПИТАНИЕ
- ▶ ПРОБЛЕМ СА ЗА СОЦИАЛНА РЕАЛИЗАЦИЯ
- ▶ СТРАДА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ НА ВСЕКИ ИНДИВИД С ЛИПСА НА КАЧЕСТВЕНО ЗРЕНИЕ

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### ОБЩ БРОЙ НА НАСЛЕДСТВЕНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ЧОВЕКА: 25 527

ОМИМ: 11.08.2020

- ▶ 1049 наследствени заболявания засягат зрителната система, самостоятелно, изолирано или асоциирано с различни общи увреждания.
- ▶ Очните прояви много често са първия и самостоятелен клиничен белег при липса на фенотипна специфичност за изолирана или асоциирана патология.

Огромен е броят на хромозомните болести с очни изяви.

А. Попова, Дисморфични синдроми в офталмологията, 2018 (ОМИМ, November 2017)

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ БРОЯТ НА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО ЗАСЯГАТ ОЧИТЕ ПРИ ДЕЦА Е ГОЛЯМ И ЩЕ ПРОДЪЛЖИ ДА СЕ УВЕЛИЧАВА.
- ▶ РАННАТА КЛИНИЧНА ДИАГНОЗА Е ВЪЗМОЖНА ПРИ БОЛШИНСТВОТО ОТ ТЕЗИ ЗАБОЛЯВАНИЯ.
- ▶ ДОКАЗВАНЕТО НА ЕТИОЛОГИЯТА ИЗИСКВА ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНО СЪТРУДНИЧЕСТВО.
- ▶ ПРЕДОТВРЯВАНЕТО НА ТЕЖКИТЕ ПОСЛЕДИЦИ ЗА ЗРЕНИЕТО ПРИ ГОЛЯМ БРОЙ ОТ РЕДКИТЕ ОЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ ВЕЧЕ Е ВЪЗМОЖНА.
- ▶ ПОЗНАВАНЕТО НА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ДЕЦА, В КЛИНИЧЕН, ЕТИОЛОГИЧЕН И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕН АСПЕКТ Е ОТ ОГРОМНО ЗНАЧЕНИЕ ЗА РАННАТА ИМ ДИАГНОСТИКА, СЪОТВЕТНОТО ИМ ЛЕЧЕНИЕ, СВОЕВРЕМЕННАТА ПРОФИЛАКТИКА НА СЛЕПОТАТА ОТ ТЕЗИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЯТА ЗА ПРЕВЕНЦИЯТА.

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### Мултигенен панел за диагностика на моногенни дефекти при редки очни болести (Emory Genetic Laboratory – Atlanta, USA, 2014).

ABCA4	CEP350	COL1A1	CRYBB1	CRYBB2	CRYBB3	CRYBB4	CRYBB5	CRYBB6	CRYBB7	CRYBB8	CRYBB9	CRYBB10	CRYBB11	CRYBB12	CRYBB13	CRYBB14	CRYBB15	CRYBB16	CRYBB17	CRYBB18	CRYBB19	CRYBB20	CRYBB21	CRYBB22	CRYBB23	CRYBB24	CRYBB25	CRYBB26	CRYBB27	CRYBB28	CRYBB29	CRYBB30	CRYBB31	CRYBB32	CRYBB33	CRYBB34	CRYBB35	CRYBB36	CRYBB37	CRYBB38	CRYBB39	CRYBB40	CRYBB41	CRYBB42	CRYBB43	CRYBB44	CRYBB45	CRYBB46	CRYBB47	CRYBB48	CRYBB49	CRYBB50	CRYBB51	CRYBB52	CRYBB53	CRYBB54	CRYBB55	CRYBB56	CRYBB57	CRYBB58	CRYBB59	CRYBB60	CRYBB61	CRYBB62	CRYBB63	CRYBB64	CRYBB65	CRYBB66	CRYBB67	CRYBB68	CRYBB69	CRYBB70	CRYBB71	CRYBB72	CRYBB73	CRYBB74	CRYBB75	CRYBB76	CRYBB77	CRYBB78	CRYBB79	CRYBB80	CRYBB81	CRYBB82	CRYBB83	CRYBB84	CRYBB85	CRYBB86	CRYBB87	CRYBB88	CRYBB89	CRYBB90	CRYBB91	CRYBB92	CRYBB93	CRYBB94	CRYBB95	CRYBB96	CRYBB97	CRYBB98	CRYBB99	CRYBB100
-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### БЛАГОДАРЯ ВИ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Международна конференция за редки болести и заболявания, София, 14-15 септември 2017

### РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОЧИТЕ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ: ПРОБЛЕМИ ЗА ОФТАЛМОЛОГА

- ▶ ПЪРВИТЕ ОЧНИ ПРОЯВИ НЕ ВИАГИ СА ВИДИМИ БЕЗ СПЕЦИАЛНА ОПТИКА И НЕ ПОДПОМАГАТ РАННАТА ДИАГНОЗА, ОСОБЕНО ПРИ НОВОРОДЕНИТЕ. ДРУГ Е ПЪРВИЯТ СПЕЦИАЛИСТ, КОИТО НАСОЧВА ЗА ОЧЕН ПРЕГЛЕД ДЕТЕТО.
- ▶ ПО-ГОЛЯМА ЧАСТ ОТ РЕДКИТЕ ОЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СА С ИЗВЪНРЕДНО НИСКА ЧЕСТОТА И НЕ ВСЕКИ ОФТАЛМОЛОГ МОЖЕ НА ЖИВО ДА ИМА ДОСТАТЪЧНИЯ ПРОФЕСИОНАЛЕН ОПИТ ЗА РАННАТА ДИАГНОСТИКА НА ДАДЕНО РЯДКО ОЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ.
- ▶ ЕДНА И СЪЩА ПРОЯВА – НАРУШЕНО ЗРЕНИЕ МОЖЕ ДА СЕ ДЪЛЖИ НА ЗАСЯГАНЕ НА РАЗЛИЧНИ ОЧНИ СТРУКТУРИ (РОГОВИЦА; ЛЕЩА; СЪТЪКЛОВИДНО ТЪЛО; РЕТИНА И ДР), РЕСПЕКТИВНО НА КОНКРЕТНО ОЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ. ИЗИСКВА СЕ ИЗСЛЕДВАНЕ СЪС СПЕЦИФИЧНА АПАРАТУРА.
- ▶ РАЗЛИЧНИ ОЧНИ ПРОЯВИ – ЧЕСТО МИГАНЕ, КРИВОГЛЕДСТВО И ДР. МОГАТ ДА БЪДАТ ВИДНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ ОЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ (ПРИ ВИСОКОСТЕПЕНО ДАЛЕКОГЛЕДСТВО ИЛИ АБНОРМЕН АСТИГМАТИЗЪМ И Т.Н.), С РАЗЛИЧНА ЕТИОЛОГИЯ. А УВРЕЖДАНЕТО НА ЗРИТЕЛНИТЕ ФУНКЦИИ Е ПРЕДОТВРАТИМО.
- ▶ ДЕТСКОТО ОКО НОРМАЛНО СЕ РАЗВИВА ДО 13 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ, АКО СЪЩЕСТВУВА НАРУШЕНИЕ В ЕДНА ОПТИЧНА ОЧНА СТРУКТУРА СЕ ВЪЗПРЕПЯТСТВА НОРМАЛНОТО РАЗВИТИЕ НА ЗРИТЕЛНИТЕ ФУНКЦИИ.

# АМАВРОЗА НА ЛЕБЕР

Александър Оскар

## Епидемиология



<sup>2</sup> Милова Е, Стефанов Г и съавт. Епидемиология на пигментен ретинит и вродена слепота на Лебер. Редки болести и лекарства сираци 2020; 11(1):5-11

Група от вродени дистрофии на ретината, които водят до тежка загуба на зрението в ранна възраст

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

## ЕТИОЛОГИЯ

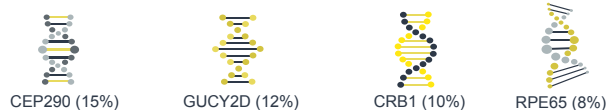
Установени са 7 фенотипа и 25 генотипа, които представляват 70-80% от случаите; тежърва ще бъдат идентифицирани повече гени <sup>3</sup>

<sup>3</sup> Kumaran, N., Moore, A. T., Weleber, R. G., & Michaelides, M. (2017). Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *British Journal of Ophthalmology*, 101(9), 1147. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309975

Немският офталмолог Теодор Лебер за първи път описва дистрофията през 1869 г. при спящо дете с лутач се нистагъм, амавротични зеници и вроден пигментен ретинит.

## ИСТОРИЯ

## Автозомно рецесивно унаследяване\*



\* Над 22 идентифицирани гена; *IMPDH1* и *OTX2* се унаследяват автозомно доминантно. В > 30% от случаите, причината остава неизвестна.

<sup>3</sup> Kumaran, N., Moore, A. T., Weleber, R. G., & Michaelides, M. (2017). Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: Clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. *British Journal of Ophthalmology*, 101(9), 1147. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309975

## Най-честата причина за наследствена слепота в детството



01

от 30 000 до 81 000

5% от всички дистрофии на ретината и 20% от децата със зрителни увреждания в специални училища.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Orphanet: Leber congenital amaurosis. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?L=ng&GB&Expert#65](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?L=ng&GB&Expert#65)

## Възможни категории

### Дегенеративна

01

Ретини, демонстриращи атрофия, отпадане или глиоза

### Апластична

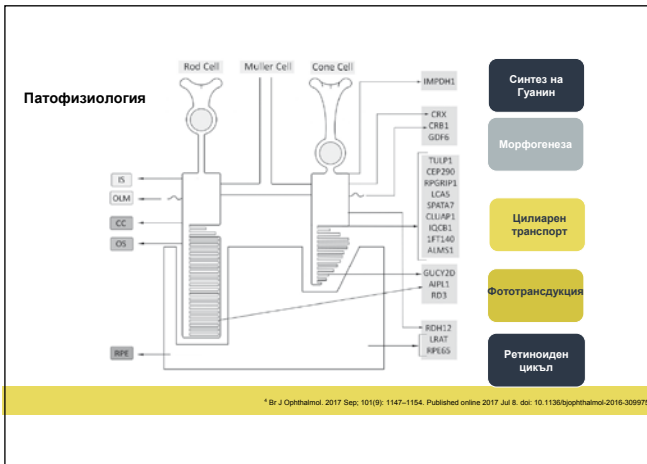
02

Пълно отсъствие на фоторецепторен слой

### Диспластична

03

Биохимична дисфункция на фона на нормален изглед на ретината



### Диференциална диагноза

Ахроматопсия	Церебеларна хипоплазия	Senior-Loken синдром	Неонатална адренолево-дистрофия
Албинизъм	Синдром на Zellweger	Синдром на Joubert	Alstrom синдром
Хипоплазия на зр. нерв	Болест на Batten	Коно-ренален синдром	
Друга дистрофия			



### Лечение

Voretigene neparovecetyl (Luxturna - Spark Therapeutics, Inc)

Аденовирус-асоцирана генна терапия, за субретинално приложение. Пациентите трябва да имат жизнеспособни клетки на ретината, определени от лекуващ лекар

<sup>1</sup>E.P. Rakoczy (ed.). Gene- and Cell-Based Treatment Strategies for the Eye. Essentials in Ophthalmology, 9 DOI 10.1007/978-3-662-46188-2\_2. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2019

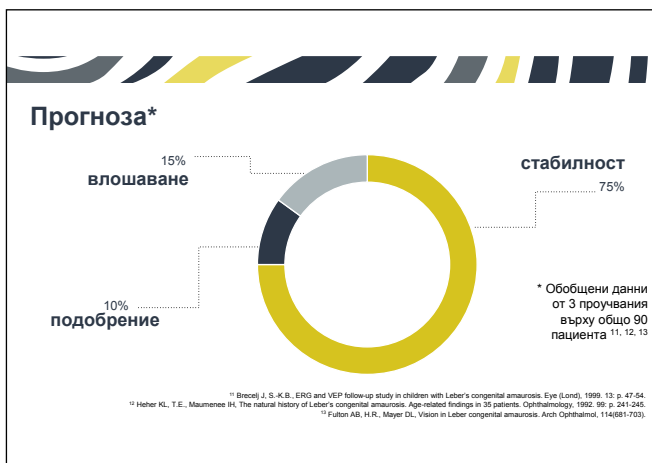


### Лечение

Показана за лечение на пациенти с потвърдена биалелна RPE65 мутация.

За останалите мутации засега няма доказана ефективна терапия.

<sup>1</sup>Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-HPPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10097):849-60



### Обобщение

- ЛХА се характеризира с най-малко три находки: тежко и ранно зрително увреждане, мутен или липсващ зеничен отговор и силно абнормна или неоткриваема ЕРГ активност.
- Няма ретинална лезия, която да представлява диагностичен или специфичен маркер за определен подтип на заболяването
- Бабетата обикновено имат нормален на външен вид на фундус, а аномалиите в очното дъно се проявяват по-късно в живота.

- Препоръчва се често проследяване на бабета с ЛХА с диагностично ЕРГ
- Снимки на фундуса и подробен преглед на ретината могат да бъдат полезни
- Методи за подпомагане на слабо зрящи (low-vision aid) са оправдани

### Проследяване

# Благодаря!



## НАУЧНА СЕСИЯ 6

- ▶ **Генна терапия на лизозомните болести**  
**Р. Тинчева**
  
- ▶ **Остра порфирия – какво всички трябва да знаем**  
**А. Иванова**
  
- ▶ **Секвениране от ново поколение за HLA генотипизиране: настояще и  
бъдеще**  
**Т. Червенков**



## ГЕННА ТЕРАПИЯ НА ЛИЗОЗОМНИТЕ БОЛЕСТИ

Рагжа Тинчева

- ❑ Развитие на биотехнологиите-рекомбинантни ензими се произвеждат индустриално за лечение на редица заболявания
- ❑ Ограничения на ЕЗТ
  - необходимост от венозен достъп всяка седмица или всеки две седмици доживотно
  - ензимът не преминава през кръвно-ликворната бариера
  - има вероятност за образуване на антитела
  - висока цена на орфан медикаментите

Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal diseases.

### Лизозомни болести

- ❑ Лизозомните болести са описани клинично преди повече от сто години.
- ❑ Известен е техния патогенетичен механизъм
- ❑ Всички са с хронично протичане и хетерогенна клинична картина
- ❑ Редки болести, честотата като група - 1/8000 живородени.
- ❑ Касае се за генетични болести в резултат на дефицит на лизозомни ензими, нарушения в техния транспорт и локализация.

Blau N et al. editors. Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases. Heidelberg: Springer; 2006. p. 25-34.

### Генна терапия



- ❑ Цел на генната терапия - внасяне на нормално копие ДНК за съответния ензим в депо орган- черен дроб, мускул.
- ❑ Корекция на генетичния дефект за дълъг период
- ❑ Продукция на ензим в количество, достатъчно за неговия терапевтичен ефект в съответните тъкани.
- ❑ Развитието на имуен отговор, компрометиращ терапевтичния ефект, е наложило да не бъде използвана мускулна тъкан, независимо от лесния достъп за внос.
- ❑ Като таргетен орган се използва черния дроб.

Warrington K.H., Jr. Herzog R.W. Treatment of human disease by adeno-associated viral gene transfer.

- ❑ Лизозомната система - основният вътреклетъчен механизъм за разграждане на ендогенните и екзогенни макромолекули
- ❑ Катализира се от група ензими-хидролази, локализиращи се в лумена на лизозомите.
- ❑ Синтезират се в грубия ендоплазматичен ретикулум
- ❑ Транспортират се до лизозомите чрез ендоплазматичния ретикулум и апарата на Голджи.
- ❑ В апарата на Голджи се свързват с манозо 6-фосфат рецептор, транспортират се до лумена на лизозомите и окончателно съзряват, като преминават през процеси на протеолиза, гликозилиране и фосфорилиране

Griffiths G, Hoflack B, Simons K, et al. The mannose 6-phosphate receptor and the biogenesis of lysosomes. Cell. 1988 Feb 12;52(3):329-341.

### Принцип на вирусната генна терапия

- ❑ Способността на вектора за генна терапия да инфектира клетка, което води до експресията на терапевтичния трансген
- ❑ Повечето вирусни вектори, използвани в генната терапия всъщност са получени от патогенни вируси.
- ❑ Представяват рекомбинантни плаزمиди, които кодират трансгена, вирусния капсид и необходимите протеини за сглобяване на рекомбинантния вирус в опаковъчна клетъчна линия.
- ❑ След производството и опаковането, рекомбинантният вирус се пречиства, концентрира и титрува преди употреба.

LS Younget al. Viral gene therapy strategies: from basic science to clinical application J Pathol2006;208: 299 – 318

### Терапевтични подходи

- ❑ Симптоматично
- ❑ Редуциране на натрупания субстрат
- ❑ Коририране на субстратния дефицит
- ❑ Намаляване на метаболитната токсичност
- ❑ Стимулиране на остатъчната ензимна активност
- ❑ Ензимзаместваща терапия
- ❑ Трансплантация на стволови клетки
- ❑ Генна терапия



❑ **Joshua Lederberg**, генетик и микробиолог, Нобелова награда през 1958 г. за работата си по бактериална генетика.

❑ Идеята за генна терапия-някои бактерии могат да пренасят генетичен материал, но до 80-те години без развитие



❑ **1962 Wacław Szybalski** - генетичен дефект може да бъде коригиран посредством прехвърляне на функционална ДНК от чужд източник.

❑ Коририраният ген може да бъде наследен, като дъщерните клетки носят същия фенотип, както трансформираните родителски клетки.

❑ Резултатите от неговото изследване са първите документирани доказателства за генен трансфер в клетки на бозайници



❑ **Howard Termin 1961** - специфичните генетични промени могат да бъдат унаследени в резултат на вирусна инфекция

- Rogers et al., 1973; Terheggen et al., 1975- първото клинично проучване за генна терапия
  - Папилома вирус е използван за трансфер на аргиназния ген на две момичета с нарушение в цикъла на уреята.
- Неуспешен опит, генът не се пренася от този вирус
- 1990, Martin Cline – първи опит за генна терапия с рекомбинантна ДНК за лечение на пациенти с  $\beta$  таласемия, неразрешен официално
  - 14.09.1990 FDA за първи път разрешава клинично проучване за лечение с генна терапия на пациент с тежък комбиниран имуноен дефицит
  - Ретровирусен вектор, носител на нормалния ген е внесен в култивирани Т клетки на пациента, инфузирани обратно след 12 дни

T. Wirth et al. / Gene 525 (2013) 162–169

- Внасянето на ген се осъществява чрез доставяне на едноверижна, двуверижна ДНК или РНК последователност, която кодира нормалния протеин
- В допълнение към нуклеотидната кодираща последователност, се съдържат регулаторни елементи, които управляват експресията на трансгена
- При вирусни вектори, трансгена и последователността за транскрипционните елементи се пакетират във вирусни вектори заедно с определени вирусни елементи
- Доставка на ген може да се осъществи с помощта на *ex vivo* или *in vivo* подход

Waehler, R., Russell, S. & Curiel, D. Engineering targeted viral vectors for gene therapy

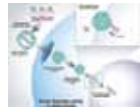
- 2003 Китай е първата страна, одобрила приложението на генната терапия за лечение на пациенти
- 2012 EMA одобри първата генна терапия с продукта Glybera, AAV вектор за лечение на дефицита на липопротеин липазата
- Клинични проучвания за първичен имуноен дефицит, хемоглобинопатии, хемофилия В, неврологични заболявания, онкологични болести
- Основен проблем при лизозомните болести достигане на таргетната тъкан от вектора- носител

- Значително количество от вирусния геном е отстранен и заменен с терапевтичен трансген
- Повишава безопасността, като премахва способността на вирусния вектор за репликация.
- Избирането на терапевтичния вектор за лечение на заболяване е баланс между неговите характеристики и метаболитното заболяване.
- Лизозомните болести са отлични кандидати за генна терапия като „инфектираните“ клетки могат да секретират лизозомни ензими, които „кръстосано коригират“ немодифицираните



M.S.Sands B. L.Davidson- Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases

- Идеалният вектор за генна терапия трябва да има следните характеристики:
- ефективност и специфичен начин на пренасяне до целевата клетка независимо от клетъчния цикъл
- терапевтично ниво и подходяща продължителност на генна експресия,
- липса на генотоксичност,
- липсващ имунитет срещу вектора и трансгена
- неинвазивен метод на доставка



Kenneth Lundstrom-Viral Vectors in Gene Therapy Diseases 2018; 6; 42

### Ex vivo генна терапия

- Доставка на ген се осъществява чрез прехвърляне на ген на стволова или диференцирана клетъчна линия извън тялото на пациента, обикновено в тъканната култура.
- След трансфер на ген клетките след това могат да бъдат размножени и трансплантирани обратно на пациента.
- Този подход е подходящ за тъканно специфични заболявания, които включват хемопоеитични производни клетки като тежък комбиниран имуноен дефицит и левкодиетрофии
- Той е приложим и за метаболитни заболявания, за които чернодробната трансплантация е лечение

Naldini, L. Ex vivo gene transfer and correction for cell-based therapies.

### Методи за доставка на гена

- Различни, всеки има своите специфични предимства и недостатъци.
- Типът генетичен метод за доставяне се определя от:
  - характеристиките на генетичното заболяване
  - размера на терапевтичния ген, който трябва да се прехвърли
  - засегнатата тъкан



Kay, M.A.; Glorioso, J.C.; Naldini, L. Viral vectors for gene therapy: The art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics.

### Адено асоцииран вирус

- Предимства
  - Не води до инфекциозна реакция
  - Не причинява заболяване
  - Достига до тъканите
- Ограничения
  - Малък капацитет
  - Предава се на дъщерните клетки след клетъчното деление

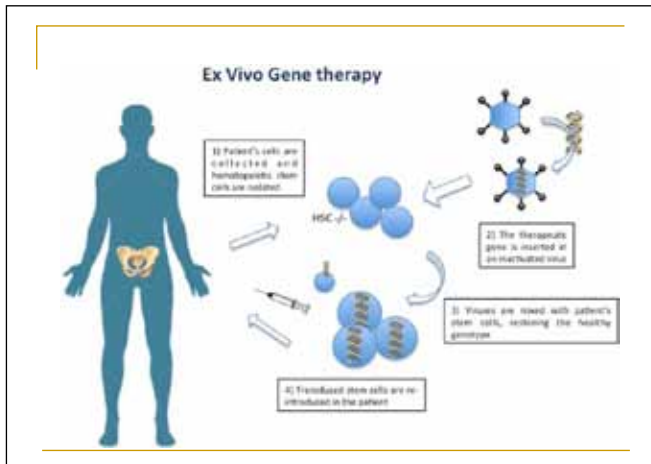


### Лентивирус

- Предимства
  - **Интегрира се в хромозомната ДНК**
  - Продължителен генен трансфер- в делящи се и неделящи се клетки
- Ограничения
  - Може да има канцерогенен ефект
  - *Ex vivo* трябва да се създадат условия за влизане в костния мозък
  - Да се унищожат клетки на костния мозък за да приеме индуцирани с вируса



Kenneth Lundstrom - Viral Vectors in Gene Therapy



### Невирусен генен трансфер

- Полимерни системи
- Предимства пред използването на вирусни вектори:
  - по-малко имуногенни
  - имат по-голям капацитет на опаковане
  - произвеждат се по-лесно в мащаб от вирусните вектори
  - могат да бъдат модифицирани за проява на тъканен тропизъм
- Недостатъци:
  - усвояването на нуклеиновата киселина от невирусните вектори от клетките не е много ефективно
  - недостатъчно висока ефикасност, за да бъде терапевтична за повечето генетични заболявания.

Li, S., Huang, L. Nonviral gene therapy: promises and challenges.

