

ДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

13 – 15 септември 2019 г.
Конгресен център, Международен панаир – Пловдив



СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ

С ПОДКРЕПАТА НА:

ПЛАТИНЕН СПОНСОР



ЗЛАТЕН СПОНСОР



БРОНЗОВИ СПОНСОРИ



ДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

13-15 септември 2019 г.

Конгресен център на Международен панаир Пловдив

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване към 44-то Народно събрание



Министерство на здравеопазването

С подкрепата на:



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Бронзов спонсор



Бронзов спонсор

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Юни 2019, брой 2, година X).
- 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

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 2019 © Всички права запазени

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

проф. г-р Румен Стефанов	г-р Мариета Пейчева
доц. Цонка Митева	г-р Иван Чирпъков
Владимир Томов	г-р Елеонора Христова
доц. Весела Стефанова	г-р Елена Митова
г-р Георги Стефанов	Стефан Стефанов
г-р Радостина Симеонова	Георги Искров
г-р Лиляна Грозданова	Евелина Попова
г-р Жаклин Апиосян	Александра Иванова

СТУДЕНТСКИ ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Айлин Фейзулова	Явор Юруков-Тоцини
Калина Ананиева	Добромира Дакова
Иван Атанасов	Дияна Нажар
Александра Стоянова	Атанаска Славеева
Надежда Елкова	Ерай Шакир
Йолин Дончева	Симеон Костадинов
Тодор Пепелов	Антони Божков
Мирела Русева	Рагина Костадинова
Мелис Фахри	Натали Димитрова
Божидар Буков	Георги Кининчев
Александър Теодосиев	



Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 10-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

Тази конференция беше посветена на 15-годишнината на Информационния център за редки болести и лекарства сираци (ИЦРБЛС). Информационният център стартира своята дейност през 2004 г. като проект и инициатива на Българската асоциация за промоция на образование и наука (БАПОН) и е първият по рода си в Източна Европа, посветен на пациенти, медицински специалисти и всеки, който се интересува от редките заболявания. ИЦРБЛС се развива през тези 15 години с подкрепата и помощта на много доброволни консултанти – водещи медицински специалисти от университетските клиники в България. В знак на благодарност за дългогодишната подкрепа в борбата с редките болести бяха наградени с почетни плакети всички допринесли за създаването на здравна политика в България - здравни институции, представители на експертни центрове, Националният алианс на хората с редки болести, Асоциацията на студентите медици – Пловдив, представители на индустрията и още много други. Наградите бяха връчени на тържествена церемония по повод годишнината, на която беше промотирана и медийната кампания „Като всички нас“.

Благодаря Ви за Вашата подкрепа и участие в 10-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

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

Съдържание

ПЛЕНАРНА СЕСИЯ	6
СЕСИЯ 1	22
СЕСИЯ 2	45
СЕСИЯ 3	70
СЕСИЯ 4	100
СЕСИЯ 5	119
СЕСИЯ 6	143
СЕСИЯ 7	158
ПОСТЕРНА СЕСИЯ	169

ПЛЕНАРНА СЕСИЯ

- ▶ **Редките болести в България**
Р. Стефанов

- ▶ **Постижения и предизвикателства пред хората с редки болести**
В. Томов

- ▶ **International collaboration for rare diseases**
S. Groft (USA)

- ▶ **Undiagnosed Diseases Network International**
D. Taruscio (Italy)

- ▶ **Rare disease: experience in England 2002 - 2018**
E. Jessop (UK)

RARE DISEASES IN BULGARIA

Rumen Stefanov



Marieta Igarenska Ralitz Jordanova Desislava Dimitrova Lilia Popova



Alexander Geshev Elena Eneva Galita Decheva Georgi Iskov



Stefan Stefanov Vanya Ganeva Samantha Georgieva Alexandra Ivanova

Information Centre for Rare Diseases and Orphan Drugs

- Educational and information service
- In Bulgarian and English languages
- Personalized replies to requests from
 - Patients
 - Families
 - Medical professionals
- Free of charge



2004



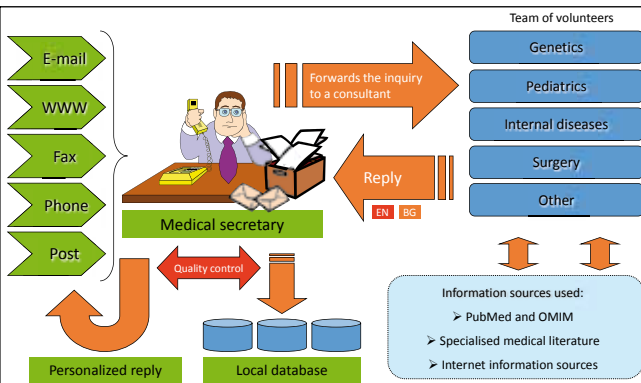
www.raredis.org
(ver. 1, 2004-2010)



10-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци 13-15 септември 2019 г.