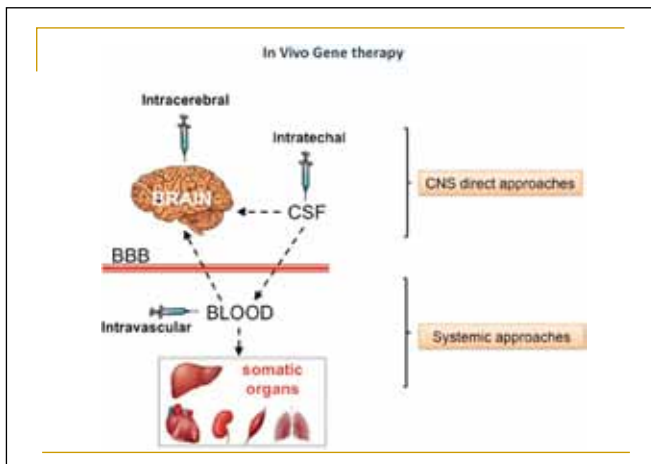
### In vivo генна терапия

- In vivo доставката на ген е в определена тъкан или чрез кръвоносната или ликворната системи
- Този подход се използва за заболявания като вродената амавроза на Лебер, заболяване на ретината, където генът се доставя чрез субретинална инжекция.
- При хемофилия В се използва системен подход, при който векторът на генната терапия се доставя чрез интравенозно инжектиране.
- Добрият резултат при хемофилия В се дължи на тропизма, способността на вектора да стига до специфичен тип клетка или тъкан- в случая към хепатоцитите, които произвеждат фактор на съсирване, дефицитен при хемофилия.

Thiévenot E., Dufour N., Déglon N. (2009) Viral Vectors for In Vivo Gene Transfer. In: Bousseau P., Houly P., Lahmani M. (eds) Nanoscience. Springer, Berlin, Heidelberg

- Jesse Gelsinger, 18 годишно момче от Аризона, умира по време на клинично проучване за генна терапия през 1999 год.
- Страда от нарушение в цикъла на уреята- орнитинтранскарбамилазен дефицит (ОТС).
- Леталният изход е резултат от внасяне на вирус, пренасящ гена, отговарящ за продукцията на ензима орнитинтранскарбамилаза
- Проява на масивен автоимунен отговор, водещ до фатално увреждане на черен дроб, слезка, бъбреци и летален изход след 4 дни.
  - Спиране на клиничното проучване
  - Неадекватна доза на внесения вирус
  - Недобро клинично състояние на пациента преди клиничното проучване

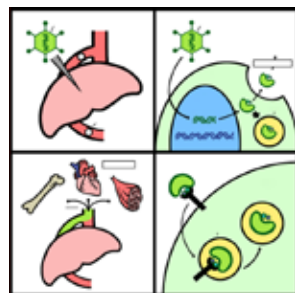
Susan Jenks, Gene Therapy Death — "Everyone Has to Share in the Guilt" Journal of the National Cancer Institute



- 2002 "Bubble Boy" disease: X-тежък комбиниран имунен дефицит
- Използван вектор ретровирус
- Успешен начален резултат
- Клиничното проучване спряно 2002 поради левкемия при едно от децата
- Без генната терапия- летален изход, 90% успешно лечение на левкемията.
- Забрана от FDA, спиране на финансирането и научните изследвания



- Вкарване на вектора в черния дроб
- Векторът включва гена в хепатоцитите, които започват да произвеждат липсващия ензим
- Ензимът по кръвен път достига до засегнатите органи
- Свързва се с клетъчни рецептор и се пренася до лизозомите



Rastall and Amalfitano-Gene therapy and lysosomal storage disorders. The Application of Clinical Genetics 2015:8

### Завършени или продължаващи в момента клинични проучвания за генна терапия при лизозомни болести- към м.март 2019 год.

Заболяване	Вирус	Приложение	Държава	Начало
M Fabry	LV	ex vivo HSC	USA	2016
M Gaucher	RV	ex vivo HSC	USA	1988 1999
MLD	LV	ex vivo HSC	ITA	2010 2013 2015
MPS I	LV	ex vivo HSC	ITA	2018
MPS II	AAV	Intracerebral	USA	2018
MPS II	AAV	Intravenous	USA	2017
MPS IIIA	AAV	Intracerebral	USA/FRA/ DEU/ NLD	2018
MPS IIIB	AAV	Intravenous	USA/ESP	2017
MPS VI	AAV	Intravenous	ITA/NLD/ TUR	2017
M Pompe	AAV	Intravenous	USA	2018
M Pompe	AAV	Intramuscular	USA	2017

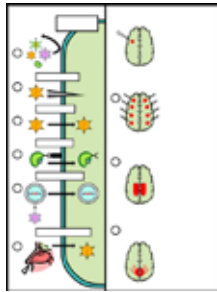
## Лизозомни болести и генна терапия

- Обещаващи предклинични резултати
- Ex vivo HSC насочените генни терапии подпомагат разпространението на гена в хематопоетичната система и може да доведе до системна корекция, включително в ЦНС.
- In vivo генните терапии могат да помогнат за установяване на имунотолерантността към трансгенният продукт, но също така може да изисква повторни приложения
- Прилагането на генни терапии за лечение на ЦНС симптоматиката може да коригира тези нарушения, но може да изисква съвместно лечение с други медикаменти за подобряване на системната патология.
- Подходите за следващо поколение целят:
  - намаляване на вектора и трансгенната имуногенност
  - подобряване проникването през кръвно-мозъчната бариера
  - включване на вектор за ефективно усвояване от тъканите

M.S.Sands,B.L.Davidson- Gene Therapy for Lysosomal Storage Diseases MOLECULAR THERAPEUTICS Vol. 13 No. 5, May 2006

## Генна терапия при лизозомни болести със засягане на ЦНС

- Роля на кръвно- ликворната бариера- не преминават вируси и ензими
- Интракраниална инжекция невронална цероидна липофуциноза
- Определени типове на AAV вируси преминават КЛБ
- Модифициране на ензими –свързват се с рецептори, пренасящи протеини през КЛБ
- В хемопоеични клетки ex vivo се включва вектор, те преминават КЛБ и пренасят гена до ЦНС- метахроматична левкодистрофия
- Внасяне на вектора в ликворната система



L.Poenaru From gene transfer to gene therapy in lysosomal storage diseases affecting the central nervous system Ann Med 2001; 33: 28-36.

## Генна терапия за мукополизахаридози

- Настоящо лечение-ЕЗТ за MPS I, MPS II, MPS IVA и MPS VI и аlogenна трансплантация на хематопоетични клетки (HSCT)
- Две причини МПЗ да се кандидати за генна терапия:
  - моногенни болести
  - малко количество от ензима е достатъчно да подобри соматичния и неврологичен статус
- In-vivo генната терапия- внасяне на функционално активно копие на дефектния ген за забавяне или подобряване хода на заболяването
- Използват се различни вирусни вектори-аденовирус, ретровирус, лентивирус в предклинични и клинични изпитвания чрез венозни инфузии, директна апликация в ЦНС или в ликвора

Fraldi A et al Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches Ital J Pediatr. 2018; 44(Suppl 2): 130

## Sanfilippo Syndrome (MPS III)

- MPS IIIB е вторият подтип по честота - дефицит на NAcetyl-алфа-глюкозаминидаза (NAGLU)
- Заболяването се проявява още на 12-24 месеца
- Клинична картина
  - Забавяне и след това регресия на развитието, първо речта, а след това грубата двигателна дейност
  - Импулсивност, хиперактивност, нарушение на съня, агресивно поведение, припадъци
  - Прогресираща загуба на умения, до деменция
- Соматичните характеристики са по-леки от другите MPS нарушения
- Груби черти на лицето /хирзутизъм, чести отити, пълна херния, хепатоспленомегалия, лека дизостоза мултиплекс /, нисък ръст, отлагания в сърдечните клапи
- Няма налични одобрени лечения
- 70% от децата с MPS III не достигат 18-годишна възраст

## Transpher B фаза 1/2 клинично изпитване за MPS IIIB с rAAV9.CMV.hNAGLU

- Критерии за включване:
  - възраст -6 месеца до 2 години или на повече от 2 години
  - коефициент на развитие (DQ)  $\geq$  60
  - потвърдена диагноза на MPS IIIB чрез генетичен и ензимен анализ
- Основна цел на проучването:
  - влияние върху психическото развитие, съответно на възрастта
  - безопасност на продукта
- Допълнителни цели:
  - промяна от изходната стойност в биомаркерите след лечението
  - промяна на обема на черния дроб, далака
  - неврокогнитивна функция
  - промяна от основната линия в скалата за оценка на поведението на Sanfilippo

Вектор- адено- асоцииран вирус, единична I.V инфузия за 15-45 мин  
 Болничен престой 2 дни  
 Преднизолон 1mg/kg за 2 месеца  
 Продължителност на клиничното проучване- 24 месеца и проследяване за три години



Transpher A, an open-label, multicenter, single-dose, doseescalation, Phase 1/2 Clinical Trial of gene transfer of ABO-102 in Sanfilippo Syndrome type A (Mucopolysaccharidosis IIIA): Safety, tolerability, biopotency and neurocognitive data Flanigan KM et al.

## Генна терапия при левкодистрофии

- При двама пациенти с АЛД, за които няма адекватни донори за трансплантация на стволови клетки
- Автоложни клетки са генетично коригирани ex vivo с лентивирусен вектор, кодиращ див тип ABCD1, и след това отново се вкарват в пациентите след миелоаблативно лечение.
- Пациентите са проследявани за период от 24 до 30 месеца,
- В 9 до 14% гранулоцити, моноцити и Т и В лимфоцити е открито експресиране на ALD протеин, доказателство, че хематопоетичните стволови клетки са били трансдуцирани при пациентите.
- От 14 до 16 месеца след инфузията на генетично коригираните клетки спира прогресиращата церебрална демиелинизация при двамата пациенти, клиничният резултат е сравним с този, постигнат чрез аlogenна НСТ

Carter N et al Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy SCIENCE, VOL 326, 2009

## Генна терапия за Помпе

- Цел- подобрение на всички симптоми
- Внасяне на вектор, рекомбинантен аденоасоцииран вирус, чрез директна мускулна апликация в диафрагмата на пациента
- Да се повлияе респираторната недостатъчност-основен, летален симптом
- Таргетна група на проучването- деца на възраст 3-14 години на механична вентилация въпреки ЕЗТ
- Честотата и тежестта на имунния отговор към трансгенния продукт зависи от вектора, начина на внасяне, таргетния орган и дозата



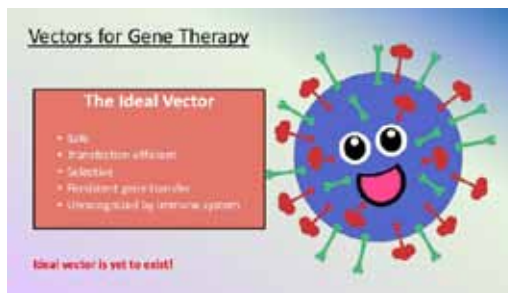
Byrne BJ et al Pompe disease gene therapy Hum Mol Genet 2011 Apr 15; 20(R1)

### Генна терапия за спинална мускулна атрофия

- 2014 год. 15 пациенти с SMA1 –еднократна доза интравенозно аденоасоцииран вирус, носещ комплементарна ДНК, кодираща липсващия SMN протеин.
- Критерии- безопасност, подобрение на основните клинични симптоми- нужда от апаратна вентилация и продължителност на живот
- Векторът се внася интравенозно еднократно във физиологичен разтвор в доза 10 to 20 ml на кг за 60 мин.
- Август 2017 год.- всички 15 пациенти са живи, при нелекувани пациенти -8% живи на тази възраст.
- По- дълга продължителност на живот, подобряване на моториката

Mendell JR et al Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy  
N Engl J Med 2017; 377:1713-1722

### Мечта или реалност!



### Генна терапия за епидермолизис булоза

- Носител на коригирания ген- ретровирус
- Внасяне в култивирани булозни кератиноцити за възстановяване синтеза на колаген VII и трансплантация на автоложен епидермален графт върху кожната лезия
- Липсва неутрализиращ имуноен отговор към *de novo* синтезирания колаген VII
- Рекombинантният ретровирус не се открива в циркулацията, няма малигнена трансформация на трансплантираните генно коригирани кератиноцити
- Недостатъчен период на проследяване
- Безопасна процедура, няма дългосрочни проучвания за ефикасността



Sprashnik Z et al. (2016). JAMA, 316(17)

### БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!



### Проблеми при генната терапия на лизозомните болести

- Бърз отговор с образуване на антитела- хуморален отговор и активиране на Т- клетъчния имунитет
- Инфекцията с ААВ не причинява заболяване, но води до имунна реакция- образуване на антитела
- По-голямата част от човешката популация също има съществуващ хуморален имунитет към адено асоциирани вирусни серотипове, като 72% от населението има антитела срещу ААV2, 67% срещу ААV1, 47% срещу ААV9, 46% срещу ААV6, 40% срещу ААV5 и 38% спрямо ААV8.
- Дори ниските титри на анти-ААV антитела напълно блокират опитите за генна терапия на ААV
- Наличието им намалява или спира генния трансфер

Chirmule, N., Probert, K., Magosin, S. et al. Immune responses to adenovirus and adeno-associated virus in humans. Gene Ther 6, 1574–1583 (1999).



# ОСТРА ПОРФИРИЯ – КАКВО ВСИЧКИ ТРЯБВА ДА ЗНАЕМ

Анета Иванова

Има различни видове порфирии, тогава кой вид е порфирията при вашия болен?



## КАКВО Е ПОРФИРИЯ?

Порфириите са група от редки метаболитни заболявания, дължащи се на вродени и по-рядко на придобити дефекти на специфични ензими от биосинтезата на хема.

Вродените ензимни дефекти се дължат на генетични мутации в различни гени.

Състоянията се характеризират с остри невровисцерални кризи, кожни лезии или и двете.

## Ранни симптоми на порфиричната атака

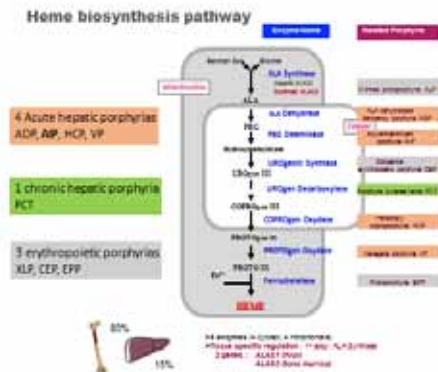
Острата порфирична атака може да бъде сериозно увреждаща и животозастрашаваща

- Коремна болка, гадене, повръщане, запек, червена урина



« Porphyros » : red pigment

## Биосинтеза на хем



## Механизъм на острата атака

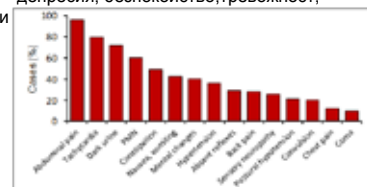
Натрупване в черния дроб на началните метаболити от биосинтезата на хема, които достигат вегетативните, нервните и централните нервни структури. Острите порфирии са състояния, които могат да се проявят с остър пристъп на порфирия.

Има различни видове порфирии

- **ОСТРА**
- **ХРОНИЧНА (не остра)**
- AIP = Остра интермитираща
- VP = Порфирия вариегата
- HCP = Вродена копропорфирия
- ALAD = ДАЛК-дефицитна порфирия
- PCT = Порфирия кутанея тарда
- EPP = Еритропоетична протопорфирия
- CEP = Вродена еритропоетична порфирия

## Честота на симптомите при острата атака

- Гастроентерологичен - коремна болка – при 95-98%!, гадене, повръщане, упорит запек
- Неврологичен – болки и слабост в мускулатурата, парези, парализи – симетрично, главоболие,
- Кардиоваскуларен – артериална хипертония, аритмия
- Психичен – депресия, безпокойство, тревожност, припадъци



### Оценка на риска от порфирична атака

#### Отключващи фактори

- Повишена алкохолна консумация
- Гладуване, диети
- Стрес
- Инфекции
- Лекарства
- Хормони

#### Рискови фактори

- Жени > мъже
- AIP>VP>HCP
- Възраст 15-35
- Анамнеза за повтарящи се атаки "без диагноза"
- Анамнеза за прием на лекарства преди атаката

### Лечение на остър пристъп

- Откриване и елиминиране на отключващ фактор
- Патогенетично и симптоматично лечение
- Вливане на 10% глюкозен разтвор - може да помогне при лека атака
  - Внимание разреждане на Na!
- Human hemin (Normosang®)
- Givlaari - нова терапия при често повтарящи се кризи

### Роля на лекарствата

Засягат само болните с остра порфирия!!

1. Индуцират хемсинтезата
  - Индукция на ALA synthase-1
  - Индукция на P-450
2. Репродуктивни хормони
  - Механизмът е неясен, но са силно порфириногенни
3. Странични действия на лекарства
  - Гадене и повръщане, липса на апетит

### Лист с разрешените лекарствата при остра порфирия

- UKPMIS 2018 Safe list
- <http://www.drugs-porphyrria.org>
- NAPS
- [www.rilski.com](http://www.rilski.com) - Експертен център по порфирии, УМБАЛ "Св.Иван Рилски", София

### Жена, родена 1987 г.

- Посещава спешен център поради силна коремна болка, гадене, повръщане, запек
- ✓ АН 180/112
- ✓ Na+ 123 mmol/L (ref 136-151)
- ✓ Билатерална парастезия на ръцете, без друга неврологична симптоматика
- ✓ Без фамилна анамнеза за подобно състояние
- ✓ Скоро е загубила работата си
- ✓ Прекарва 78 дни в и извън болницата поради коремна болка,
- ✓ Без диагноза; болките продължават
- ✓ Приета в пет различни клинични отделения, включително интензивно отделение (хипонатриемия) в две различни болници
- ✓ КТ x 2 без окончателна диагноза с изключение на илеус
- ✓ Гастроскопия без категорична диагноза
- ✓ Оценка от няколко специалисти, включително и психиатър

Урина ALA & PBG >> 20x реф.граница  
 Диагноза : Acute Intermittent Porphyrria, AIP

### Потребности/ Области на подобрене

- Нуждаем се от повече познания за патофизиологията на порфириите
- Международно сътрудничество – EPNET
- По-добри биомаркери за оценка на клиничното състояние при остра криза
- Кой болен ще започне често да отключва порфирична атака?
- Кой е изложен на по-голям риск от развитие на късни усложнения?
- ..... И още въпроси

### Диагностика и лечение на острия пристъп

- Ако не се мисли за порфирия, диференциално диагностичните възможности са много
- Не се установяват специфични промени в кръв и урина, но често нисък серумен Na+
- Експертен център по порфирия – специалист по порфирия

### Take Home Message

Комбинация от клинични симптоми:



! МИСЛИ ЗА ПОРФИРИЯ  
 Свържи се с EPNET експертен център

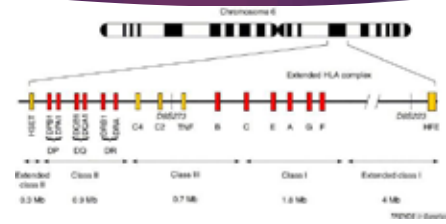
[www.porphyrria.eu](http://www.porphyrria.eu)

БЛАГОДАРЯ!

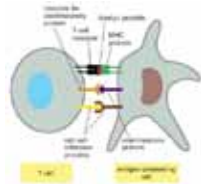
## СЕКВЕНИРАНЕ ОТ НОВО ПОКОЛЕНИЕ ЗА HLA ГЕНОТИПИЗИРАНЕ: НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ

Трифон Червенков, Люгмила Ангелова

### HLA MHC комплекс



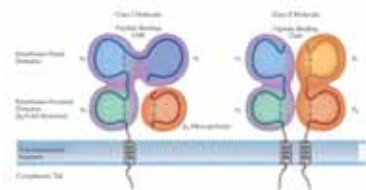
### Главен комплекс за тъканна съвместимост



### HLA MHC комплекс (06-2020)

HLA locus	Number of Class I alleles	HLA locus	Number of Class II alleles
HLA-A	6192	HLA-DRB	3391
HLA-B	7431	HLA-DQA1	250
HLA-C	6067	HLA-DQB1	1857
		HLA-DPA1	202
		HLA-DPB1	1584

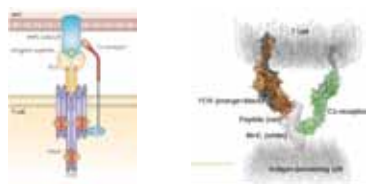
### Главен комплекс за тъканна съвместимост



### HLA значение

- ▶ Причина за високата полиморфност – позитивна селекция
- ▶ Предразположение или протекция към аутоимунитет – кръстосана реактивност
- ▶ Тъканна съвместимост при трансплантации – отхвърляне на трансплантата / реакция на присадката към реципиента

### Главен комплекс за тъканна съвместимост



### HLA и аутоимунитет

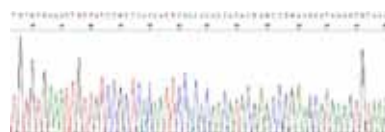
HLA-II ↑	HLA-II ↓	Заболяване	HLA-I ↑	HLA-I ↓
-	-	Анкилозиращ спондилит	B*2701 B*2704 B*2705	B*2706 B*2709
DR3 DRB1*08	DR7	Болест на Graves	C*07 B*08	C*16 C*03 B*44
DR4 DR3 DR3	DR7	Тиронит на Hashimoto	-	-
DR3	-	Myasthenia gravis	-	-

### МНС рестрикция – отхвърляне при трансплантация

- ▶ 0.001% от Т-лимфоцитите реагират към вирусен антиген
- ▶ 0.1% от Т-лимфоцитите реагират на единичен МНС антиген!



### „Класическо“ секвениране на ДНК: Метод на Sanger



### HLA номенклатура



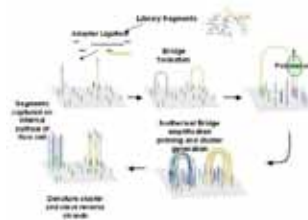
### „Класическо“ секвениране на ДНК: Метод на Sanger

- ▶ Невъзможност за секвениране на цели гени - секвениране на участъци от 500 – 100 нуклеотида
- ▶ Невъзможност за идентификация на генетичните варианти върху отделните хомоложни хромозоми (phasing)
- ▶ HLA клас I полиморфни участъци: екзон 2 и 3
- ▶ HLA клас II полиморфни участъци: екзон 2

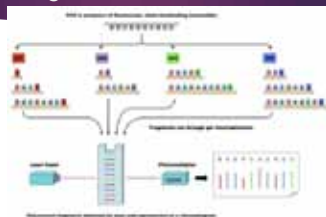
### HLA типизиране: ниска и висока разграничителна способност



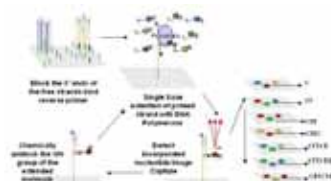
### Секвениране от ново (2-ро) поколение (New Generation Sequencing)



### „Класическо“ секвениране на ДНК: Метод на Sanger

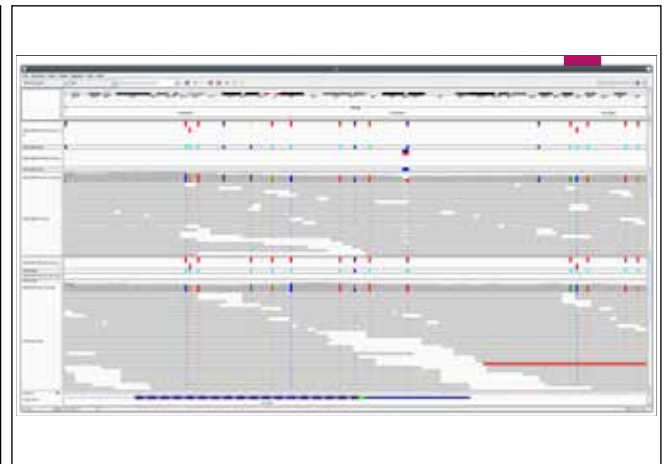


### Секвениране от ново (2-ро) поколение (New Generation Sequencing)




### Секвениране от ново (2-ро) поколение (New Generation Sequencing)

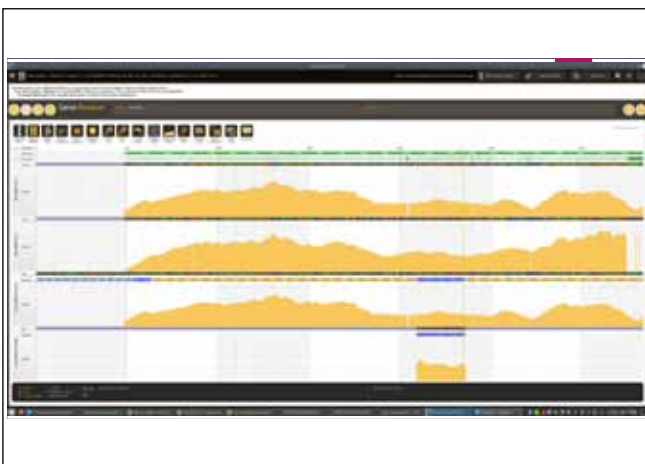
- ▶ Масивно паралелно секвениране
- ▶ Секвениране на цели гени
- ▶ Невъзможност за идентификация на генетичните варианти върху отделните хомоложни хромозоми (phasing)



### NGS: 3-то поколение



### NGS: 3-то поколение



### NGS: 3-то поколение

- ▶ Секвениране на единични ДНК молекули без предварителна амплификация
- ▶ Масивно паралелно секвениране
- ▶ Секвениране на цели гени
- ▶ Недвусмислено секвениране: идентификация на генетичните варианти върху отделните хомоложни хромозоми (phasing)

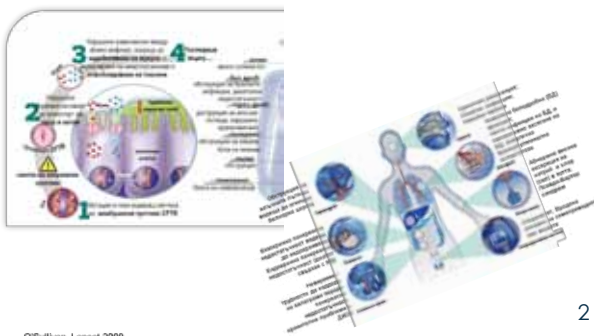


## **НАУЧНА СЕСИЯ 7**

- ▶ **Генно-модифицираща терапия за муковисцидоза в България**  
**Г. Петрова**

# ГЕННО-МОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ ЗА МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

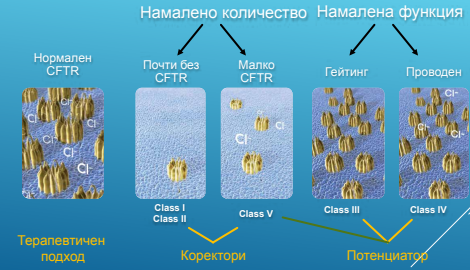
Гергана Петрова



O'Sullivan, Lancet 2009  
Westaby, Prog Respir Res 2006

2

## МУТАЦИОННО СПЕЦИФИЧЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД



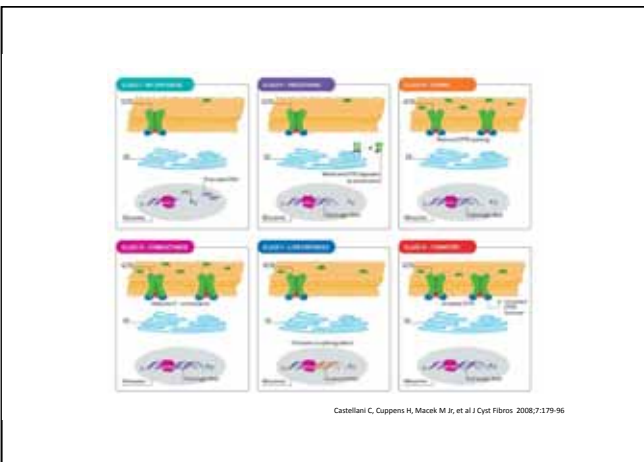
MacDonald et al. Pediatr Drugs 2007 9:1-10; Zelenko. Respiration 2010;87:117-33; Walsh et al. Cystic Fibrosis In: Valse et al. eds. OMMBID. McGraw-Hill Companies Inc2004 part 21 chap 201; O'Sullivan et al. Lancet 2009;373:1891-1904

Клас	Клас I	Клас II	Клас III	Клас IV	Клас V	Клас VI	Клас VII
Дефект на белтък	Без протеин	Без транспорт	Нарушена функция	Намалена пропусимост	По-малко белтък	По-малко стабилен	Без иРНК
Примерни мутации	G542X W1282X G220X	P688del N1303K A561E	G551D S549R G1349D	R117H R334W R347P	A480E S272-34 A->G 3849+102 C->T	c.1224del23 r750del4	del5.2 1717-1G->A
Терапии за корекция	Корекция на синтеза	Корекция на транспорта	Възстановяване на функция	Възстановяване на функция	Корекция на стабилността	Подобряване на стабилността	Неспасяем
Клас лекарство (кодирани)	"Пропащещи" комплекси, VMS олигонуклеотиди (не)	Коректори (ac)	Потенциатори (ac)	Потенциатори (ac)	Антиксис-олигонуклеотидни коректори, потенциатори (ac за някои)	Стабилностатори (не)	Забавящи терапия (не)

De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2016 Aug;4(8):662-674. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0

### ПОДОБРЯВАНЕ НА ЕКСПРЕСИЯТА НА ПРОТЕИНА (IGNORE THE NONSENSE)

Schmitz A & Farnak M Nature 2007  
Sermet-Gaudelus I et al. AJRCCM 2010



Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al J Cyst Fibros 2008;7:179-96

- ▶ Клинично изпитване преди спирането на медикамента за България
- ▶ Пациент 1 – момче на 11 години – значима подобрение на FEV1 от 41% до 85% в рамките на 2 години, без нужда от венозни антибиотици. Три години след спирането му – към момента FEV1 40%, ежегодна нужда от венозен антибиотик
- ▶ Пациент 2 – момче на 13 години – спряно лечение – на 6-ти месец по време на изпитването поради желание за употреба на инхалаторен тобрамицин. Няма значима разлика преди и след.
- ▶ Пациент 3 – момче на 9 години – по време на лечението стоп на прием на панкреасни ензими, нормализирани на FEV1, без нужда от антибиотично лечение. Три години по-късно – лек на постоянен спад на FEV1 – с около 4-5% годишно, отново прием на ензими, няколко перорални антибиотични курса

9

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
Министерство на здравеопазването  
Министерство на образованието

ИЗВЕЩАНИЕ  
1. В изпълнение на Заповедта „Списък на лекарствения продукт на чл. 26б, ал. 2 от Закона за лекарствения продукт и списъка еквивалент“ към Закона № 72-01/2007 от 2018 г. за оказване услуги № 12 в ПЗ

№	Име на лекарството (на български и английски)	Мандатирания производител (на български и английски)	Мандатирания производител (на български и английски)	Използвана форма и еквивалентна форма	Използвана сила
01	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ

За изпълнение на чл. 26, ал. 4 от Закона за лекарствения продукт, чл. 1 и ал. 1 от Закона за лекарствения продукт в изпълнение на чл. 26б, ал. 2 от Закона за лекарствения продукт и списъка еквивалент“ към Закона № 72-01/2007 от 2018 г. за оказване услуги № 12 в ПЗ

№	Име на лекарството (на български и английски)	Мандатирания производител (на български и английски)	Мандатирания производител (на български и английски)	Използвана форма и еквивалентна форма	Използвана сила
02	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ	ИЗВЕЩАНИЕ

[http://www.mh.government.bg/media/filer\\_public/2019/06/03/zapovedrd-01-154-03-06-2019.pdf](http://www.mh.government.bg/media/filer_public/2019/06/03/zapovedrd-01-154-03-06-2019.pdf)

- ▶ Клинично изпитване преди спирането на медикамента за България (2)
- ▶ Пациент 4 – момче на 12 години – значима подобрение на FEV1 от 81% до 125% в рамките на 2 години, без нужда от антибиотици. Липса на капки слю по челото след интензивни тренировки. Три години след спирането му – към момента FEV1 90%, двукратно нужда от венозен антибиотик, по-честа умора.
- ▶ Пациент 5 – момче на 10 години – по време на лечението започване на нормализирани на теловен прираст (БМИ от 13,4 до 17,5) без нужда от антибиотично лечение. Три години по-късно – висок нисък БМИ, трудно наддаване на килограми, постоянна кашлица, няколко перорални антибиотични курса

10

- ▶ След одобрение от експертната комисия на НЗОК, и включване на лекарствения продукт в по чл. 26б, ал. 2 ЗАЛПМ от декември 2019 се започна приложението му първоначално при едно, а след 2 месеца и още 2 деца с муковисцидоза и поне една **гъбична** мутация.
- ▶ Пациент 1 – момиче на 6 години, двоен хетерозигот за G542X (p.Gly542) и **G1244E** (p.Gly1244Glu).
- ▶ Пациент 2 – момче на 5 години, двоен хетерозигот за **G178R** (p.Gly178Arg) и delF508 (p.Phe508delPhe).
- ▶ Пациент 3 – момче на 12 години, двоен хетерозигот за **G178R** (p.Gly178Arg) и delF508 (p.Phe508delPhe) по-голям брат на пациент

14

( виж Постер 14)

Белодробна функция      Потен тест

Екзацербации      Теловен прираст

ANNA15ATS Articles in Press  
Published on 17-January-2018 as  
10.1513/AnnalsATS.201707-539OT

Ramsay et al., NEJM 2011

FEV1 (%предвидено)

потен тест ( pmmol/l)

Тегло (кг)

LCI2,5

IVACAFTOR

Таблетки: 150 мг

Граници: едно-дозови пакети от 50 мг и 75 мг

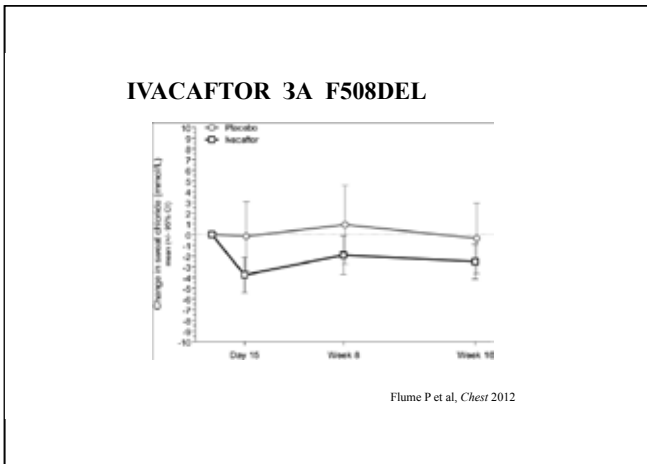
Одобрено и включено за употреба от ЦДН в БМА

- ✓ > 6 год.: 2x150 мг (на 12 часа)
- ✓ 2 - 6 год., с тегло под 14 кг: 2x 50 мг
- ✓ 2 - 6 год., с тегло над 14 кг: 2x 75 мг
- ✓ USA – одобрено над 6 месеца (над 7 кг.)

ПРОБЛЕМИ

- ▶ Подаване – на документи всъщност 3 месеца
- ▶ Само за деца към днешна дата!!!
- ▶ За сега добре работеща процедура, но са възможни забавяния и прекъсвания на лечението. В случай с пациент 1 – поради пандемията и трудния транспорт на медикамента
- ▶ Прекъсването на терапията води до бързо влошаване в общото състояние с поява на кашлица и липса на апетит
- ▶ Общо 7 пациента в България са показани за този медикамент – 2 над 18 години, 3-те които се лекуват, 1 – дете на 3 години и 1 дете, чиито родители не искат да подават документи за лечение
- ▶ Не е рентабилно за фирмата да обсъжда медикамента за реимбурсация по протокол 1 на НЗОК

16



CFTR Modulators

- Class A: VX-809, VX-855
- Class B: Lumacaftor, Tezacaftor
- Class C: Elexacaftor

USA – 6-12 год. > 30 кг, като другите пациенти  
< 30 кг – 50/75 мг. (сутрин) и 75 мг (вечер)

### КОМБИНИРАН ПОДХОД: IVACAFTOR УДВОЙВА IN VITRO АКТИВНОСТА НА VX-809

Van Goor et al, *PLoS* 2012

Одобрен и репродуциран за употреба от ЕМА, 20.07.2016 като ко-лечение с Калидеко

EMA до 2024 трябва да се произнесат и за по-малките

### ПРОБЛЕМИ

- ▶ Пациентите подходящи за лечение с този медикамент са повечето над 16 години и могат да се възползват успешно от други препарати
- ▶ Фирмата не счита нуждата от ОЗТ за медикамента с цел за реимбурсация по протокол 1 на НЗОК
- ▶ За Европа трябва да се комбинира с Калидеко за разлика от САЩ, където е комбиниран савано

### ПРОБЛЕМИ

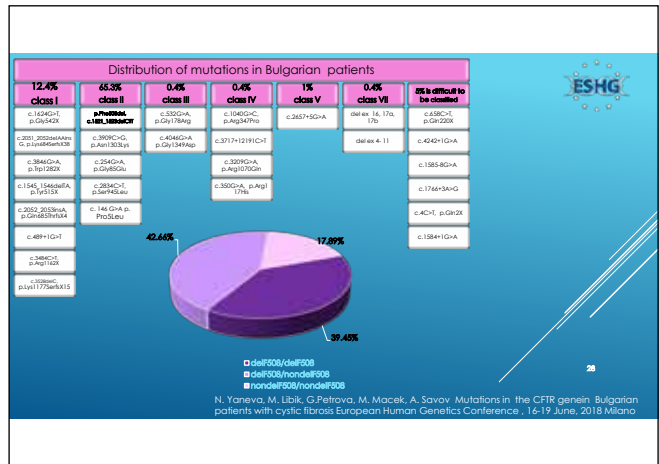
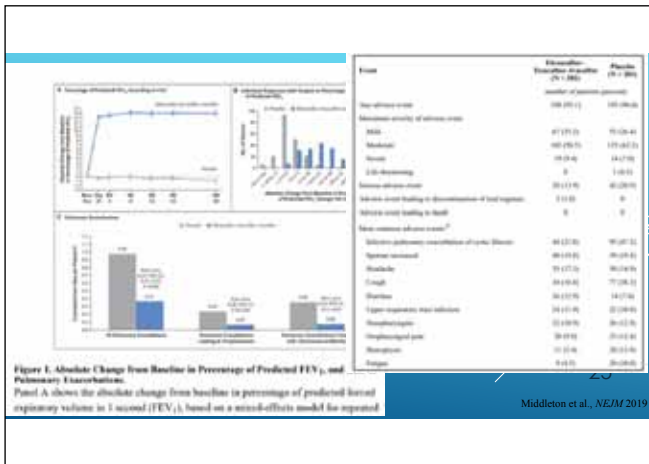
- ▶ 9 семейства са подхванати на документи към НЗОК
- ▶ Все още няма отговор на ИАА и съответно не е включено в списъка на министъра.....
- ▶ Едно от тези деца е подадено и за включване в списък за трансплантация
- ▶ Над 60 пациента са подходящи за лечение с този медикамент
- ▶ Фирмата към момента обсъжда ОЗТ с цел за реимбурсация по протокол 1 на НЗОК
- ▶ Не е толкова ефективен като Калидеко ☹

20

### FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis

Two elexacaftor 100 mg, ivacaftor 50 mg and lumacaftor 75 mg tablets  
Dosing dose: one ivacaftor 150 mg tablet





Middleton PG, Mall MA, Dřevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639

26



### ПРОБЛЕМИ

- ▶ Подходящо е за близо 82% от всички пациенти
- ▶ Фирмата обещава към 2021-2022 да се подготвят документи за ОЗТ с цел за реимбурсация по протокол 1 на НЗОК....
- ▶ Кога ще стане?

Bear CE, Cefl 2020

Plenary of NACFC, 18.10.2018

**Future treatment scenarios**

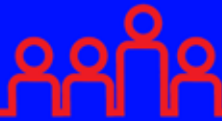
- Patients on effective CFTR modulators initiated before lungs are damaged
- Does CFTR modulation halt the progression of disease?
- If yes:
  - No other strategy therapies may be needed
- If improved, but not halted:
  - Search for more effective CFTR-directed therapies
  - Improved medical interventions systems
  - Effective anti-infective and anti-inflammatory therapies

Felix Ratjen M.D., PhD, FRCP(C) FERS



## **ПОСТЕРНА СЕСИЯ**

ASSOCIATION OF PEOPLE SUFFERING BY ACROMEGALY IN BULGARIA



1431 Sofia, Bulgaria  
2, Zdrave str.

phone: +359 888 771 209  
e-mail: ababbg@abv.bg  
web: www.ababbg.com



# Acromegaly in Bulgaria – past and present

Prof. Sabina Zacharieva, MD, DMSci Dr Emil Natchev Clinical Center of Endocrinology Medical University - Sofia  
Prof. Dimitar Stoyanov – Association of people suffering by Acromegaly in Bulgaria



Acromegaly was known in ancient Egypt in the XIII century BC. In the Greek mythology these persons were considered to be divine. Many kings, aristocrats and military chiefs suffered from this disease, which is evidenced by their portraits between XV and XIX century.

Diagnosis and treatment of acromegaly in Bulgaria has been systematically organized since the 50s of the 20th century. The first preserved medical record of an acromegaly patient dates from 1953 year.

- Acromegaly is a clinical syndrome caused by increased secretion of growth hormone (GH);
- The most common cause is somatotroph adenoma of the pituitary;
- Annual incidence is around 3-4 cases per 1 000 000 inhabitants.



### The treatment approach was as follows:

- Transsphenoidal adenectomy since 1979 year;
- Conventional fractionated radiotherapy since 1961 year;
- Stereotactic radiosurgery – Cyber knife since 2015year;
- Medical treatment included Bromocriptine since the end of the 70s;
- Cabergoline since 1995 year;
- Sandostatine LAR since 2007 year;
- Pegvisomant since 2010 year;
- Pasireotide since 2018 year.

### The expert center of rare endocrine disease based in:

- USHATE "Akad. Ivan Pentchev" has several associated structures:
- University Hospital "St. Ivan Rilski"- Sofia with the departments of neurosurgery, radiotherapy and diagnostic radiology;
- University Pediatric Hospital – Sofia – department of endocrinology.
- The multidisciplinary team also includes gastroenterologists, urologists, mammologists, cardiologists, pulmonologists.
- The expert center is part of Endo-ERN (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions) since 2017 year.

### There is a clinical electronic database that includes 856 patients till 2018 year.

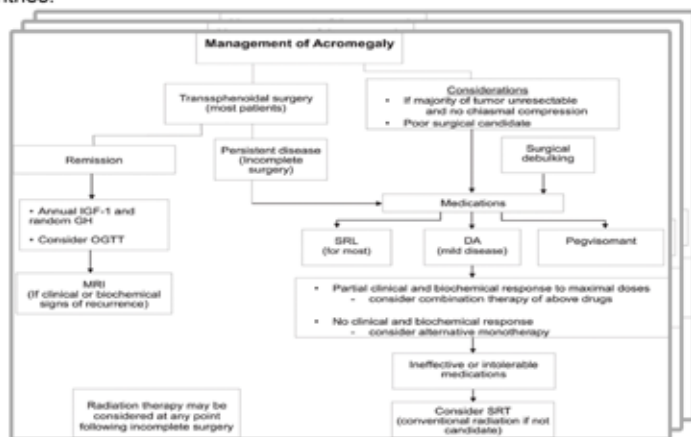
It uses a European standard for an electronic medical record EN ISO 13606. The database gives valuable information, used for several retrospective studies, including a comparative study with leading European centers.

### There are several limitations:

- The availability of reimbursed pharmacological treatment has been delayed with 10-15 years, compared to the developed countries.
- Genetic analysis, as well as markers of aggressiveness are not routinely applied and reimbursed.
- There is no reimbursed treatment for aggressive pituitary adenomas (this indication is not included in the short characteristics of the product in Bulgaria)

### Advantages of centralization:

- Central hormonal laboratory
- Radiological department
- Experienced specialists
- Endocrinologists
- Neurosurgeons
- Pediatricians
- Other– gastroenterologists, urologists, mammologists, cardiologists, pulmonologists



### Association of people suffering by acromegaly in Bulgaria - "Hope for Life" is a non-profit:

- \* patients suffering from acromegaly
- \* medical specialists
- \* other forcible and legal persons

### The Association aims to:

- \* improving the quality of life of those suffering from acromegaly;
- \* dissemination of knowledge, skills, literature and more, to increase skills in the treatment and prevention of primary and related diseases, especially early diagnosis;
- \* promotion of local and international control mechanisms of these diseases;
- \* support operations and improve the

effectiveness of state institutions in terms of legislation and in the treatment and prevention of acromegaly;

- \* social and professional reintegration of patients with acromegaly;
- \* creating conditions for contact and cooperation with similar international and institutions;

University Specialized Hospital for Active Treatment of Endocrinology "Academician Ivan Penchev"  
Zdeave str. №2, Sofia 1431, Bulgaria  
e-mail: uneg@medicalnet-bg.org  
www.usbale.com  
Tel./Fax: 00359 2 895 6740

# Diabetes insipidus (DI)

## Какво е Diabetes insipidus?

- Рядко състояние, което води до полиурия и полидипсия.
- Може да бъде причинено от проблеми с хипофизата или бъбреците.
- Не е свързан с Diabetes mellitus (тип 1 и 2).
- Засяга около 1 на 25 000 души от населението.



Бъбреците не могат да концентрират урината поради понижена или липсваща секреция на вазопресин или намалена чувствителност на бъбречните тубули към неговото действие. При нисък осмоларитет на кръвната плазма се намалява и секрецията на вазопресин. Организмът губи сериозни количества вода, като това води до много тежка дехидратация и опасност за живота.

ВИД	ПРИЧИНА	ЛЕЧЕНИЕ
Централен инсипиден диабет	Увреждане на хипофизата или хипоталамуса от нараняване на главата, операция или тумори. Това може да доведе до липса на антидиуретичен хормон.	Синтетичен вазопресин: Desmopressin, Adiuretin SD (инжекция, таблетка, спрей) При леки случаи – увеличение на приема на вода
Нефрогенен инсипиден диабет	Хипофизата отделя достатъчно вазопресин, но бъбреците не могат да отговорят на него. Това може да бъде резултат от предписано лекарство Lithium, сърповидно-клетъчно заболяване или генетични проблеми.	Противовъзпалително лекарство (Indomethacin); Hydrochlorothiazide и Amiloride; Диета с ниско съдържание на натрий (ако е необходимо); Течности според нуждите
Дипсогенен инсипиден диабет	Прекомерен прием на течности, причинен от проблем с механизма на жажда или умишлено пиене на много течности (може да възникне при психични заболявания). Може да доведе до ниско съдържание на натрий в кръвта и увреждане на мозъка.	Все още не е известно лечение, освен ограничаване на приема на течности.
Инсипиден диабет при бременни	Субстанция, произведена от плацентата, която пречи на антидиуретичния хормон на майката да действа нормално.	Desmopressin



## Greig cephalopolysyndactyly syndrome – рядко, но лесно разпознаваемо заболяване

Стоянова М<sup>1</sup>, Хачмериян М<sup>1</sup>, Цветкова М<sup>1</sup>, Галчева С<sup>2</sup>, Ангелова Л<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Катедра по медицинска генетика, Медицински университет - Варна  
<sup>2</sup> Катедра по педиатрия, Медицински университет - Варна



### ВЪВЕДЕНИЕ

Greig cephalopolysyndactyly синдромът (OMIM 175700) е рядко автозомно-доминантно заболяване (честота 1-9/1 000 000), засягащо развитието на крайниците, главата и лицето. Основните прояви включват клиничната триада от полисиндактилия, макроцефалия с изпъкнало чело и хипертелоризъм. Заболяването е резултат на патогенен вариант на **GLI3 гена** (в 75% от случаите) или **делеция на хромозома 7** (7p14.1).

### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на 1 годишно момиче, фамилно необременено с генетични заболявания и вродени аномалии, с установена след раждането полисиндактилия на двете крачета. Детето е с нормално НПР до момента. След консултация с генетик се описват следните дисморфични белези:

- ❖ Лицев дисморфизъм (Фиг.1,2):
  - макроцефалия (ОГ>97 персентил)
  - изпъкнали фронтални тубери
  - ниско разположени ушни миди
  - хипертелоризъм
- ❖ постаксиална полидактилия на лява ръка (кожен придатък) (Фиг.3)
- ❖ двустранна полисиндактилия на крачетата (раздвоен палец)(Фиг.4)



Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4

Предвид съчетанието на изброените дисморфични белези и след дисморфологична литературна справка е изказано съмнение за **Greig cephalopolysyndactyly синдром**.

### ПРОВЕДЕНИ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

- ❖ Цитогенетичен анализ: балансирано хромозомно нарушение: **46,XX, inv(2)(p11.2-q13)**. Препоръчано кариотипиране при родителите.
- ❖ Молекулярно-генетичен анализ (секвенционен и делеционен/дупликационен): патогенен вариант в екзон 15 на **GLI3 гена: c.4288del (p.His1430Ilefs\*58)**

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Навременното поставяне на точна клинична и генетична диагноза при дете с малформативни стигми е от съществено значение за предоставяне информация на семейството, както по отношение на прогнозата за развитие на детето, така и за репродуктивния риск.

### ОБСЪЖДАНЕ

Мутации в този ген асоциират и с други генетични болести и състояния като Pallister-Hall синдром (полидактилия, раздвоен епиглотис, хипоталамичен хамартом, анална атрезия и др.) и изолирана полидактилия. Наличието на характерните за Greig cephalopolysyndactyly синдром прояви при детето и откритият патогенен вариант потвърждават клиничната диагноза. Нормалният фенотип на родителите предполага, че вероятно се касае за нововъзникнала мутация, с нисък риск за повторение на заболяването. Прогнозата за засегнатите обикновено е добра, като в редки случаи (в резултат на хромозомна делеция най-често) може да се наблюдават гърчове, забавено развитие и интелектуален дефицит.

Литература:

Biesecker LG. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:10.

Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RC, editors. Greig cephalopolysyndactyly syndrome Syndromes of the Head and Neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001. pp. 995–6





## Managing rare diseases in small countries – challenges and dilemmas

Sukarova-Angelovska E, members of the National committee of RD of the Macedonian Ministry of health: Srbinovska E, Cvetkovska D, Caloska V, Grivceva V, Damjanovska Lj, Panovska I, Rambabova I, Redzepe A, Gjurova B, Kocheva S, Manevska S, Hadzihristovska M



### Introduction:

Establishing rare diseases as a special group of diseases started in early 80's, and many objectives were considered so far. Although diverse in origin, these diseases have many items in common: awareness of their existence in medical circles; difficulties in recognition; expensive diagnostic procedures and few therapeutic possibilities. Many countries develop strategies for management the patients with rare diseases according the legislative and possibilities.

In small and developing countries this task meets additional obstacles in organizing action plans.

### Advantages

- screening the whole territory in one center for rare diseases, and therefore, have uniform way of work
- possibility for establishing a network and gathering the data faster
- high degree of mobility and adjust people who deal with rare disease
- organizing activities for public awareness of rare diseases more easily
- Easier gathering patient organization for different rare diseases together

### Disadvantages

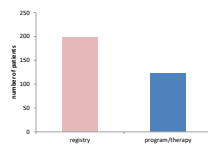
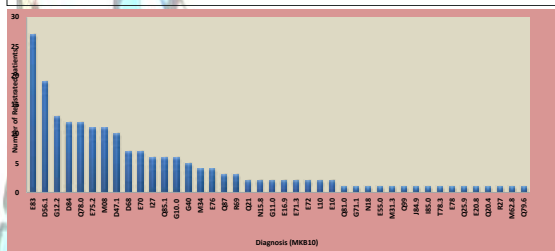
- inability to observe, and, therefore to ascertain most of the rare diseases, especially those that are extremely rare
- possibility for gathering knowledge and relevant expertise is minimized
- limited manpower
- limited financial resources from the government in managing rare diseases
- inability to provide all services for diagnosing, follow up and management of patients with rare diseases in the country
- Difficulties in changing legislative in health system

### Materials and methods

A working group organized by Ministry of health was set up with different profiles of specialists, as well as expert from health policy making. After determining the goals, strategies for diagnosing and registering rare diseases were established. Funding policies were established by the authorities.

The diseases were divided into two groups: those for whom treatment is provided by the government, and those only for registration.

The system of registration has been developed according international guidelines, including all data from adjacent patient organizations for neurologic, syndromic, hematologic diseases, etc.



Some of the rare diseases that are treated in MK	No.	Coverage of the expences
MPS 2,4	4	Min. of health
Gaucher disease	5 +3	Min. of health +project
Phenylketonuria	5	Min. of health
Tyrosinemia	1	Min. of health
m.Wilson	18	Min. of health
Cystic fibrosis	120	HF+project
Hereditary angioedema	18	Min. of health
Acromegaly	3	HF +patient
Osteogenesis imperfecta	15	HF
Rheumatological diseases	5	MH+HF
Tuberous sclerosis	2	HF +patient
idiopathic pulmonary hypertension	8	Min. of health
Hyperinsulinemic hypoglycaemia	2	Min. of health
Hypoparathyroidism	1	Min. of health

### Discussion and conclusion

In small and developing countries organization of services for rare diseases meet additional difficulties. Making the strategy for registering patients with RD have its advantages and disadvantages, including organization of the service, funding for diagnostic procedures and recent therapeutic possibilities etc. Centralized gathering data for patients and registration that include personal information, clinical and laboratory records through sophisticated system provides collection of data and precise estimation of prevalence of patients with rare syndromes in the country, and can help in planning the funds and human resources.

Establishing regional bonds between neighboring small countries with limited resources and diagnostic possibilities is helpful for better organization and patient care.







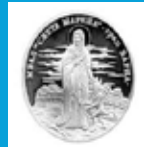
## Y микроделециите като причина за нарушена сперматогенеза

М.Левкова<sup>1,2</sup>, Т. Червенков<sup>1,3</sup>, М. Хачмериян<sup>1,2</sup>, Л.Ангелова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Катедра Медицинска генетика, Медицински университет Варна

<sup>2</sup> Лаборатория по Медицинска генетика, УМБАЛ "Св. Марина" - Варна

<sup>3</sup> Лаборатория по Клинична имунология, УМБАЛ "Св. Марина" - Варна



### Въведение

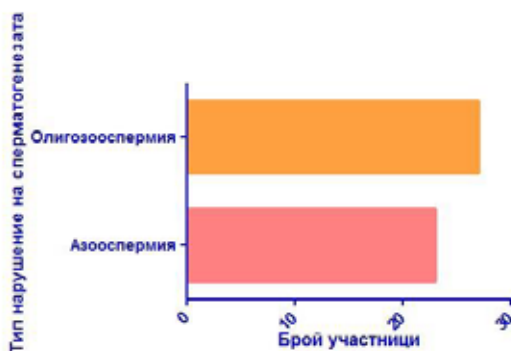
Y микроделециите са втората най-честа генетична причина за инфертилитет при мъжете след синдрома на Клайнфелтър<sup>1</sup>. Европейската асоциация по андрология препоръчва тяхното изследване като причина за инфертилитет при мъже с концентрация на сперматозоидите в еякулата под  $5 \times 10^6/\text{ml}$ <sup>1</sup>.

### Материали и методи:

В изследването са включени 50 мъже с неизяснен първичен инфертилитет, с нормален кариотип и концентрация на сперматозоидите в еякулата под  $5 \times 10^6$  на милилитър. За диагностиката на микроделеции в Y хромозомата е използван кит AZF System Y-chromosome на Sacace Biotechnologies, Como, Italy според протокола, описан от производителя. Изследвани са следните маркери върху дългото рамо на Y хромозомата: ZFX/Y, sY86(AZFa), sY127(AZFb), sY254(AZFc), SRY, sY84(AZFa), sY134(AZFb) и sY255(AZFc).

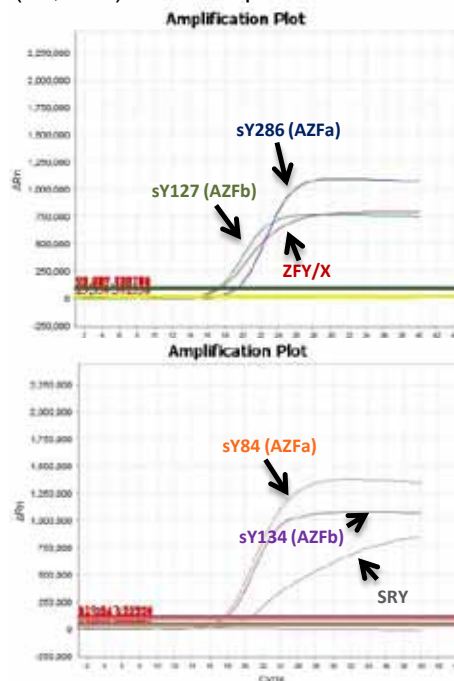
### Резултати

Средната възраст на участници с нарушена сперматогенеза беше 34,00 години, като най-младият участник беше на 19,00 години, а най-възрастният – на 48,00 години. 23 мъже (46,00%) бяха с азооспермия, а другите 27 човека (54,00%) - с тежка форма на олигозооспермия (Фигура 1).



Фигура 1. Разпределение на участниците, изследвани за Y микроделеции според вида на нарушение на сперматогенезата

След провеждане на молекулярно-генетичния анализ за търсене на микроделеции в Y хромозомата, беше установено, че 2 мъже (4,00%) са носители на делеция в AZFc региона на дългото рамо на Y хромозомата (Фигура 2). Единият от тях беше с азооспермия, а другият с концентрация на сперматозоидите в еякулата  $0,7 \times 10^6/\text{ml}$ . Намерените делеции бяха нововъзникнали и не се установиха в мъжки родственици от първа степен. Останалите 48 мъже (96,00%) имаха нормален генотип.



Фигура 2. Амплификационни криви за изследваните локуси в дългото рамо на Y хромозомата при пациент с делеция на AZFc региона

### Дискусия

Постигнатата генетична диагноза на нарушената сперматогенеза даде възможност за съставяне на индивидуален план за репродуктивно поведение. Това поставя въпроса за необходимостта от скринингово изследване за наличие на делеции в дългото рамо на Y хромозомата при всички мъже с нарушена сперматогенеза, особено при тези с азооспермия и тежка олигозооспермия.

### Библиография

1. Krausz, C., Hoefsloot, L., Simoni, M., & Tüttelmann, F. (2014). EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*, 2(1), 5-19.

## Автозомно рецесивна форма на бъбречна поликистоза при фетус в резултат на съставно хетерозиготни мутации в гена *PKHD1*

М. Атанасоска<sup>1,2</sup>, Р. Вържарова<sup>1,3</sup>, Л. Балабански<sup>1</sup>, С. Янева-Стайкова<sup>1</sup>, Д. Тончева<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Специализирана болница за активно лечение по гинекология и асистирана репродукция „Д-р Малинов“ ООД, Геномна лаборатория, София, България; <sup>2</sup>Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра по Генетика, София, България; <sup>3</sup>Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България; <sup>4</sup>Медицински университет-София, Катедра по Медицинска генетика, София, България

### Въведение

Автозомно рецесивната форма на бъбречната поликистоза (АРБПК) (<https://omim.org/entry/263200>) е едно от най-честите животозастрашаващи генетични заболявания, засягащи бъбреците и черния дроб.

Трункращите мутации в гена *PKHD1* са най-честата позната причина за заболяването. Генът *PKHD1* е съставен от 68 екзона и обхваща 472 kb от геномната ДНК. Генът кодира трансмембрания протеин, фиброцистин изграден от 4070 аминокиселини. Протеинът участва в структурата на цилиите и е необходим за регулиране на пролиферацията и диференциацията на епителните клетки на бъбречните и жлъчните пътища.

При нашата пациентка бремеността беше прекъсната в 24-та гестационна седмица по повод установена при фетална морфология бъбречна поликистоза на плода.

### Материали и методи

От абортивния материал (пъпната върв) на фетуса и кръвни проби на родителите беше изолирана геномна ДНК.

За фетуса беше проведено таргетно NGS секвениране, на гени асоциирани с бъбречни заболявания последвано от таргетен анализ на екзони 28-30 и 49-50 на гена *PKHD1* за родителите, използвайки платформата Illumina MiSeq.

### Резултати

При проведения секвенционен анализ на ДНК пробата от фетуса бяха установени два патологични хетерозиготни варианти:

\**PKHD1*, NM\_138694.4:c.7916C>A (p.Ser2639Ter) - вариантът е известен патологичен, асоцииран с АРБПК. Промяната засяга транслируемата последователност на 50-ти екзон в гена *PKHD1*, като води до замяна на кодон 2639, със стоп-кодон.

\**PKHD1*, NM\_138694.4:c.3118delC (p.Arg1040Glufs\*10) - вариантът е несъобщаван досега вероятно патологичен, асоцииран с АРБПК. Мутацията засяга транслируемата последователност на 28-ми екзон в гена *PKHD1* като води до изместване на рамката на четене и формиране на преждевременен стоп-кодон в новата рамка на четене.

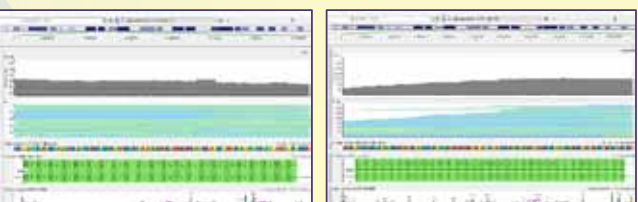
Според софтуер за предикция на ефекта, вариантът води или до липса на белтъчен продукт (в резултат на nonsense-mediated mRNA decay), или до продукция на скъсен нефункционален протеин. Вариантът не е докладван досега нито при пациенти с бъбречна поликистоза, нито при здрави контроли.

### Резултати



Фигура 1. На фигурата са представени екзон 28 (вариант *PKHD1*, NM\_138694.4:c.3118delC (p.Arg1040Glufs\*10)) (ляво) и екзон 50 (вариант *PKHD1*, NM\_138694.4:c.7916C>A, (p.Ser2639Ter)) (дясно) на гена *PKHD1* при плода. Позициите на делецията и нуклеотидната замяна са маркирани.

Всеки родител е носител на един от вариантите установени при фетуса.



Фигура 2. На фигурата са представени мутациите при майката (дясно) и бащата (ляво). Майката е носител на вариантът в екзон 28 (горе дясно) и има нормална нуклеотидна последователност в екзон 50 (долу дясно). Бащата е носител на вариантът в екзон 50 (горе ляво) и има нормална нуклеотидна последователност в екзон 28 (долу ляво).

### Заклучение

Заболяването бъбречна поликистоза от инфантилен тип е автозомно-рецесивно и се проявява фенотипно при наличие на поне два патологични варианта на гена *PKHD1* в хомозиготно или съставно хетерозиготно състояние, независимо от пола на индивида.

Изследването потвърди клиничната диагноза на фетуса и показа, че патологичните варианти са унаследени от родителите. Като се има предвид носителския статус на двамата партньори, съществува 25% вероятност за наличие на друга бременност, засегната от АРБПКБ.

Във връзка с профилактика на заболяването в семейството се препоръчва генетична консултация и планиране на пренатална или предимплантационна диагностика при следващи бременности.

Контакти: [majatanasoska@gmail.com](mailto:majatanasoska@gmail.com) и [radvazh@abv.bg](mailto:radvazh@abv.bg)

## АДРЕНОКОРТИКАЛЕН КАРЦИНОМ С ТУМОРНА ИНФИЛТРАЦИЯ ВЪВ ВЕНА КАВА ИНФЕРИОР И ДЯСНО ПРЕДСЪРДИЕ



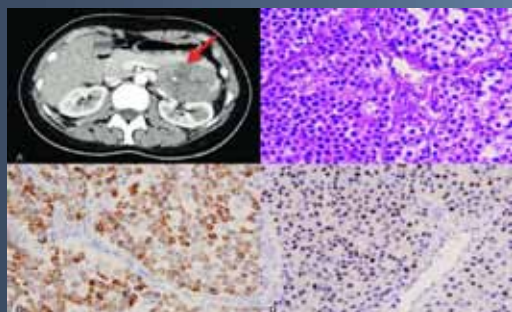
Тумбева Д<sup>2</sup>, Грудева-Попова Ж<sup>1,2</sup>, Райчева Г<sup>1,2</sup>, Пейчева Ц<sup>2</sup>, Попов В<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Клинична Онкология - МФ, МУ - Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по Медицинска онкология, <sup>3</sup>Клиника по Лъчелечение  
УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

**Въведение:** Честотата на карциноми на надбъбречните жлези е 0,5-2/1 000 000. При тях изключително рядко се среща инвазия или туморна тромбоза на в. кава инф. Описание на случай с масивна и разпространена туморна инфилтрация в лумена на в. кава инфериор с прорастване до дясно предсърдие не намерихме в медицинската литература.

**Клиничен случай:** Касае се за пациентка на 58 г. с аденокортикален карцином на надбъбречна жлеза, T4NxM0, диагностициран през януари 2020 г. Лапаротомията потвърждава прорастване на формацията към ляв бъбрек, панкреас, стомах, диафрагма и трункус целиакус. Налице са ендокринни нарушения с повишени серумни нива на тестостерон. В хода на цитостатичната химиотерапия се появяват масивни отоци по долни крайници. На ангио пулмография има данни за формация в дясно



предсърдие 42/22,5 мм, прилежаща към остиума на вена кава инф. Венография – дилатиран диаметър на в.кава инф. над нивото на бъбречните вени на протежение до вливането ѝ в дясно предсърдие, туморна тромбоза на вена кава инф., проминираща към дясно предсърдие. Ехокардиография –

мобилна кръгла формация 2,1/2,2 см, изхождаща от вена кава инф – вена кава инф.синдром вследствие на туморна инфилтрация. Случаят е преценен като иноперабилен.

**Обсъждане:** Въвеждането на КТ и МРТ позволи не само прецизно стадирание на малигнените заболявания, но и детайлно характеризирание на пораженията на съседни структури, което е важно за преценка на хирургична интервенция. Отдиференцирането на туморна тромбоза от други тромби е много трудно и се основава на контрастирането на вътрелуменалната формация при образни изследвания.

**Заклучение.** Демонстрираният от нас случай насочва вниманието на онколозите към изключително рядко срещано усложнение на ретроперитонеалните тумори като потвърждава значението на модерни образни методи за стадирание.





## АРТРИТ КАТО ПРИЧИНА ЗА ДИАГНОСТИКА НА НЕРАЗПОЗНАТА БОЛЕСТ НА БРУТОН - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Яна Андонова<sup>1</sup>, Гергана Петрова<sup>2</sup>, Вера Папочиева<sup>2</sup>, Димитринка Митева<sup>2</sup>, Калин Лисички<sup>3</sup>,  
Спаска Лесичкова<sup>4</sup>, Пенка Переновска<sup>1</sup>, Елисавета Наумова<sup>4</sup>

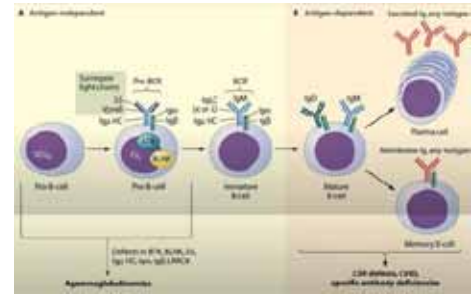
<sup>1</sup>Медицински факултет, МУ – София, гр. София;

<sup>2</sup>Клиника по педиатрия, УМБАЛ “Александровска”, гр. София; Катедра по педиатрия, Медицински факултет, МУ- София, гр. София; Експертен център по редки болести – ПИД, гр. София

<sup>3</sup>Клиника по педиатрия, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, гр. София

<sup>4</sup>Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска”, гр. София; Катедра по клинична имунология, Медицински факултет, МУ – София, гр. София; Експертен център по редки болести – ПИД, гр. София

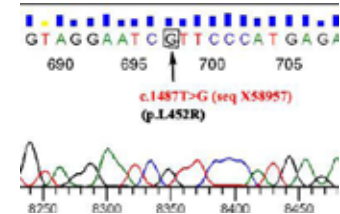
X-свързаната агамаглобулинемия на Брутон е една от най-честите форми на вроден имунен дефицит, дължащ се на мутация в гена за специфичния за B-лимфоцитите ензим тирозинкиназа на Bruton (ВТК). Проявява се като дефицит на хуморалния имунен отговор, поради настъпил матурационен блок - пре-B-клетките не могат да се превърнат в зрели B-клетки, антитяло-продуциращи и плазматични клетки. В серума на пациента се откриват много ниски нива на имуноглобулини или те изобщо липсват като това води до повишена възприемчивост към инфекции.



Представяме момче на 3 години с нормално физическо и невропсихическо развитие. **Фамилна обремененост** – три момчета в семейството (втори братовчеди) са починали (на 12, на 10 и на 2 години и 8 месеца) от рецидивирани инфекции – изказано е съмнение за имунен дефицит, който обаче не е доказан. Детето е със собствен атопичен терен – хранителна алергия и медикаментозна непоносимост. **От кърмаческа възраст е с чести инфекции** на горните дихателни пътища (ангини, отити вкл. пансинусит) и документирани 3 пневмонии и 3 бронхиолита. По повод на **артрит** е хоспитализирано в Болница Токуда, където са установени **много ниски нива на имуноглобулините** и е изказано съмнение за болест на Брутон, която е потвърдена с имунологични и генетични тестове в УМБАЛ «Александровска». Започната е субституция с интравенозен гамаглобулин и независимо някои спънки, лечението е с много добър ефект и добра поносимост – липса на инфекциозни заболявания за последните 11 месеца.

Bruton

- BTK gene
- Boys
- no B cell maturation
- Absence of B cells
- BaBy: Before 1st Birthday
- Lymphoid tissue is Barely present
- Blot [Western]



- Four or more new ear infections within 1 year.
- Two or more serious sinus infections within 1 year.
- Two or more months on antibiotics with little effect.
- Two or more types of pneumonia within 1 year.
- Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- Two or more deep-seated infections, including septicemia.
- A family history of PI.

Независимо от утежнената фамилна анамеза и честите респираторни инфекции едва след изявата на артрит забеляването е диагностицирано и е започнато адекватно лечение. Удачно е личните лекари да се информират за 10-те насочващи признака за имунни дефицити за да не се случат «необясними» фатални инциденти.



## Белодробни усложнения при деца с муковисцидоза

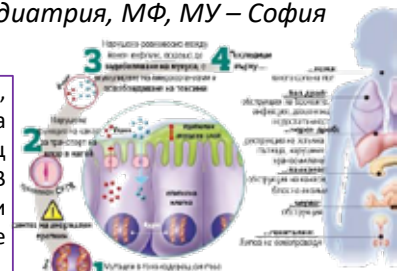
Минка Дешева<sup>1</sup>, Гертана Петрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МФ, МУ – София

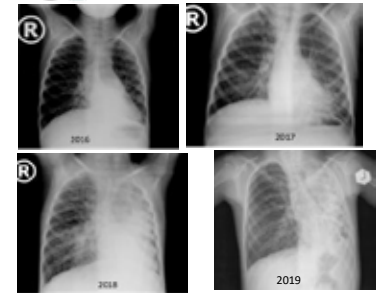
<sup>2</sup> Клиника по педиатрия, УМБАЛ “Александровска”, Катедра по педиатрия, МФ, МУ – София



Муковисцидозата представлява автозомно рецесивно мултисистемно заболяване, възникващо в резултат на мутация в гена, кодиращ трансмембранен регулатор на кистичната фиброза (CFTR). Натрупва се вискозен секрет, възпрепятстващ нормалното движение на епителните цилии – това обуславя и клиничната изява. В последните години продължителността на живота на засегнатите индивиди постепенно се е увеличавала, като реципрочно са зачестявали възникналите усложнения.

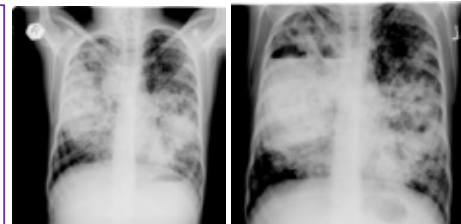


**Клиничен случай №1:** 11-годишно момиче (генотип *delF508/ R1162X*). Диагностицирана на възраст 2г.10м. поради изоставане в растежа и хронична диария. Семейството обаче твърди, че става въпрос за лактозна непоносимост и детето не е лекувано до 7-годишна възраст, когато настъпва първото белодробно обостряне. При пациентката са открити хронична инфекция със *S. aureus* и много щамове на неферментиращи Грам негативни бактерии. Лошият терапевтичен кмплайънс през следващите 3 години е причина за развитието на тежки кистични бронхиектазии в целия ляв бял дроб и някои части на десния. На 10г. (2019) пациентката претърпява пулмонектомия поради невъзможност за стабилизиране с консервативно лечение. В бъдеще ще се наложи белодробна трансплантация.



**Клиничен случай №2:** 9-годишно момче (генотип *delF508/delF508*). Диагностицирано на 3 месечна възраст поради пневмония и рецидивираща диария. Въпреки добрия кмплайънс и щателно наблюдение детето не наддава достатъчно тегло. На възраст 6м. е установена хронична инфекция с *Pseudomonas aeruginosa*. При проведената агресивна антибиотична терапия се открива алергия спрямо цефалоспоринови субстанции, повишен титър на антитела спрямо *Aspergillus fumigatus* (в момента 1960 U/l). Към терапията са прибавени кортикостероиди и антимикотични средства.

**Клиничен случай №3:** 16-годишно момиче (генотип *delF508/2183insA*). Диагнозата е поставена на 6-месечна възраст поради тежка белодробна обструкция и метаболитна алкалоза. Пациентката е с бронхиална астма (която присъства във фамилната анамнеза) и приема инхалаторни кортикостероиди откакто е на 3г. Откакто е навършила 5-годишна възраст, в материал от храчка редовно биват идентифицирани *P. aeruginosa* или други неферментиращи Грам негативни бактерии. 10 години по-късно се установява и наличието на *Aspergillus*, а кортикостероидната терапия в рамките на една година води до развитието на ятрогенен диабет. Месец по-късно момичето умира от белодробен абсцес, предизвикан от *Aspergillus*.



**Клиничен случай №4:** 16-годишно момиче (генотип *621+1G-T/E379X*). Диагностицирано на 10-месечна възраст поради чернодробна цироза. На възраст 2 години е установена хронична инфекция с *P. aeruginosa*. През последните години многократно е имала кръвоизливи от носа поради назални варици и прогресиране на чернодробното заболяване. На 16г. претърпява първото белодробно обостряне с масивна хемоптиза. Установени са завишени нива на кръвна захар и нарушен ОГТТ. Започната е инсулинотерапия. На фона на коригираната терапия се стабилизира общото състояние и започва да наддава на тегло. Известно е че добавеният диабет значително влошава клиничния ход на МВ. Пациентката все още е под строго наблюдение от детски пулмолог, детски гастроентеролог и детски ендокринолог (специалист в областта на диабета).

**Клиничен случай №5:** 17-годишно момиче (генотип *delF508/R1070Q*). Диагнозата е поставена на 1г.6м. поради рецидивираща пневмония и хронична диария, чернодробна цироза. На възраст 2 години е открита хронична инфекция с *P. aeruginosa*. Въпреки прилаганите скъпоструващи лекарства, на 11г. претърпява масивна хемоптиза и терапията с рекомбинантна ДНК-аза е преустановена. На 14г. настъпва тежка белодробна екзацербация с пневмоторакс – по време на операцията за отстраняването му настъпват усложнения и част от белия дроб е резецирана. При хистологичното изследване е установена белодробна гангрена. На 16 години отново се развива тежка хемоптиза, която налага повторна белодробна резекция. Година по – късно е дадено предложение за включване в списъка за трансплантации, но е оценена като „твърде здрава за трансплантация“. 9 месеца по-късно момичето умира при поредното белодробно изостряне.



**Резултати:** Трима от представените пациенти претърпяват промяна в терапията и показват подобрене на състоянието. Останалите двама умират (единият от тях не е одобрен за трансплантация на бял дроб, а другият става жертва на влошила се гъбична инфекция).

**Клиничните случаи са внимателно подбрани с цел да покажат разнообразието на белодробни усложнения при деца с муковисцидоза, както и лошата прогноза на ранно инфектиране с *P. aeruginosa* и значимостта на терапевтичния кмплайънс.**



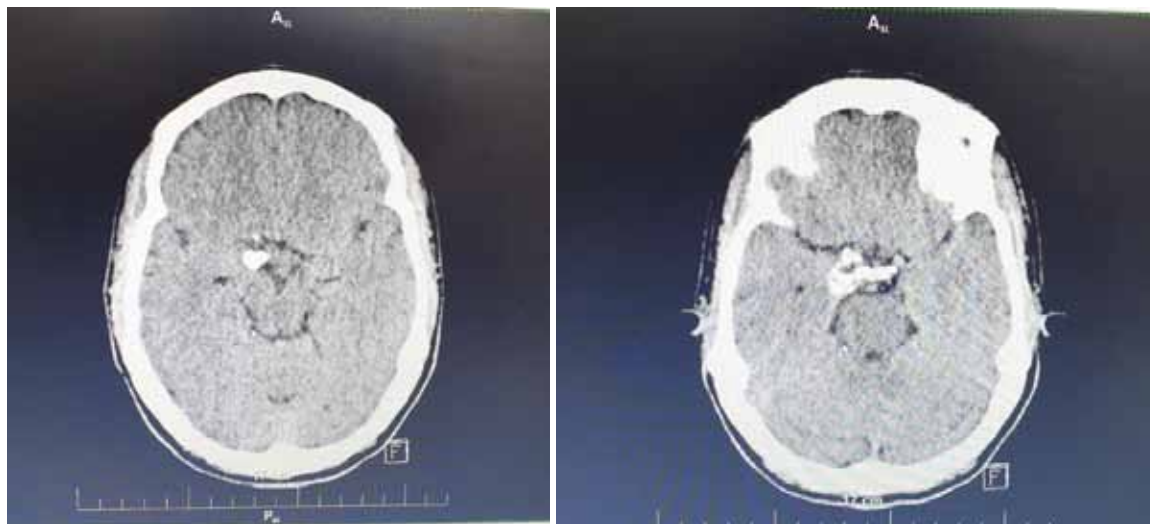
## БОЛЕСТ НА ОЛИЕР И НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

СТЕЛА АТАНАСОВА<sup>1,2</sup>; СЕВДЖАН ОСМАН<sup>1</sup>; ИВАН ДИМИТРОВ<sup>1,3</sup>;

1. Първа клиника по нервни болести – УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
2. Катедра по Неврни болести и невронауки – МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
3. Катедра по здравни грижи – Филиал Сливен, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

**ВЪВЕДЕНИЕ:** Болестта на Олиер е рядко заболяване с множество енхондромы, които са предимно едностранни или неравномерно разпределени по метафизите на дългите кости, по-рядко разпространени в черепа и гръбначния стълб. Възможното разпространение на болестта на Ollier е 1/100 000, като мъжкият пол е засегнат два пъти по-често от женския. Болестта на Ollier не е генетично заболяване, но съществува риск от злокачествена трансформация на доброкачествените образувания.

**КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ:** В Първа Клиника по Неврни болести на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна постъпи жена на 23 години с оплаквания от силно главоболие и замъглено зрение, които започнали няколко месеца преди хоспитализацията, като в последните няколко седмици се задълбочили до степен да нарушават съня и ежедневната дейност. Пациентката е диагностицирана с болест на Олиер в ранна детска възраст, по повод на което е претърпяла неколкостранни ортопедични интервенции на крайниците. От неврологичния статус се установи ограничена подвижност на двата очни булбуса вертикално и медиално. След проведената КТ на главен мозък бе описана туморна формация вдясно параселарно с множество килийчести вкълцвания, с размери 23/18 мм, която след прилагане на контрастна материя, не се установи сигнификантна промяна в плътността на лезията. След проведената консултация с неврохирург, бе отхвърлена възможността за оперативно отстраняване на туморната формация и бе препоръчана МРТ на главен мозък, която не успя да се проведе поради липса на медицинска документация, във връзка с поставените импланти на крайниците. Терапията с високи дози осмотични диуретици повлия на болковата симптоматика и бе отчетено подобрение в зрението.



**ДИСКУСИЯ:** Болестта на Олиер е рядко заболяване, характеризиращо се с деформация на скелета, причинена от неправилно развитие на костите. Едно от усложненията на болестта на Олиер е възможността за прерастване на доброкачествените образувания в злокачествени, което бе обсъдено в диференциално-диагностичен план при описания клиничен случай. Въз основа на клиничният ход на заболяването, проведеното образно изследване, проследения неврологичен статус, повлияването от дехидратираща терапия, се прие, че се касае за метакондроматоза, което е рядко страдание, съчетание между енхондроматозата и херидитарни мултипли ексостози.

### РЕФЕРЕНЦИИ:

1. Тумори на хрущялната тъкан Николай Гарев | 02 август 2016 Puls.bg - <https://www.puls.bg/aktsenti-c-16/tumori-na-khrushchialnata-tkan-n-24295>
2. <https://bg.techsymptom.com/82092-olliers-disease-pro-33>

## Генетичен анализ разкрива сложен хетерозигот в гена *CRB1*, водещ до несиндромна форма на Retinitis pigmentosa

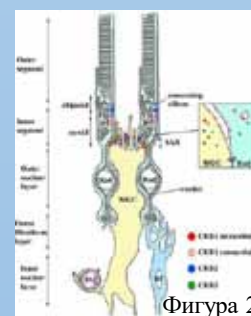
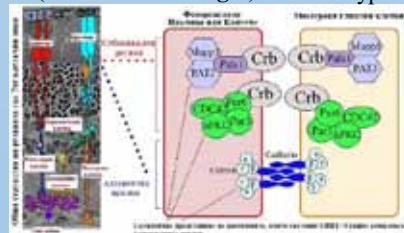
Б. Михайлова<sup>1</sup>, К. Каменарова<sup>2</sup>, К. Михова<sup>2</sup>, Р. Кънева<sup>2</sup>, И. Шандурков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Специализирана очна болница за активно лечение „Вижън“, София

<sup>2</sup> Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет -София

### Въведение

- ❖ Пигментният ретинит (**Retinitis pigmentosa / RP**) е най-честата форма наследствена ретинна дегенерация и се характеризира с последователна загуба и на двата типа фоторецепторни клетки (пръчици и конусчета).
- ❖ Автозомно-рецесивната форма на PR (**arRP**) е втората по честота (15-20% от случаите) с 42 идентифицирани гени.
- ❖ Човешкият ***CRB1*** ген е голям и сложен ген локализиран в **1q31.3**, и кодира протеин (**Crumbs Homolog 1**). **Фигура 1**
- ❖ Представлява част от комплекс CRB протеини локализирани основно в субапикалния клетъчен регион над адхерентните връзки между две или повече фоторецепторни клетки; между две и повече Мюлерови глиални клетки; или между фоторецепторни и Мюлерови клетки (**Фиг. 1**)
- ❖ Човешкият ***CRB1*** протеин е представен в микровилите на Мюлеровите клетки и във вътрешните сегменти (елипсоидна и миоидна зона) на фоторецепторите (**Фиг. 2**).
- ❖ Има значение за нормалната структура и ориентация на фоторецепторните клетки, а оттам за нормални зрителни функции (централна и периферна).
- ❖ Рецесивни мутации в ***CRB1*** се асоциират с ранно начало на RP12 в **3-9%**, Cone-rod dystrophy и Leber congenital amaurosis 8 (LCA8) в **7-17%**.



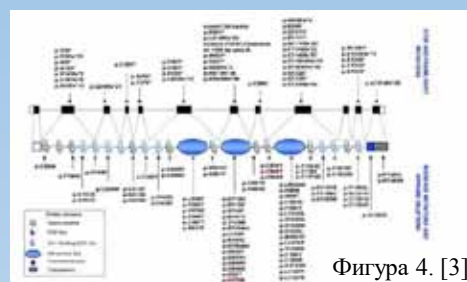
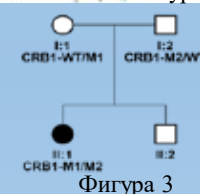
**Целта** на настоящата работа е да се представи рядко срещана несиндромна форма на RP в следствие на при 12 годишно дете и да се установи генетичната причина за клиничната ѝ изява.

### Материали и методи

- ❖ Използвана е платформа MiSeq (Illumina®) за секвениране от ново поколение и генен панел TruSight One (Illumina®), включващ 4813 гени, свързани с всички наследствени заболявания.
- ❖ Офталмологично детето се проследява редовно от 2015 г.

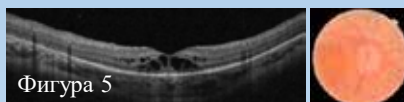
### Клиничен случай

- ❖ Представя се дете на 12 години с arRP, чието родословно дърво е представено на **фигура 3**. Засегнатите индивиди са обозначени с черно. Отбелязано е носителството на мутациите в гена ***CRB1***: **M1** - с.2308G>A (p.Gly770Ser) [1]; **M2** - с.2843G>A (p.Cys948Tyr) [2]; **WT/M1** - здрава майка носител на мутация M1 в хетерозиготно състояние; **WT/M2** - здрав баща носител на мутация M2 в хетерозиготно състояние; **M1/M2** - засегнат носител на мутациите M1 и M2.
- ❖ Първата промяна (с.2308G>A) се среща с ниска честота в общата популация (3/120682, ExAC). Тя замества силно консервативен глицин във втория ламинин AG-подобен домейн. Другата замяна (с.2843G>A) е с по-висока честота в общата популация (25/119820, ExAC). Тя води до заместване на консервативен цистеин с тирозин в 14-ти калциево свързващ EGF-домейн (**Фиг. 4** - мутациите са отбелязани в червено).
- ❖ Описаните промени в ***CRB1*** гена водят до ранно начало на RP със следните клинични прояви: хиперметропична рефракция, двустранен кистоиден макулен оток, друзи в диска на зрителния нерв и дегенеративни изменения в стъкловидното тяло (**Фиг. 5**).



### Дискусия

- ❖ Сегрегационният анализ потвърждава, че двете генни замени в ***CRB1***, открити при пациентката, са разположени на различни хромозоми.
- ❖ И двете промени се определят като патогенни.
- ❖ Считана за научна фантастика, днес генната терапия е вече реалност. Въпреки че ***CRB1*** е първият ген, асоцииран с дегенерация на ретината (1999 г.), за да се стигне до първата надеждна *in vivo* ***CRB1***-базирана генна терапия, бяха необходими 16 години [4].
- ❖ Стратегиите за ***CRB***-медирирани генни терапии (**Фиг. 6**) показват, че прицелното „доставяне“ на CRB само до Мюлеровите (MGC) или фоторецепторите (PRC) няма терапевтична полза. За разлика от тях, „доставката“ на CRB както към MGC, така и към PRC (десен панел) предизвиква отговор [4].



**Благодарности.** Това проучване е проведено в рамките на проект Договор № КП-06-Н33/12, финансиран от ФНИ, МОИ.

1. Kousal B et al. Phenotypic features of CRB1-associated early-onset severe retinal dystrophy and the different molecular approaches to identifying the disease-causing variants. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology. 2016;254(9):1833–1839.  
 2. Den Hollander et al. Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12) Nature genetics. 1999;23(2):217–221.  
 3. Bujakowska et al. CRB1 mutations in inherited retinal dystrophies. Hum Mutat. 2012 February; 33(2): 306–315.  
 4. Quinn et al. The CRB1 Complex: Following the Trail of Crumbs to a Feasible Gene Therapy Strategy. Front Neurosci. 2017 Apr 5;11:175.

# Генетична характеристика на вродени апластични анемии чрез ново-генерационно секвениране

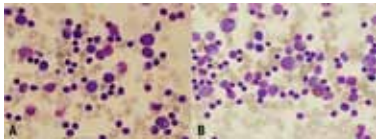


Иванка Димова<sup>1</sup>, Кунка Каменарова<sup>1</sup>, Калина Михова<sup>1</sup>, Атанас Банчев<sup>2</sup>, Христина Христовова<sup>3</sup>, Неофит Спасов<sup>4</sup>, Мария Спасова<sup>4</sup>, Радка Кънева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория по Геномна диагностика, МУ-София; <sup>2</sup>УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“, гр. София; <sup>3</sup>УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна; <sup>4</sup>УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив

## ВЪВЕДЕНИЕ

Анемията е едно от най-честите заболявания в детска възраст. Около 5% представляват хемолитични анемии, част от които се дължат на наследствени дефекти: на еритроцитните мембрани, на хемоглибиновата продукция, ензимни дефекти. Много по-редки са апластичните анемии, при които се засяга костно-мозъчната продукция на кръвни клетки. Точната им диагноза е от критична важност за прогнозата и лечението. Тук представяме детайлно генетично характеризирани чрез ново-генерационно секвениране на клиничен екзом при 4 деца с предварителна диагноза Апластична анемия.



## РЕЗУЛТАТИ

При 3 от децата беше поставена генетична диагноза Анемия на Diamond-Blackfan, като 2 от тях носят мутация в най-често засегнатия ген *RPS19* – таргет на проучвания за генна терапия. При третото дете се установи мутация в *RPL5* гена, като се наблюдава по-разширена клиника с наличие на органични аномалии. При четвъртото дете генетичният анализ промени диагнозата – беше установена рядка автозомно-доминантна хемолитична анемия с телца на Хайнц.

Предварителна диагноза	Установена мутация	Унаследяване	Генетична диагноза
Апластична анемия, Вродена еритроblastопения	c.89T>C(p.Leu30Pro) в гена <b>HBA2</b>	Де ново	Автозомна-доминантни Heinz body хемолитични анемии (OMIM #141850; OMIM #141800)
Апластична анемия, Еритроblastопения	c.13dupA(p.Thr5Asnfs*46) в гена <b>RPS19</b>	Де ново	Diamond-Blackfan Anemia, тип 1 (OMIM #105650)
Апластична анемия	c.246delT(p.Gln83Argfs*2) в гена <b>RPS19</b>	Де ново	Diamond-Blackfan Anemia, тип 1 (OMIM # 105650)
Апластична анемия, атриовентрикуларен септален дефект	c.308_318delTGCTGCTGGC C(p.Leu103Profs*6) в гена <b>RPL5</b>	Де ново	Diamond-Blackfan Anemia, тип 6 (OMIM # 612561)

Анемия на Diamond-Blackfan	
Патогенеза	Вродена еритроидна аплазия
Клинична картина	<ul style="list-style-type: none"> <li>Краниофациални аномалии</li> <li>Трифалангеални палци</li> <li>Повишен риск от тумори</li> </ul>
Лабораторни находки	<ul style="list-style-type: none"> <li>Макроцитна анемия</li> <li>Ретикулоцитопения</li> <li>Нормални тромбоцити, левкоцити</li> </ul>
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кортикостероиди</li> <li>Хемотрансфузии</li> </ul>

**Еритроцити с телца на Хайнц**

- Преципитация на хемоглобин поради дисулфидни връзки между хемоглибиновите молекули

Разрушени RBC с големи телца на Хайнц      RBC са оцветени с метиленово синьо

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетното екзомно секвениране има съществено значение за правилното диагностициране на апластичните анемии, с отношение към тяхната прогноза и лечение, определяне на риска, както и за генетичната характеристика на тези анемии в България.

## КОНТАКТИ

Лаборатория по Геномна диагностика  
 Център по Молекулярна медицина  
 Катедра Медицинска химия и Биохимия  
 Медицински

Ул. Здраве 2, гр. София 1431  
 Тел: +359 2 9172 268; 9272 214  
 Web: [www.mmcbg.org](http://www.mmcbg.org)  
 E-mail: [diagnostics@mmcbg.org](mailto:diagnostics@mmcbg.org)



## ГЕНО-МОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ ЗА МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

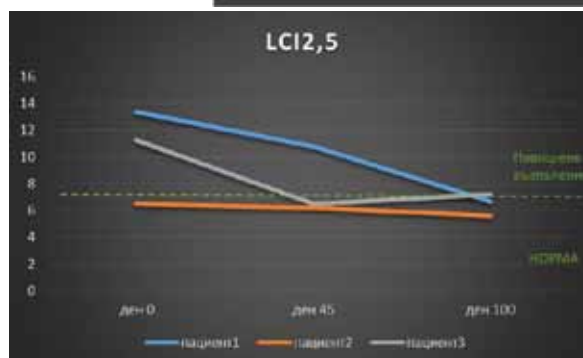
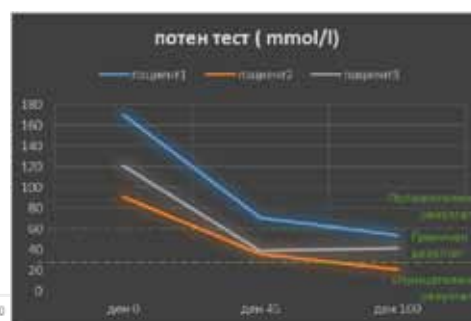
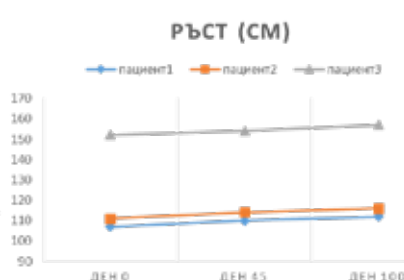


**Гергана Петрова**

*Клиника по педиатрия, УМБАЛ "Александровска", Катедра по педиатрия, МФ, МУ – София*

Муковисцидозата (МВ) е сред най-честите редки заболявания и не случайно след картирането на отговорния за него ген през 1989 г., много научен потенциал и финансов ресурс е вложен по посока генно и генно-модифициращи лекарства. След 2012 г. (когато на пазара е пуснат първият официално одобрен медикамент) фармацевтичната индустрия влага милиони долари, в резултат на което днес има 4 одобрени препарата в САЩ и Европа и много молекули в процес на разработване.

След одобрение от експертната комисия на НЗОК и включване на лекарствения продукт Ivacaftor в пл. 266а, ал. 2 ЗЛПХМ от декември 2019 се започна приложението му първоначално при едно, а след 2 месеца и още 2 деца с муковисцидоза и поне една **гейтинг** мутация. Пациент 1 – момиче на 6 години, двоен хетерозигот за G542X (p.Gly542) и **G1244E** (p.Gly1244Glu). Пациент 2 – момче на 5 години, двоен хетерозигот за **G178R** (p.Gly178Arg) и delF508 (p.Phe508delPhe). Пациент 3 – момче на 12 години, двоен хетерозигот за **G178R** (p.Gly178Arg) и delF508 (p.Phe508delPhe) по-голям брат на пациент 2. След началото на лечението, пациентите са проследени на 45 ден и на 100 ден. Резултатите показват – подобрен тегловен прираст, спадане на показателите от потен тест и индекс на белодробен клирънс, подобрене и стационариране на резултатите от спирометрията.



До момента не са регистрирани нежелани странични реакции. Към дата 01.08.2020 година у нас има седем пациента с гейтинг мутации, двама от които са над 18 години, един навършва пълнолетие след месец, един е под необходимата възраст за начало на терапията, а при останалото без лечение дете родителите не искат да се занимават с бюрократичната система и на този етап се въздържат от кандидатстване за лечение.

Освен споменатите 7 пациента подходящи за лечение с ивакафтор, осемдесет пациента (28 възрастни и 52 деца) са хомозиготи по мутацията delF508, подходящи за лечение с ivacaftor/lumacaftor, или тройната комбинация (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), ако не отговорят на тази. За комбинацията ivacaftor/tezacaftor – има допълнително още 2 деца (не хомозиготи) и 7 възрастни. Най-голяма е групата на пациенти генетично подходящи за тройната комбинация (общо 88), но съответно 28 от тях са под минимално допустимата възраст за това лечение. За останалите 27 български пациента все още няма одобрено генно-модифициращо лечение и за тях надеждите са насочени към бъдеща генна терапия.



# Готовност на денталните лекари за лечение на пациент с хемофилия

**Мандова В., Стефанов Р.**

Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив



## Въведение

Всяка рутинна дентална процедура би могла да се превърне в живото-застрашаваща ако по време на лечението не бъде контролиран процесът на кръвене при пациенти с нарушения в коагулацията.

## Цел

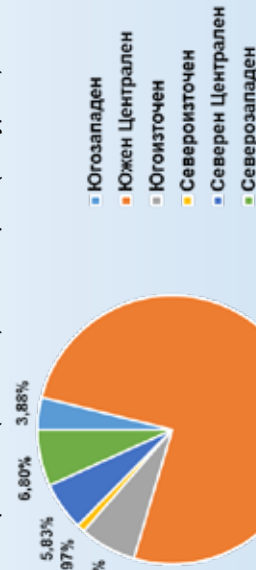
Целта на настоящия постер е да проучи и критично анализира готовността на денталните лекари да предоставят грижи на пациенти с хемофилия.

## Материали и методи

В периода 2019-2020 г. е проведено социологическо проучване сред денталните лекари чрез пряка индивидуална анкета, която съдържа общо 15 открити, закрити и смесени въпроси. Анализът на данните е реализиран със статистическия пакет IBM SPSS Statistics v. 25 и Microsoft Office Excel 2016.

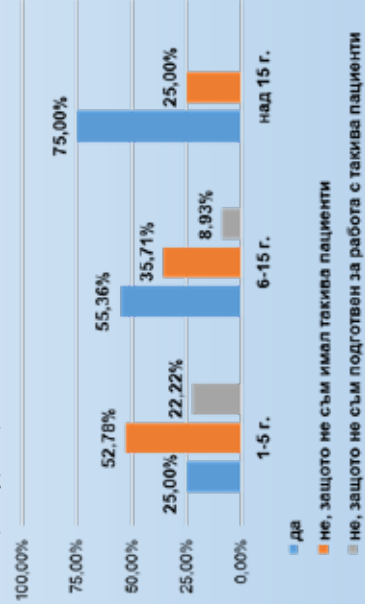
## Резултати

Попълнени са 104 въпросника от зъболекари с трудов стаж, разпределен в три групи, работещи в шестте статистически района (NUTS 2) в България (Фигура 1).



Фигура 1. Разпределение на анкетираните дентални лекари по NUTS 2

Относителният дял на денталните лекари, лекували пациент с хемофилия в практиката си, нараства с трудовия им стаж (Фигура 2).



Фигура 2. Готовност на денталните лекари за лечение на пациент с хемофилия в зависимост от трудовия им стаж

Делът на денталните лекари, които не познават коагулопатията, е малък (n=12; 11,54±3,13%) (Фигура 3).



Фигура 3. Познание на денталните лекари за заболяването хемофилия

## Дискусия

Въпреки че денталните медици са запознати с оралната патология на хемофилията, съществува необходимост от въвеждане на методика за профилактика и лечение на оралните заболявания при хора с това нарушение на кръвосъсирването.

## Заключение

Познанията на денталните лекари за съвременните хемостатични техники и тяхната готовност за работа с пациент с хемофилия, както и тяхната колаборация с екип от специалисти, определят как ще протече ходът на дентален прием-рисков или напълно предвидим.

**Библиография:** Веллер А. Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX. Treatment of Hemophilia. Springer, 45. World Federation of Hemophilia, 2008.  
 Веллер А., Сонес АЕ. Guidelines for Dental Treatment of Patients with Inherited Bleeding Disorders. Treatment of Hemophilia. Springer, 40. World Federation of Hemophilia, 2008.  
 Райчов А., Низиан Н., Дуган А., Дайч В. U.K. 'haemophilia treaters' knowledge of risk assessment for prolonged bleeding associated with dental procedures. Spacc Care Dentist, 2019; 1-7.  
 Лиас А., Велсел Л. Dental management of patients with haemophilia in the era of recombinant treatments: increased efficacy and decreased clinical risk. BMJ Case Rep, 2019; 12:e227974.



## ЕНЗИМЗАМЕСТИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДЕФИЦИТ НА ЛИЗОЗОМНА КИСЕЛА ЛИПАЗА С ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



**М. БАЙЧЕВА<sup>1,2</sup>, А. КАДЪМ<sup>1,2</sup>, П. ХАДЖИЙСКИ<sup>1,2</sup>, Д. КОФИНОВА<sup>1,2</sup>, Е. ЛАЗАРОВА<sup>1,2</sup>, Т. ТОДОРОВ<sup>1</sup>, А. ТОДОРОВА<sup>1</sup>, П. ЯНЕВА<sup>1,2</sup>**  
<sup>1</sup>КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, <sup>2</sup>ОТДЕЛЕНИЕ ПО КЛИНИЧНА ГЕНЕТИКА, СБАЛДБ „ПРОФ. ИВАН МИТЕВ“ ЕАД, ГР. СОФИЯ,  
<sup>3</sup>МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ, ГР. СОФИЯ, <sup>4</sup>ГЕНЕТИЧНА МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ ГЕНИКА

Дефицитът на лизозомна кисела липаза (LAL-D) е рядко аутозотно-рецесивно заболяване, причинено от мутации в *LIPA* гена. Понижената или липсващата ензимна активност води до натрупване на холестеролови естери в черния дроб, слезката, гастроинтестиналния тракт и кръвоносните съдове. Изявява се в кърмаческа възраст с тежката форма болест на Wolman, а при по-големи деца и възрастни с късната форма на натрупване на холестеролови естери. От 2015 година е наличен медикамент, рекомбинантна форма на ензима, който е в основата на съвременното лечение.

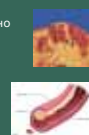


**Кърмачета**

- Често фатален изход в първите 6 месеца
- Изразено изоставане в растежа в първите месеци от живота
- Бързо прогресиращо чернодробно заболяване

**По-големи деца и възрастни**

- Усложнения на хронично чернодробно заболяване (кървене от езофагеални варици, асцит)
- Дислипидемия: повишен LDL- и намален HDL холестерол
- Напредваща атеросклероза



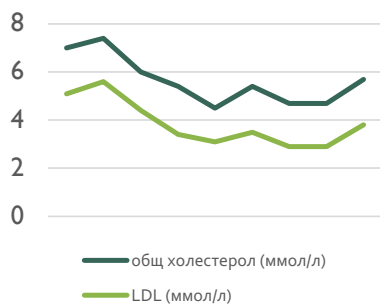
### Клиничен случай:

- Касае се за момиче на 9 години от нормална бременност и раждане, гладък неонатален период.
- От миналите заболявания – с чести инфекции в ранното детство.
- На 7 годишна възраст при епизод на повръщане се установява хепатоспленомегалия, повишени трансминази (АСАТ 246 U/L, АЛАТ 331 U/L) и общ холестерол 6.9 ммол/л.
- Изключени са вирусни, аутоимунни и редица метаболитни заболявания – вирусни хепатити А, В, С, CMV, EBV, аутоимунен хепатит, болест на Уилсън, алфа-1 антитрипсинов дефицит и др.
- Чернодробна биопсия – хепатоцити със светлоезинофилна до „прозрачна“ цитоплазма, поради намиращите се в нея малки и големи везикули (дилатирани лизозоми?), с пикнотични ядра; цитоплазмата на Купферовите клетки е везикуларна, с пигмент; данни за хроничен хепатит с минимална активност (А1), септална фиброза без цирроза (Ф3).

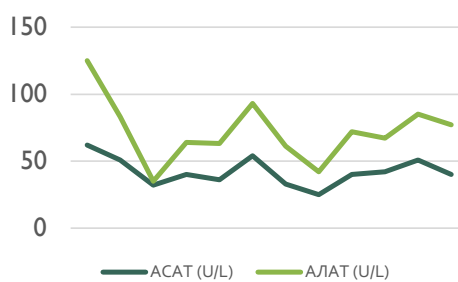
**Диагнозата** е поставена чрез определяне активността на ензима и е потвърдена чрез молекулярно-генетичен анализ:

- Лизозомна кисела липаза 27 mg/ml (135-530), хитотриозидаза 130 nmol/ml (5-60).
- Хетерозиготна мутация, нарушаваща сплайсинга с.894G>A (екзон 8), и хетерозиготна точкова мутация с.453C>A (екзон 5).

Динамика на липидния профил  
Лечение януари-август 2020



Динамика на чернодробните ензими  
Лечение януари-август 2020



**Проследяване:** При мониториране на пациента на фона на диетично лечение се задържат увеличени чернодробни ензими и дислипидемия – АСАТ 76 U/L, АЛАТ 149 U/L, общ холестерол 7.57 mmol/L, LDL 5.3 mmol/L. Едва след започване на ензимзаместителната терапия и при проследяване 6 месеца по-късно се отчита намаляване стойностите на ензимите и подобряване на липидния профил – АСАТ 51 U/L, АЛАТ 85 U/L, общ холестерол 4.73 mmol/L, LDL 2.9 mmol/L.

**Лечение:** Kanuma® е иновативна ензимна терапия, одобрена за лечение на пациенти с дефицит на лизозомна кисела липаза. Понастоящем се прилага в САЩ, Япония и някои европейски страни. В България, след получаване на разрешение от ИАЛ по Наредба 10, пациентите кандидатстват за финансиране към НЗОК.



**Заключение:** LAL-D трябва да се обсъжда при пациенти с хепатомегалия, повишени чернодробни ензими и хиперлипидемия. Навременното поставяне на диагнозата и започване на лечение дават възможност за предотвратяване на усложненията и развитието на краен стадий на чернодробно заболяване.

### Литература:

- Muntoni, et al. Prevalence of Cholesteryl Ester Storage Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007;27.
- Scott, et al. Frequency of the CESD common LIPA E85JM mutation in Various Racial and Ethnic Groups. Hepatology. 2013. Prevalence shown for Caucasians and Hispanics.
- Stitzel, et al. Exome Sequencing and Directed Clinical Phenotyping Diagnose CESD Presenting as Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013. Prevalence shown for people with European ancestry.
- Grabowski GA CL, Du H. 2012. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – OMMBID. 8th ed. www.ommbid.com, New York: McGraw-Hill.
- Bernstein D, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings of 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol. 2013;58:1230-43.

Кореспонденция: Mila.Baycheva@gmail.com

## ЕПИЛЕПТИЧЕН СИНДРОМ С КЪСЕН ДЕБЮТ, АСОЦИИРАН С ШИЗЕНЦЕФАЛИЯ И АГЕНЕЗИЯ НА СЕПТУМ ПЕЛУЦИДУМ, ПРИ НОРМАЛНО НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО РАЗВИТИЕ

Валентина Игнатова  
Клиника по неврология, МБАЛ „НКБ“-София

**Въведение.** Шизенцефалията е рядко нарушение на мозъчното кортикално развитие с честота 1,54 / 100 000. Тя се причинява от дефектна миграция на невроните с последващо образуване на цепнатини, простиращи се от *pia mater* на церебралната стена до подлежащата вентрикулна повърхност. Често е свързана с допълнителни мозъчни аномалии като полимикрогирия, пахигирия, хетеротопия на сивото вещество, вентрикуломегалия, агенезия на корпус калозум и др. Агенезията на *septum pellucidum* е рядък конгенитален дефект (2-3 / 100 000 раждания в общата популация). Разглежданите аномалии най-често са съпътствани от когнитивен дефицит, психични разстойства, обучителни затруднения и епилептични пристъпи.

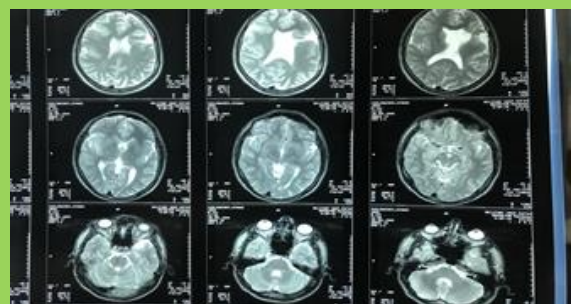
**Цел и обект на изследването:** Представен е диагностично-терапевтичният подход при атипичен случай на 36-годишен мъж (АТЧ), леворък, с анамнеза за епилептичен дебют на 21 годишна възраст при напълно добро здраве до този момент.

### РЕЗУЛТАТИ

При насочена анамнеза беше установено, че пациентът е роден с прилагане на форцепс и е изплакал е веднага, с нормално физическо и психическо развитие до зрелост. Клинично пристъпите се манифестират с изтръпване на дясната ръка и последващи гърчове и загуба на съзнание. Средната им честота в 3 пъти годишно. Обективното състояние е б.о. Проведените ЕЕГ установяват подчертана интерхемисферна асиметрия за сметка на нисковолтажен алфа-ритъм в лявата хемисфера и епизодична фокална пароксизмална активност (фиг.1). МРТ на главен мозък насочва към шизенцефалия на ниво цела медия в ляво с хетеротопия на сивото вещество ипсилатерално; липса на септум пелуцидум и атрофия на челния и темпоралния дял в ляво (фиг. 2). Пациентът подлежи на периодично проследяване през 6 месеца. Въпреки резистентната си генеза, пристъпите са с добър контрол на фона на терапия с конвулекс и при редовно проследяване на плазмени нива.



Фиг 1: видео ЕЕГ



Фиг.2: МРТ на главен мозък

**Заключение:** Случаят представлява интерес поради рядката церебрална аномалия от една страна и атипичното клинично презентиране със сравнително късен дебют и липсващи неврологични и невропсихологични нарушения-от друга. Ще бъдат дискутирани възможните етиологични нокси и ще бъде направен паралел с други публикувани казуси.

## ИНТЕСТИНАЛНА АТРЕЗИЯ КАТО КЛИНИЧНА ИЗЯВА НА МУКОВИСЦИДОЗА С РАЗВИТИЕ НА СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО

Д. Карагьозова<sup>1</sup>, М. Байчева<sup>2,3</sup>, В. Симов<sup>1</sup>, П. Хаджийски<sup>2,3</sup>, Д. Кофинова<sup>2,3</sup>, Ц. Георгиев<sup>4</sup>, Г. Петрова<sup>3,5</sup>, Е. Лазарова<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>Отделение по педиатрия, МБАЛ Национална кардиологична болница, гр. София, <sup>2</sup>Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, гр. София, <sup>3</sup>Медицински университет, гр. София, <sup>4</sup>Клиника по детска хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“, гр. София

**Муковисцидозата /МВ/** е автозомно-рецесивно полиорганно заболяване, което се дължи на мутация в гена за регулатора на трансмембрания транспорт CFTR – белтък, експресиран в лигавиците на гастро-интестиналния тракт, черния дроб, дихателната система, генитоуринарния тракт и др.

**Мекониум илеусът** е дебют на МВ при около 20% от пациентите, като обичайно се свързва с мутации, водещи до по-тежки клинични изяви на болестта.

с обструкция на терминален илеум

усложнен – пренатален волвулус, исхемична некроза с перфорация или интестинална атрезия

- ❖ Пренатална диагноза:
  - хиперехогенни, дилатирани чревни бримки
  - интраабдоминални кисти
  - полихидрамнион
  - перитонеални калцификати /мекониум перитонит/



**Интестиналната недостатъчност** се характеризира с намаляване на функциониращата чревна маса под необходимия минимум за адекватно храносмилане и резорбция на хранителни вещества. Най-честата причина за интестинална недостатъчност в детска възраст е чревната резекция, водеща до **синдром на късото тънко черво /СКТЧ/**.

Представяме **клиничен случай** на кърмаче на 2 месечна възраст с пренатално установена МВ /хетерозигот по dF508 и p.S466X/ по повод ехографски установени в IV л.м. раздути чревни бримки. След раждането е с изява на усложнен мекониум илеус, наложил резекция на волвиран и некротизирал участък от тънкото черво с дължина 30 см, на 60 см проксимално от илео-цекалната клапа. Визуализира се хипопластичен илеум и микроколон. Поставена е илеостома.

- дилатация на червата
- диария
- дисмотилитет
- малбсорбция

- Терапевтично поведение:**
- парентерално хранене с индивидуална прескрипция на макронутриенти, водно- и мастноразтворими витамини, микроелементи
  - заместително лечение с панкреасни ензими, липаза 10 000 Е/кг/24 ч.
  - ентэрално хранене с белтъчен хидролизат, обогатен с МСТ
  - трансфузия на биопродукти
  - продължителни антибиотични курсове по антибиограма
  - инхалаторна терапия

- Проблеми в хода на клиничното наблюдение:**
- ❖ **Малабсорбция:**
    - водно-електролитен дисбаланс
    - отрицателна/платовидна тегловна крива
    - краниотабес /витамин Д дефицит/
    - хеморагичен синдром /витамин К дефицит/
  - ❖ **Инфекционни усложнения:**
    - катетър-асоциирани инфекции, сепсис
    - пневмония



- колонизация с полирезистентни щамове /MRSA, ESBL Klebsiella pneumoniae/
- синдром на бактериален свръхрастеж
- анемичен синдром /хемоглобин 86 g/L/
- тромбоцитопения /тромбоцити 39x10<sup>9</sup>/L/

СКЧ при дете с подлежаща МВ определя трудно повлияващия се малабсорбционен синдром, независимо от оптималната ензим-заместителна терапия, и изисква продължително болнично лечение с произтичащия от това риск за инфекции с полирезистентни бактерии. Представеният случай показва значението на мултидисциплинарния подход за оптимизиране на диагностично-терапевтичния процес.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА STARGARDT

Е. Мермеклиева<sup>1</sup>, К. Каменарова<sup>2</sup>

- 1 Клиника по офталмология, УБ „Лозенец“, МФ при СУ „Св. Климент Охридски“, София
- 2 Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

### Резюме:

**Въведение.** Болестта на Stargardt е рядко очно заболяване, но е най-често срещаната наследствена ювенилна макулна дистрофия, най-често причинена от мутации в *ABCA4* гена.

**Цел:** Да се представи клиничен случай на рядко очно заболяване - болест на Stargardt, потвърден клинично, електрофизиологично и генетично.

**Материали и методи.** Извършени бяха пълен клиничен преглед, фундусавтофлуоресценция, оптична кохерентна томография и електрофизиологични изследвания, благодарение на които бе поставена клинична диагноза, потвърдена и генетично.

**Резултати.** Установи се класически фенотип на болест на Stargardt, проявен при момче на 10 г. възраст с намалена зрителна острота, атрофия на слоевете на фоторецепторите и ретинния пигментен епител в макулата и хипоавтофлуоресценция във фовеята. На фФЕРГ се установява, че няма дифузно засягане на конусчетата. На мФЕРГ се демонстрира по-ниската конусчева активност в областта на централната макула в двете очи, което е характерно за наследствените макулопатии и ги отличава от cone-rod дистрофиите, при които се наблюдава генерализирана увреда на фоторецепторите в ретината. Генетичните изследвания установяват две миссенс мутации: с.3113C>T (p.Ala1038Val) и с.1622T>C (p.Leu541Pro) в *cis* положение и миссенс мутация с.2588G>C (p.Gly863Ala) в другия алел на гена *ABCA4*. Двата патогенни варианта с.3113C>T и с.1622T>C образуват комплексен алел p.[A1038V; L541P], който се открива в генома на здравата майка. Другата мутация с.2588G>C засяга силно консервативна аминокиселина от протеина ABCA4 (p.Gly863Ala) и е унаследена от клинично здравия баща на пациента, който е хетерозиготен носител.

**Заклучение.** Комплексното клинично, електрофизиологично и генетично изследване на пациентите с редки наследствени ретинални дистрофии е от изключителна важност за поставяне на правилната диагноза и избора на терапевтично поведение.

**Ключови думи:** Болест на Stargardt, електрофизиология, генетика





МИЕЛОФИБРОЗА – НЯКОИ ГЕНЕТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ.

И. Ненова <sup>1\*</sup>, Белева Е <sup>1\*</sup>, Линев А\*, Енчев К \*, Георгиева А\*.

1 Катедра по клинична онкология, МУ, Пловдив

\* УМБАЛ „Св Георги“, Пловдив

**Въведение:** Първичната миелофиброза (ПМФ) има позната генетична характеристика. Вторичната (ВМФ), след еволюция на есенциалната тромбоцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ), рядко е обект на генетичен анализ.

**Пациенти и методи:** Проведено е ретроспективно проучване (2013-2020 г.) на пациенти с МФ. Прогностичният риск е оценен според IPSS, DIPSS, DIPSS plus. Извършен е цитогенетичен анализ на костномозъчни клетки в генетичната лаборатория на УМБАЛ „Св Георги“, Пловдив, както и молекулярно генетично изследване на кръв СБАЛХЗ-София и ВМА-София.

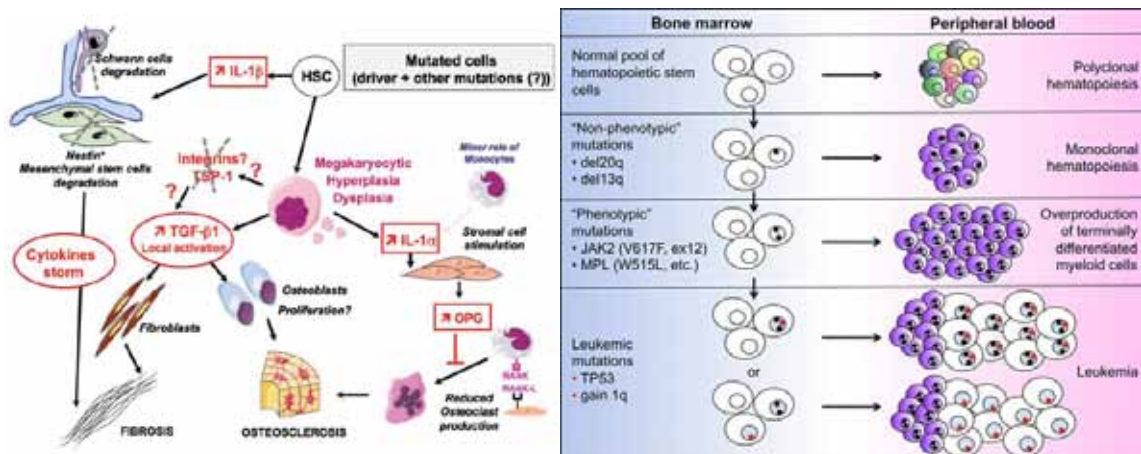
**Резултати:** Анализирани са 11 случая на ПМФ и 6 на ВМФ. При 7 от пациентите с **ПМФ** (63.6 %) е доказана JAK2V617 мутация. При останалите 4 болни с ПМФ, отрицателни за JAK2V617F мутация, трима са с мутация в гена за CALR. При един пациент се регистрира структурна аномалия **del(8)(q22)**.

От пациентите с **ВМФ** (83.3%) 5 са носители на JAK2V617F мутация. Цитогенетичното изследване на един болен показва комплексни генетични аномалии, 46XY], 41-43, XY, -5,-8,-11,-12,-13,-14,-15,-20,-21, **хипотетраплоидия**, което определя прогностичният риск за бластна трансформация като висок.

**Обсъждане:** МФ е рядка хронична миелопролиферативна неоплазия, в чиято биология играят роля сложните взаимодействия на малигнените клетки и туморната микросреда. Терапевтичното блокиране на един от сигналните пътища, напр. JAK-2 може да контролират болестта, но не и да ликвидира малигнения клон. Молекулярно генетичното изследване (FISH, NGS) при ПМФ има предимство пред цитогенетичното изследване за идентифициране на диагностично важни мутации в гените за JAK-2, CALR, MPL, а така също и по-рядко срещани, но с прогностично значение - ASXL1, DNMT3A.

Има единични проучвания върху генетиката на ВМФ, съобщава се за хромозомни аномалии в 30-40% при ПВ и МФ, най-честите са 20q-, 13q-, +8, +9. Демонстрираният от нас случай показва множество мутационни комбинации, чрез които може да се проследи еволюцията на болестта от ПВ и ЕТ във вторичната МФ и допълва литературата.

**Заключение:** Цитогенетичният анализ паралелно с молекулярно-генетичния може да даде прогностична информация и база за индивидуален терапевтичен подход при МФ.



Сложни клетъчни взаимодействия при МФ

Генетични и епигенетични промени при МПН

# Прицелно секвениране на клиничния екзом разкрива хомозиготна мутация в гена *CYP4V2*, водеща до рядка ретинопатия – кристална дистрофия на Bietti

К. Каменарова<sup>1,2#</sup>, К. Михова<sup>1,2</sup>, И. Димова<sup>2</sup>, Р. Кънева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет, София, България  
<sup>2</sup>Лаборатория по геномна диагностика, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет, София, България



#Контакт: kkaменarova@mncbg.org



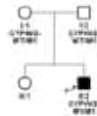
## ВЪВЕДЕНИЕ

Кристалната дистрофия на Биети (Bietti crystalline dystrophy, BCD; OMIM #21037) е рядко заболяване с честота 1 на 67 000, при което многобройни малки, жълти или бели кристални отлагания от липидни съединения се натрупват в ретината това води до прогресивна загуба на зрението. BCD се унаследява по автозомно-рецесивен модел и е свързана с мутации в гена *CYP4V2* (цитохром P450, семейство 4, подсемейство V, полипептид 2), който се експресира в редица тъкани (включително ретината и роговицата).

Целта на настоящото проучване е да се установи генетичната причина за клиничната изява на BCD при 40 годишен пациент.

## МЕТОДИ

Пациентът се оплаква от рязко намалена зрителна острота, загуба на периферното зрение и нощна слепота през тийнейджърските години или в началото на 20-те години. Наблюдавани са характерните многобройни малки кристални отлагания на ретината, концентрирани в задния полюс.



Фигура 1. Родословно дърво на пациента с BCD. Засегнатите индивиди са отбелязвани в черно. Отбелязано е носителството на мутацията в гена *CYP4V2*: M1-с.802-8\_810del17insGC (p.?). WT/M1- здрав носител на мутация M1 в хетерозиготно състояние; M1/M1- засегнат носител, хомозиготен по мутацията M1

40 г. пациент с BCD (Фиг. 1)

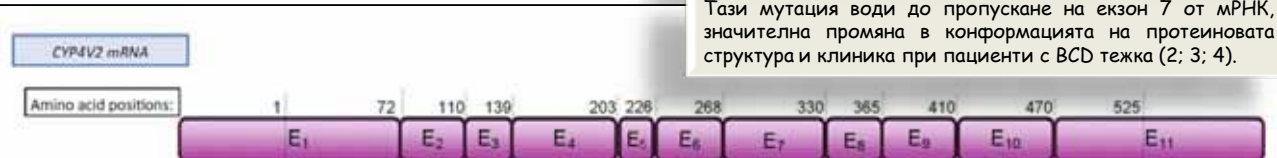
NGS секвениране от ново поколение и генен панел TruSight One (Illumina®), включващ 4813 гени  
 SANGER секвениране потвърждаване и сегрегационен анализ

## РЕЗУЛТАТИ

При пациента беше установена хомозиготна мутация **с.802-8\_810del17insGC (p.?)**, която представлява едновременна делеция на 17 нуклеотида (TCATACAGGTCATCGCT) и инсерция на два нуклеотида (GC) в район, засягащ сплайсинга на екзон 7 на гена *CYP4V2* (Фиг. 2).

Мутацията е унаследена е от асимптомните родители, които са хетерозиготни носители (Фиг. 1).

Тази мутация води до пропускане на екзон 7 от мРНК, значителна промяна в конформацията на протеиновата структура и клиника при пациенти с BCD тежка (2; 3; 4).



Фигура 2. Разпределение на аминокиселините в протеина *CYP4V2* (5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според ACMG критериите, промяната *CYP4V2*-с.802-8\_810del17insGC (p.?) се определя като патогенна.

- ❑ Откритата хомозиготна мутация *CYP4V2*-с.802-8\_810del17insGC не се среща в общата популация и е най-вероятната генетична причина за изявата на автозомно-рецесивна BCD при пациента.
- ❑ Предполага се, че този вид ретинопатия е погрешно диагностицирана при много пациенти, тъй като симптомите ѝ са подобни на тези при други дегенерации на ретината.
- ❑ Ето защо, провеждането на генетичен анализ има изключително важно значение за точността на поставената клинична диагноза.

## ДИСКУСИЯ

Известни са над 50 мутации в гена *CYP4V2*, от които преобладават миссенс и нонсенс мутациите (1), но са докладвани и мутации, засягащи сплайс-райони, както и инсерции и делеции (2; 3).

*CYP4V2* кодира член от семейството на цитохром P450 ензимите, които участват във оформирането и разграждането на различни молекули и вещества в клетката. Ензимът *CYP4V2* е включен в процеса на окисление на мастните киселини, при който липидите се разграждат и превръщат в енергия. Мутациите в гена *CYP4V2* водят до нарушаване или елиминиране функцията на ензима и по този начин засягат липидното разграждане.

## ЛИТЕРАТУРА

1. PMID 25629076; 2. PMID 26865810; 3. PMID 26085992; 4. PMID 15860296; 5. PMID 31317096

## БЛАГОДАРНОСТИ

Това проучване е проведено в рамките на проект Договор № КТТ-06-НЗ3/12, финансиран от ФНИ, МОН.

# Промени в чревна микробиота при пациенти с Prader-Willi Syndrome

Желязкова, Н.<sup>1</sup>, Колева, Р.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> магистър Инфекциозна Биология, University of Glasgow, <sup>2</sup>ДКЦ 1, бул. „Руски“ 62, гр. Ст. Загора

## Въведение

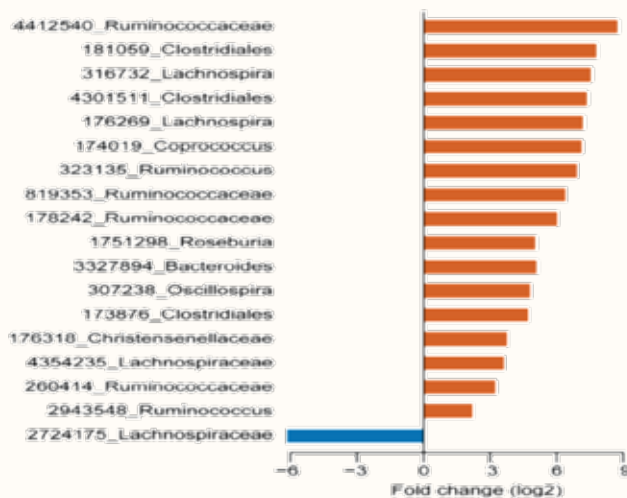
Prader-Willi Syndrome (PWS) е форма на синдромно затлъстяване с честота 1:10,000–20,000<sup>(3)</sup>, като 65–75% от всички случаи се дължат на делеция в бащината хромозома 15q11.2–q13<sup>(1)</sup>. Една от важните характеристики на PWS е лошо наддаване на тегло в кърмаческа възраст, последвано от прогресираща хиперфагия и затлъстяване<sup>(3)</sup>. Основна стратегия за намаляване на теглото при PWS пациенти е калорийна рестрикция и повишена физическа активност. Скорошни проучвания обаче показват, че чревната микробиота може да допринесе за натрупването на мастна тъкан, както и затлъстяване<sup>(1)</sup>.

## Цел

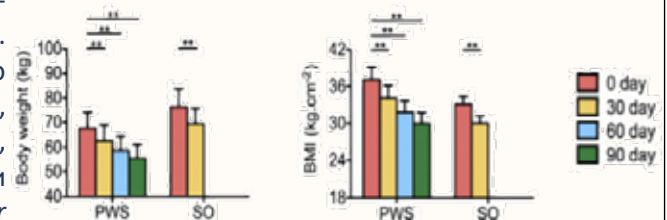
Оценка на наличната литература в NCBI, относно особеностите в чревната микробиота при пациенти с PWS.

## Резултати

- Разлики са наблюдавани при  $\alpha$  и  $\beta$  индекси на микробиотичното разнообразие между пациенти с PWS и затлъстяване, като филогенетичното разнообразие е намалено при групата на PWS пациенти<sup>(2,3)</sup>. Предполага се, че това е една от причините за нарушения на инсулиновата чувствителност и нивата на липидите.
- След тестване на микробиотата с 16S rRNA Clostridiales, Bacteroidales, Klebsiella, Lactobacillus и Eubacterium са в значително по-голямо количество при пациенти с PWS<sup>(2)</sup> (Фиг. 1). При пациентите с PWS е наблюдавано повишаване на десет рода от микробиотата, включващи Bacteroides, Alistipes, Akkermansia, Desulfovibrio, три рода от тип Tenericutes, както и два рода от царство Археи (*Methanobrevibacter* и *vadinCA11*), в сравнение с пациенти със затлъстяване<sup>(2,3)</sup>.
- Диета с 30% калорийна рестрикция и увеличение до 50 гр. на несмилаеми фибри променя чревната микробиота на пациенти с PWS и обезитет, от микробиота с високо разнообразие на бактерии, секретиреща токсини, към микробиота с ниска дисбиоза, доминирана от *Bifidobacterium*<sup>(1)</sup>. Сигнификантна промяна е забелязана при метаболитните функции на пациентите и в редуцията на теглото си (Фиг. 2)<sup>(1)</sup>.



Фиг. 1 Сравнение на разнообразие/намалението в микробиотата на пациенти с PWS и обезитет, направен с Log<sub>2</sub>. Червеният (PWS) и синият (обезитет) цвят съответстват на микроорганизми със значително различно изобилие (увеличено или намалено)<sup>(2)</sup>.



Фиг. 2 Подобри биоклинични параметри на пациенти с PWS и обезитет (SO), след 90-дневна интервенция<sup>(1)</sup>.

## Дискусия

- Ограничен брой проучвания поставят въпроса дали модулирането на чревната микробиота може да подобри метаболитните промени при PWS.
- Промяната на диетата може да допринесе до подобрене на чревната микробиота при пациенти с PWS.
- Голяма част от наличните проучвания имат лимитиран брой участници.

(1) Zhang, C., Yin, A., Li, H., Wang, R., Wu, G., Shen, J., Zhang, M., Wang, L., Hou, Y., Ouyang, H., Zhang, Y., Zheng, Y., Wang, J., Lv, X., Wang, Y., Zhang, F., Zeng, B., Li, W., Yan, F., Zhao, Y., Pang, X., Zhang, X., Fu, H., Chen, F., Zhao, N., Hamaker, B., Bridgewater, L., Weinkove, D., Clement, K., Dore, J., Holmes, E., Xiao, H., Zhao, G., Yang, S., Bork, P., Nicholson, J., Wei, H., Tang, H., Zhang, X. and Zhao, L., 2015. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children. *EBioMedicine*, 2(8), pp.968-984.

(2) Olsson, L., Poitou, C., Tremaroli, V., Coupaye, M., Aron-Wisniewsky, J., Bäckhed, F., Clément, K. and Caesar, R., 2019. Gut microbiota of obese subjects with Prader-Willi syndrome is linked to metabolic health. *Gut*, 69(7), pp.1229-1238.

(3) Garcia-Ribera, S., Amat-Bou, M., Climent, E., Llobet, M., Chenoll, E., Corripio, R., Ibáñez, L., Ramon-Krauel, M. and Lerin, C., 2020. Specific Dietary Components and Gut Microbiota Composition are Associated with Obesity in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome. *Nutrients*, 12(4), p.1063.

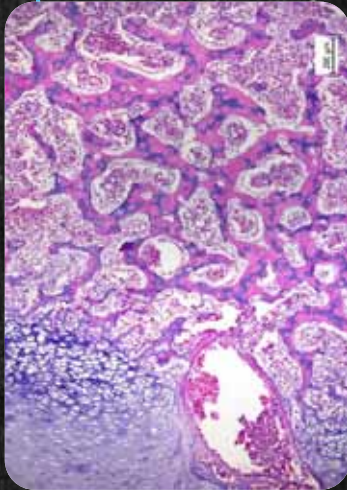


# Рядък случай на вроден остеохондром – отражения

М. Попиванова<sup>1</sup>, А. Иванов<sup>1</sup>, Д. Сертева<sup>1</sup>

1- Отделение по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св. Георги“

Фиг.1



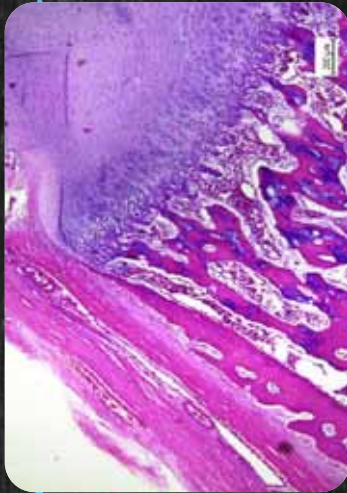
## • ВЪВЕДЕНИЕ И ЦЕЛ

Остеохондромът често бива асоцииран с рядко рецидивираща, доброкачествена неоплазия на костната тъкан с добра прогноза. Счита се за опасен при малигнена трансформация, като засяга по-често мъжкия пол и се локализира предимно по дългите кости, по-рядко обхваща плоските и изключително рядко гръбначния стълб. Обсъждането на редките форми на това заболяване спомогна за адекватна преценка на опасностите, които крие то.

## • КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъртвороден плод от женски пол в III тримесечие, тегло 4650g, ръст 46cm и тегло на плацентата 460g с видима малформация на кожата и гръбначен стълб на ниво лумбосакрална област с вид на кифоза и 4cm в диаметър.

Фиг.2



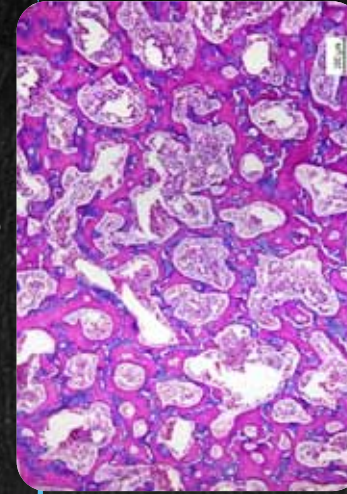
## • МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Обсервиран е некропсичен материал по повод мъртвороден плод на 29-годишна майка чрез обдукция и последващо патохистохимично изследване. Взетият от тумора материал е фиксиран с 10% разтвор на формалин, включен в парафин и оцветен с Н-Е.

## • РЕЗУЛТАТИ

Макро и микроскопското изследване установяват стенозираща гръбначния канал туморна формация с хистологична картина на остеохондром-зрял хиалинен хрущял с множество зони на вкостяване, където се наблюдава и кръвотворене (фиг.1,2,3). Това се приема за основно заболяване, довело до ретрограден застоен хидроцефалус, който е предизвикал вътрешна хидроцефалия.

Фиг.3



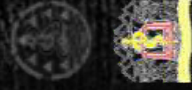
причинила трайно изтъняване на мозъчния паренхим (компресионна атрофия), водеща до танатогенезата на плода.

## • ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макар и доброкачествен, нарастването на остеохондрома може да доведе до пряко и/или косвено увреждане на съседни и далечни структури, което, в зависимост от локализацията, води до фатални последици.

## • БИБЛИОГРАФИЯ

1. Harsh Mohan, Textbook of Pathology, 7th edition
2. Pathology Outlines.com







## Рядък случай на делеция на дисталната част на 13-та хромозома - клинична и молекулярно-генетична характеристика

Митева-Марчева Н<sup>1,2</sup>, Иванов Х<sup>1,2</sup>, Чочкова Л<sup>1,3</sup>, Димитров Д<sup>1</sup>, Паскалева И<sup>1,3</sup>, Иванов И<sup>1,3</sup>, Стоянова В<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив  
<sup>2</sup>Отделение по Медицинска генетика, УМБАЛ „Св.Георги“  
<sup>3</sup>Клиника по педиатрия и генетични заболявания, УМБАЛ „Св.Георги“

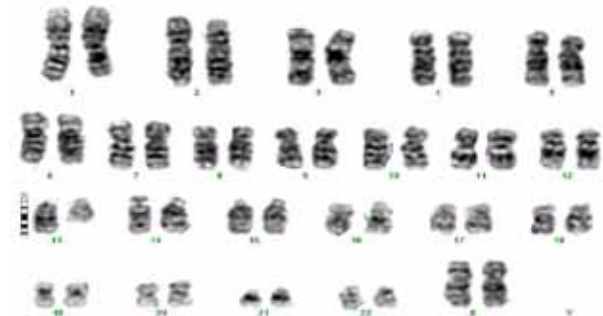
### Въведение

13q делеционният синдром представлява изключително рядко генетично заболяване, с по-малко от 190 описани случаи до момента. Размерът и локализацията на делецията определят различна по тежест фенотипна изява. При раждането най-честата манифестация е ниско тегло, хипотония, нарушения в храненето, характерен лицев дисморфизъм, вродени аномалии на сърдечно-съдова, урогенитална, ендокринна, гастроинтестинална и нервна система (табл.1).

### Клиничен случай

- Касае се за кърмаче на 2-месечна възраст, родено в 39 г.с. по нормален механизъм, от четвърта, нормално протекла бременност.
- С ниско тегло при раждане (2350гр), ръст 46см, хипотермично и в сопорозно състояние.
- С изява на 2 тонично-клонични пристъпа в ранния неонатален период.
- Установени множество вродени аномалии: междупредсърден и междукамерен дефекти, трахеоезофагеална фистула, хоанална атрезия хипотония, микроцефалия (ОГ – 30см) с микроофталмия, суспектна катаракта, дисморфичен фациес (ниско разположени и лошо моделирани ушни миди, ниска линия на окосмяване, окосмено чело, широк нос, асиметрия на пръстите (Д>Л)), четирипръстна бразда на двете ръце, къси пръсти; от ТФЕ - холопрозенцефалия, агенезия на корпус калозум, кистично разширен четвърти вентрикул.
- Липсва анамнеза за фамилна обремененост.

- Проведен цитогенетичен анализ на лимфоцитна култура на пробанда, който показва 46, XX, del(13)(q14→qter)/фиг.1/.
- Родителите отказаха цитогенетично изследване.



Фиг.1 GTG-banding на пробанда

### Дискусия

Пациентите с парциална монозоμία 13q показват голямо разнообразие от фенотипни белези в зависимост от големината и локализацията на делецията участък и гените, разположени в него. Критичен участък за умствено изоставане и микроцефална конфигурация на главата е ARHGGE7 генът в терминалната част на 13q; GPC-5, FARP1 и SOX21 (разположени между 13q31.3-q33.1) са свързани с аномалии на крайниците; 13q32.3-q33.1 – с ЦНС аномалии и ДНТ (аненцефалия; агенезия на корпус калозум, Dandy-Walker малформация, менингоенцефалоцеле) и др.

### Заклучение

Представеният случай потвърждава необходимостта от осъществяване на медико-генетична консултация при всяко дете с вродени аномалии. Това дава възможност за уточняване на диагнозата, прогнозиране хода на заболяването, преценка за възможност от адекватно лечение и профилактика в засегнатите семейства.

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Клиничен случай
делегиран участък	13q13.3-13qter	13q21.1-13q31.1	13q21.32-13qter	13q31.1-13q33.3	13q31.1-13qter	13q31.1-13qter	13q31.3-13q33.1	13q31.3-13q34	13q32.1-13qter	13q32.3	13q33.1-13qter	13q33.3-13qter	13q14-13qter
дете/фетус	фетус	дете	фетус	фетус	фетус	фетус	фетус	фетус	фетус	фетус	дете	дете	дете
пол	Ж	м	м	ж	ж	м	м	м	м	м	ж	ж	ж
микроцефалия	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+
агенезия на корпус калозум	-	-	+	-	+	?	?	?	?	?	-	-	+
холопрозенцефалия	-	-	-	-	+	+	+	?	?	+	-	-	+
микро/аноталмия	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
катаракта	-	+	-	-	-	-	-	-	?	-	-	-	+
дефекти на крайниците	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
лицев дисморфизъм	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ушни малформации	+	+	+	+	+	+	?	-	+	?	?	?	+
четирипръстна бразда	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
сърдечни аномалии	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+
аномалии на ПОС	+	?	+	+	-	-	-	-	+	-	?	?	-
трахеоезофагеална фистула	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+

Табл.1. Сравнителна характеристика на клиничните прояви при 12 пациента с парциална 13q монозоμία с различен размер на делецията (Chloe Q et al.) и представения случай.



**XI Национална конференция за редки болести и лекарства сираци**

# Рядък случай на комплексна вариантна транслокация при хронична миелогенна левкемия

Драгомира Николова<sup>1</sup>, Вера Дамянова<sup>1</sup>, Любомир Митев<sup>2</sup>, Лилия Грахъллова<sup>2</sup>, Атанас Радинов<sup>3</sup>

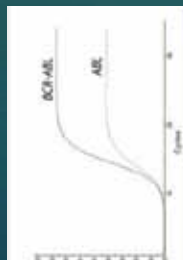
<sup>1</sup> Катедра по медицинска генетика, Медицински Университет – София, България, 1431, София, България; <sup>2</sup> Катедра по Клинична лаборатория и имунология, ВМА, 1606, София, България; <sup>3</sup> Клиника по хематология, Университетска болница ‘Св.Иван Рилски’, 1431, София, България

**Въведение.** Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е хематологично заболяване на стволовите клетки, включено в по-широката диагностична категория на миелопролиферативните неоплазми, асоциирани с формиране на Филадельфийска (Ph) хромозома. В 2–10% от случаите с ХМЛ, фузионният ген възниква заедно с вариантна транслокация, най-често с участие на хромозоми 9 и 22 и една или повече допълнителни хромозоми.

**Материали и методи.** Пациентът е на 52 години, приет в отделение по хематология през месец февруари, 2020. Преминал е рутинно молекулярно-генетично тестване с real-time PCR система (Sequid GeneXpert), представяща количествено тестване на *BCR-ABL* експресията (в %IS). Допълнително е направено кариотипиране и последващ FISH анализ.

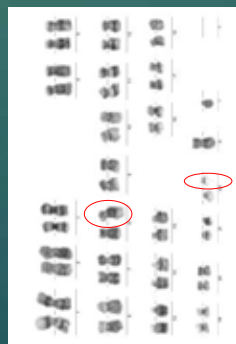
**Резултати.** Пациентът показва ниво на Филадельфийска хромозома от 51% при количествения PCR анализ. Наличието на Ph е потвърдено и с FISH анализ. При кариотипирането се установява и комплексна транслокация с участие на три хромозоми (8, 9 и 22). Намира се производен клон с трисомия на 8 хромозома, която е потвърдена с FISH анализ при 33% от клетките.

Фиг. 1. Количествен PCR анализ.



Налице е Ph хромозома и позитивна амплификационна крива, индикираща *BCR-ABL* транскрипти в размер на 51% IS.

Фиг. 2. Цитогенетичен анализ.



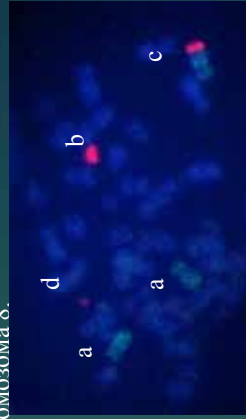
Установява се наличие на основен клон с аномалия, която е възникнала в следствие на две транслокации t(9;22) и t(8;9); и втори клон със същата аномалия и трисомия на 8ма хромозома.  
46,XY,der(8)t(9;22)(q34;q11)t(8;9)(q24;q34).

Фиг. 3. А. FISH анализ за доказване на Ph хромозома в 94% от анализирани интерфазни ядра с двуцветна проба за t(9;22). Б. FISH анализ с центромерна проба за 8 хромозома, показващ трисомия 8 в част от клетките (33%).



Използвани са флуоресцентни проби за цяла хромозома 8 (зелено)(a) и цяла хромозома 22 (червено)(b). Представен е клон с допълнителна 8 хромозома в транслокация с част от хромозома 22 и трета хромозома (вероятно 9) (с). Вижда се и центромерната част от втората 22 хромозома (d).

Фиг. 4. FISH анализ, показващ клон със същата аномалия t(8,9,22) и трисомия на хромозома 8.



Използвани са флуоресцентни проби за цяла хромозома 8 (зелено)(a) и цяла хромозома 22 (червено)(b). Представен е клон с допълнителна 8 хромозома в транслокация с част от хромозома 22 и трета хромозома (вероятно 9) (с). Вижда се и центромерната част от втората 22 хромозома (d).

**Дискусия и заключение.** В някои редки случаи на ХМЛ, Ph хромозома може да е маскирана в рамките на комплексно хромозомно преустройство. Едновременното наличие на Ph хромозома и комплексна транслокация с друга хромозома (в случая 8) не води до желан отговор към ТК1 и вероятно е лош прогностичен белег.

## Случай на тромботична тромбоцитопенична пурпура усложнен с дебелочревна перфорация

Юзеир Ш, Ефраим М, Петров Я, Димитрова С, Мичева И

Клиника по Хематология, УМБАЛ“Св.Марина“ Варна, МУ- Варна

### Въведение

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е спешно, животозастрашаващо състояние със смъртност до 90% от случаите при липса на лечение и пълно излекуване при 85% след своевременна намеса. Дължи се на вроден или придобит дефицит на металопротеазата ADAMTS 13, отговорен за разкъсването на високомолекулните мултимери на фактора на von Willebrand( VWF) и с последващо активиране на комплемантарната система. Честотата на ТТП е 4-6/ 1000 000 новодиагностицирани случаи годишно. По-често се засягат млада възраст, женският пол и черната раса.

Тя се характеризира с наличието на тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, фебрилитет, лекостепенна бъбречна недостатъчност и флукутиращи неврологични симптоми: клинични и лабораторни изяви, описани като „пентада“ на заболяването.

### Клиничен случай

Представяме случай на 64 годишна жена, която постъпва по спешност в клиниката с оплаквания от отпадналост, интермитентно главоболие, лек тремор на горни крайници, световъртеж, поява на петехии по тялото, дизурия с потъмняване на урината. От физикалния преглед се установяват субиктер по склерите, множество петехии и суфузии по торса и крайниците, език-петехии по вентралната повърхност, гърло- хиперемирано, ПЛВ- неувеличени, ДС- симетричен гръден кош, ясен перкуторен тон, везикуларно дишане без прибавени хрипове; ССС- ритмична, нормофреквентана сърдечна дейност, ясни тонове, без шумова находка, RR- 120/70, СЧ- 74/уд мин; корем- без данни за органомегалия, крайници- без отоци, с лек тремор.

От проведените изследвания е установена тежка тромбоцитопения  $6 \times 10^9/L$ , анемичен синдром 106 g/l, индиректна хипербилирубинемия и завишени стойности на ЛДХ. През 2012г. болната е диагностицирана и лекувана за ТТП. Проведени са четири линии терапия.

При пациентката е започната терапия с плазмафереза и Метилпреднизолон в доза 2 mg/kg. Подобрене на общото състояние е постигнато след третата плазмафереза и терапията е продължена с кортикостероид в стандартна доза. След 2 седмици при болната са регистрирани лабораторни данни за нов „гласък“ на ТТП. Проведени са още 3 плазмаферези и при обсъждане е взето решение към терапията да се добави Ритуксимаб 375 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично. След втората апликация при пациентката е установен остър хирургичен корем (перфорация на кух коремнен орган с хемоперитониум) при налична клостридиална инфекция. Състоянието е овладяно консервативно и лечението с Ритуксимаб е продължено с още два курса (до общо четири). При болната е постигнат пълен терапевтичен отговор ( възстановяване на тромбоцитния брой >150.109/l и снижение на стойностите на ЛДХ <1,5 пъти над горната граница) след преустановяване на плазмения обмен. След дехоспитализация при болната ежеседмично се проследяват както кръвните показатели, така и биохимичните показатели.

### Дискусия

ТТП представлява рядко нарушение на коагулационната система, предизвикано от образуване на микротромби в малките кръвоносни съдове, предимно бъбреците, сърцето и ЦНС, които нарушават микроциркулацията.

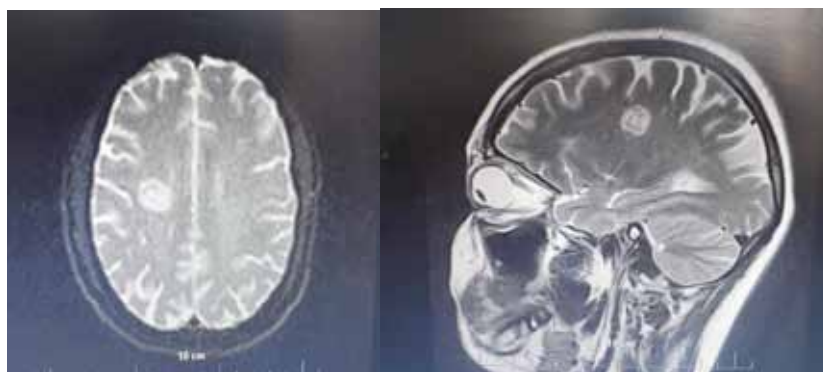
Тромботична тромбоцитопенична пурпура е клинично предизвикателството, изискващо своевременна диагностика и лечение с цел минимизиране на ранната смъртност.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА КОНЦЕНТРИЧНА СКЛЕРОЗА НА БАЛО

СТЕЛА АТАНАСОВА<sup>1,2</sup>; СЕВДЖАН ОСМАН<sup>1</sup>; НЕВЕНА РАДЕВА<sup>3</sup>;

1. Първа клиника по нервни болести – УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
2. Катедра по Неврни болести и невронауки – МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
3. ДКЦ 4 – Варна ЕООД

**ВЪВЕДЕНИЕ:** Концентричната склероза на Бало (КСБ) е рядък вариант на Множествената склероза (МС), в която в бялото вещество на мозъка се появяват лезии, които не са с характерната за МС форма. Те са изобразени като концентрични слоеве, оставяйки цилиндъра на оста непокътнат. За пръв път заболяването е описано от Джозеф Матиас Бало. В началото той го е наименовал „левко-периаксиален концентричен енцефалит“. Учените са смятали, че прогнозата за заболяването е подобна на тази при остра множествена склероза, но сега се знае, че пациентите могат да оцелеят, а също така да се развие спонтанна ремисия. Описани са и асимптомни случаи. Появата на концентричния пръстен не е патогномоничен за тази разновидност на МС. Подобни концентрични слоеве са били описвани и при пациенти с оптикомиелит на Девик, класическа форма на множествена склероза, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, церебрална автозомно-доминантна артериопатия със субкортикални инфаркти и левкоенцефалопатия.



**КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ:** Случаят, който ви представяме е на 33-годишна жена, която постъпи в „Първа клиника по нервни болести“ на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна с оплаквания от внезапно настъпила слабост на лява ръка и на ляв крак, също така забелязала и промяна в говора. Пациентката не съобщава за придружаващи заболявания, за редовен прием на медикаменти, както и за злоупотреба с алкохол или наркотици. По повод на тези оплаквания е посетила СПО и е хоспитализирана в НО. От неврологичния статус при приемането се установи синдром на левостранна централна хемипареза. По спешност бе извършена КТ на главен мозък, на която беше описана дискретна хиподенсна и с неясни граници зона с размери 15/15 мм в дясно париеално, в бялото мозъчно вещество. Проведохме МРТ на главен мозък за допълнително диагностично уточняване, на която се потвърди

патологичната лезия на мозъчния паренхим вдясно перивентрикуларно, описана с овална форма, концентрична структура, с наличие на пръстеновидна зона на рестрикция на дифузията. След прилагане на контрастна материя се визуализираха два концентрични вала на усилване по типа на „непълнен пръстен“ („отворени“ по посока на вентрикулите). Предприехме консултация с Неврохирург, който изключи възможността описаната лезия да бъде туморен процес, който трябва да се отстрани оперативно. Консултациата с невроофталмолог заключи, че пациентката е с левостранна хемиянопсия. Три месеца след хоспитализацията бе проведена повторна МРТ на главен мозък, на която се отчете на релативна редукция на активността на демиелинизиращия възпалителен процес, което потвърди една от възможните опции за развитие на Концентричната склероза на Бало.

**ДИСКУСИЯ:** Множествената склероза е аутоимунно заболяване на Централната нервна система. Концентричната склероза на Бало е необичаен вариант, който често е с бърза прогресия, при която също така може да се развие спонтанна ремисия. Във връзка с горе-описания клиничен случай на млада жена с двигателен дефицит се обсъдиха в диференциално-диагностичен план първичен лимфом на ЦНС, глиален тумор на ЦНС, вторична лезия. След проведеното лечение с високи дози кортикостероиди и последващото отчетено подобрение в неврологичния статус, и находката от МРТ и контролната такава, се прие, че се касае за рядката форма на МС – Концентрична склероза на Бало.

### РЕФЕРЕНЦИИ:

1. Balo's Concentric Sclerosis – A Case Report Jeff Redleene S1, Heber Anandan2, Alagesan S3, Lakshmi4, Manikandan4, Grashia4
2. Moore GR, Berry K, Oger JJ, Prout AJ, Graeb DA, Nugent RA. Baló's concentric sclerosis: surviving normal myelin in a patient with a relapsing-remitting clinical course. // Mult. Scler. 7 (6). Декември 2001. с. 375–82





## Тризомия на 16-та хромозома у фетус – клиничен случай



Д.Яхя<sup>1,2</sup>, М.Цветкова<sup>1,2</sup>, М.Левкова<sup>1,2</sup>, М.Хачмериян<sup>1,2</sup>, Л.Ангелова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ "Света Марина", Варна

<sup>2</sup>Катедра по Медицинска генетика, МУ - Варна

### Въведение

- Хромозомните аберации са състояния, водещи до спонтанен аборт в първи триместър в над половината от случаите на регистрирана бременност;
- Тризомията по 16-та хромозома, свързана с голям генетичен дисбаланс, е сред често срещаните находки при цитогенетичен анализ на абортивен материал.

### Материали и методи

- Представяме случай на спонтанен аборт в 5г.с - трета бременност и втори последователен спонтанен аборт от настоящия партньор;
- Проведен е цитогенетичен анализ на култивирани фибробласти от абортивна тъкан с анализ на 11 метафазни пластинки, оцветени диференциално чрез GTG - бендинг;
- Анализирани са и лимфоцитни култури от периферна кръв на двамата родители с цел изключване на балансирано хромозомно преустройство.

### Резултати

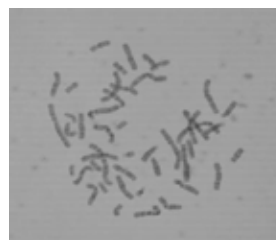
- При фетуса е установен кариотип  $47,XY,+16$ , пълна форма, резолюция 400 бенда(Фиг.1);
- Цитогенетичният анализ при родителите потвърди нормален кариотип –  $46,XX$  при майката(Фиг.2) и  $46,XY,22pstk+ps+$  при бащата(Фиг.3), резолюция 400-550 бенда;
- Резултатите са издадени на 19ти и 11ти ден от пробовземането, съответно за фибробласти и лимфоцити.

### Библиография

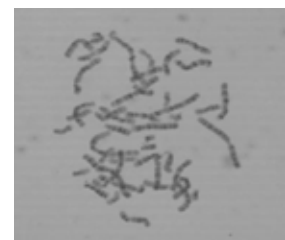
1. Goddijn M, Leschot N.J, Genetic aspects of miscarriage, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Vol 14, Issue 5(2000), 855-865, ISSN 1521-6934, <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0124>
2. Van den Berg et al., Genetics of early miscarriage, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, Vol 1822, Issue 12(2012), 1951-1959, ISSN 0925-4439, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.07.001>
3. Rai R, Regan L, Recurrent miscarriage, The Lancet, Vol 368, Issue 9535(2006), 601-611, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0)
4. Israel R. et al., Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion\*\*Presented at the 43rd Annual Meeting of Pacific Coast Fertility Society, Coronado, California, March 26 to 30, 1995, Fertility and Sterility, Vol 65, Issue 2(1996), 250-253, ISSN 0015-0282, [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58079-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58079-0)
5. M.D. Stephenson, K.A. Awartani, W.P. Robinson, Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study, Human Reproduction, Vol 17, Issue 2(2002), 446-451, <https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.446>



Фиг.1 Кариотип на фетуса –  $47,XY,+16$



Фиг.2 Кариотип на майката -  $46,XX$



Фиг.3 Кариотип на бащата –  $46,XY,22pstk+ps+$

### Дискусия

- В случая се потвърждава спорадично възникнала несъвместима с живота хромозомна аберация във фетуса, възникнала по време на гаметогенеза или много рано онтогенетично развитие. Рискът за повторение при следваща бременност се оценява като нисък, равен на популационния;
- Цитогенетичният анализ е трудоемък метод, изискващ дълъг времеви период и квалифициран персонал за култивиране и анализ на метафазните пластинки. Въпреки огромния напредък на молекулярно-генетичните методи обаче, конвенционалното кариотипиране продължава да бъде полезен метод при изясняване на причините за настъпил аборт, особено когато е налично генетично звено с добра лабораторна практика върху различен вид биологичен материал. Бидейки финансово изгоден и добре познат, този метод вероятно ще остане предпочитан при невъзможност за по-масово предлагане на ДНК анализ за анеуплоидии у нас.

# Тумор на Вилмс - непредвидим във времето

М. Попианова<sup>1</sup>, А. Иванов<sup>1</sup>, В. Беловеждов<sup>1</sup>, Б. Исаков<sup>2</sup>  
 1 - Отделение по обща и клинична патология, УМБАЛ „Св. Георги“  
 2 - Клиника по детска хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“

• **ВЪВЕДЕНИЕ И ЦЕЛ**

Познат още като нефробластом, представлява злокачествен неопластичен процес на бъбрека с ембрионален произход и честа 7% от малигнените тумори при децата, предимно между 2 и 4 год., като с възрастта тя намалява, а родените случаи са изключителна рядкост. Симптомите варират от абдоминална болка, хематурия, анемия, до напълно липсващи в някои от случаите. Метастазира в лу възли и бели дробове, но открит навреме със съвременните методи на изследване, има висока преживяемост.

• **КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ**

Представени са два случая: вроден нефробластом, открит в некропсичен материал от абортен плод в ml. VI, и случайна находка при 7-год. момче, постъпило в болницата по повод инцидент с колело. Във втория случай туморна формация обхваща десния бъбрек (на фона на по-често засягане на левия) с едва доловима жоремна асиметрия, без никакви субективни оплаквания. При отстраняването настъпват съмнения за тератом, които се развеждат с биопсийния отговор.

• **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

И в двата случая материалите са фиксирани в 10% формалинов р-р, включени в парафин и оцветени с Н-Е.

• **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Нефробластомът се описва като некапсулирана, но добре отграничена от околната тъкан формация, със сиво-белезникава срезна повърхност (фиг.1 и 2). Хистологично е трифазен - епителна компонента, стромални клетки и бластемни елементи, като е възможно да се срещне в бифазен или монофазен вариант. Въпреки че в паренхимата могат да присъстват напречнообразна мускулатура, мас тна тъкан, хрущял или кост (фиг. 3,4 и 5), това не го причислява към тератомите, поради липсата на органна диференциация.

В обсъжданите случаи се касае за бифазна туморна формация с наличие на бластемна и стромална съставки, без анаплазия. Не се установява инфилтрация в нормалната бъбречна тъкан.

• **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Включването на редките форми на заболяванията в диференциално-диагностичен план спомага за ранното откриване и добра прогноза.

• **БИБЛИОГРАФИЯ**

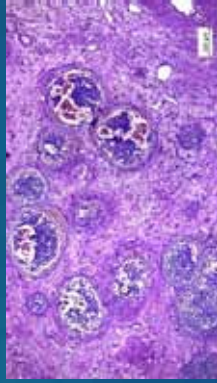
1. Harsh Mohan, Textbook of Pathology, 7th edition
2. Григор Велев, Клинична патология, Том II
3. PathologyOutlines.com



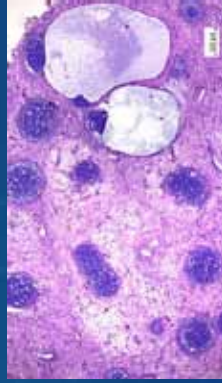
Фиг. 1



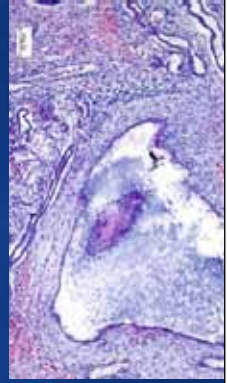
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

# ХРАНЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛИКОГЕНОЗА ТИП 1

Калина Герчева<sup>1</sup>, Михаела Хубенова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет  
<sup>2</sup>Медицински университет – Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра по хигиена

## Определение и етиология

- Гликогенозата тип 1 спада към група заболявания, при които има дефект в синтеза или разграждането на гликогена. Той се дължи на дефицит в активността на глюкозо-6-фосфатазата или на дефект в транспортера.
- Честотата на заболяването е 1:100000, като засяга и двата пола равномерно.
- Характеризира се с прекомерно натрупване на гликоген и мазнини в черния дроб и бъбреците<sup>1,2,4</sup>.

## Диета

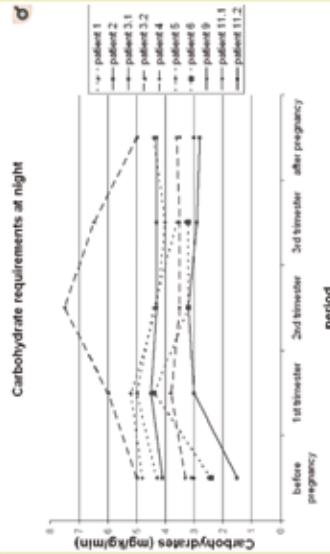
- Основна част от лечението и контрола на болестта е съставянето на подходяща диета, която да осигурява:
  - Нормални нива на кръвната захар
  - Нормален растеж и развитие
  - Намалване на броя и степента на усложненията

## Прием на въглехидрати

- Въглехидратите трябва да представляват 60-70% от общата енергийна стойност за 24ч.
- За да се поддържат нормални нива на кръвна захар е необходим прием през няколко часа (4 до 6), включително през нощта.
- Предпочитани са полизахаридите.
- Важно е да се избягват храни с фруктоза, захароза, галактоза и сорбитол, поради дефект в превръщането им в глюкоза<sup>2,3</sup>.
- Могат да се консумират поливалентни алкохоли в ролята си на подсладители. Такива са ксилитол, манитол, малтитол, лактитол, еритритол, изомалт и др. Те имат ограничена абсорбция и не се включват в метаболитните пътища, засегнати от гликогенозата тип 1. Изключение е сорбитолът, който при метаболизиране се превръща във фруктоза. Трябва да се има предвид лаксативният ефект на поливалентните алкохоли.<sup>6</sup>

## Диета при бременност

- През първия триместър се наблюдава значително покачване в нуждите от въглехидрати.
- В някои случаи има повишаване на триглицеридите и уреята.
- В много случаи се налага инфузия на глюкоза по време на раждането.
- При добър метаболитен контрол по време на бременността и раждането, усложненията са минимални<sup>6</sup>.



## Хранителни добавки

- **Желязо** – при желязодефицитна анемия
- **Калций и вит. Д** - за осигуряване на нормален растеж на костите<sup>1,5</sup>.
- **Витамини** – поради намаления прием на плодове и млечни продукти, често се наблюдава недостатъчност на витамини от различни групи<sup>8</sup>.

## Прием на белтъци и мазнини

- **Белтъци** - 10 – 15% от енергийната стойност за 24ч. Соевото мляко е пример за добър източник едновременно на въглехидрати и протеини<sup>1,4</sup>.
- **Мазнини** – поради склонността към хиперлипидемия е препоръчителен намален прием на мазнини (10-15% от енергийната стойност за 24ч.)<sup>1,4</sup>. Има противоречиви мнения относно действието на рибеното масло<sup>7,8</sup>.

## Източници

1. Bell DS, Chen YF, Austin S, et al. Glycogen Storage Disease Type 1. 2006 Apr 19 [Updated 2016 Aug 25].
2. Fanin NS, Allward R. Glycogen Storage Disease Type 1 (Von Gierke Disease) [Updated 2020 Jun 27].
3. Calzavara S, Sandoz J, Allward R, et al. Nutrition Management of Glycogen Storage Disease Type 1. 2015
4. Kishnam P, Austin S, Abdenour J, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type 1: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. 2014
5. Raza M, Araf F, Government PR, Abzaidah S, Kumari S. Dietary Therapy for Von Gierke's Disease: A Case Report. Curus. 2017
6. Merlevis DHJ, Rake JP, Schwarz M, Ulrich K, Weissen DA, Merviel M, et al. Pregnancy in glycogen storage disease type 1a. Am J Obstet Gynecol. 2008
7. Labrousse P, Ulrich K, Sord P, Rake J, Vissler G, Leonard J. Guidelines for management of pregnancy in glycogen storage disease type 1. European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 (ESGSD 1). Eur J Pediatr. 2002
8. Raza M. General Nutrition Guidelines for Glycogen Storage Disease Type 1. University Florida Glycogen Storage Dis Prog [Internet]. Available from: <https://health.usf.edu/files/medweb/GSD/General-Nutrition-Guidelines-for-Glycogen-Storage-Disease-Type-1.pdf>