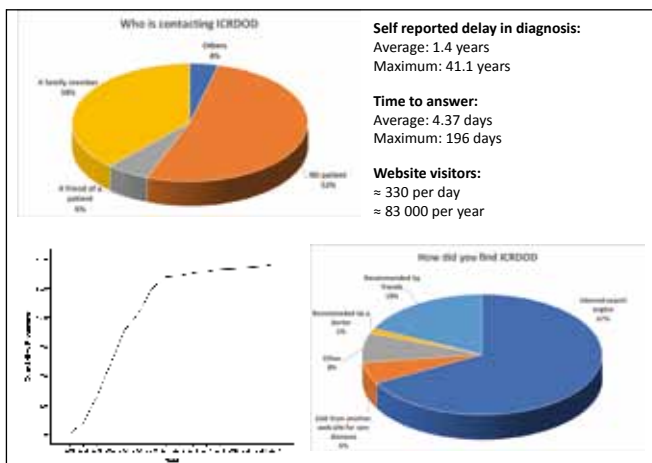
www.raredis.org
(ver. 2, 2010-2018)



10-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци 13-15 септември 2019 г.



www.raredis.org
(ver. 3, 2018-)



What is CAHTA offering

Providing professional expertise in the field of public health, health technology assessment and health economics.

- Innovation**
Health technology assessment (HTA) projects, research, innovation
- Quality**
Technology assessment and project support for non-IT departments, units
- Excellence**
Healthcare innovation, quality, evidence, and learning (EVIDENCE)

2013

First Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs – 27 May 2005

www.conf2005.raredis.org

2019

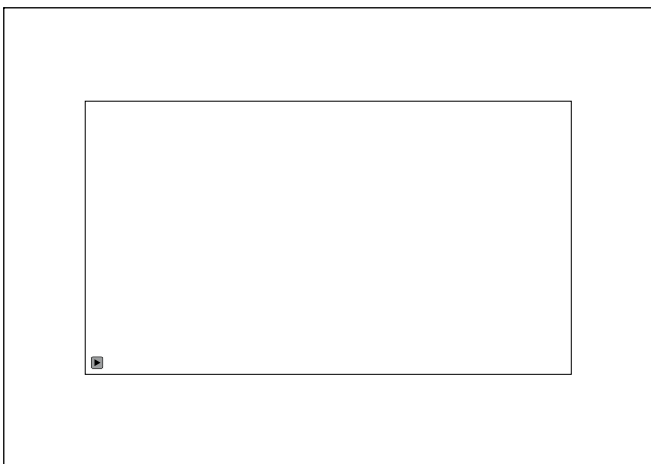
- ✓ Horizon Scanning & Access Strategy
- ✓ Patient and Caregiver's Journey Map
- ✓ Representation/Local Agent contract
- ✓ Solutions for Improved Patient Outcome (SIPO)
- ✓ Tailored Rare Disease Training
- ✓ Expert Clinical Trial Site for Rare Diseases

INSTITUTE FOR RARE DISEASES

Home - About Us - Projects - Rare Diseases - Publications - Events - Contact Us

National Conferences

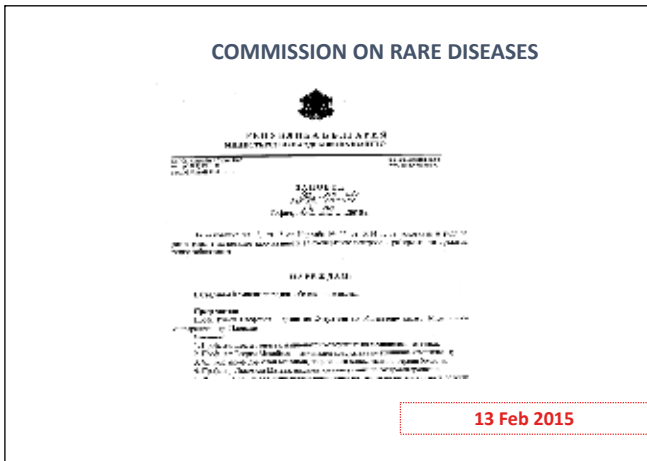
- 2016-2018 - 22-23-24/05/2018
National Conference for Rare Diseases "2018-2020 Implementation"
- 2015-2016 - 20-21/05/2016
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
- 2014-2015 - 16-17/05/2015
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
- 2013-2014 - 16-17/05/2014
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
- 2012-2013 - 16-17/05/2013
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
- 2011-2012 - 16-17/05/2012
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs
- 2010-2011 - 16-17/05/2011
National Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs



2009

LEGISLATION

- National level
 - National plan for rare diseases 2009-2013 r.
 - Ordinance № 16 from 2014 about the conditions and procedures for registration of rare diseases and about the expert centers and reference networks for rare diseases
- EU level
 - Recommendation (2009/C 151/02) on an action in the field of rare diseases
 - Directive (2011/24/EU) of the European Parliament and of the Council on the application of patients' rights in cross-border healthcare



13 Feb 2015



- ### COMMISSION ON RARE DISEASES
- Commission on rare diseases is permanently established at the Ministry of Health:
 - 4 representatives from the Ministry of Health
 - 7 medical professionals
 - 2 patient representatives
 - Functions:
 - to define a List of rare diseases
 - to recommend on the official designation of centres of expertise
 - to evaluate the activities of the National registry for rare diseases
 - to evaluate the activities of the designated centres of expertise
 - to advise on the prevention, diagnosis, treatment, follow-up and rehabilitation of rare diseases
 - to collaborate with the Commission, Member States, European and international organisations



- ### LIST OF RARE DISEASES
- The list of rare diseases is established and used for:
 - designation of centres of expertise and reference networks
 - management of the National registry for rare diseases
 - planning medical services for rare diseases
 - European and international collaboration
 - Diseases in the list – **147 rare diseases**
 - 119 rare diseases – Nov 2015
 - 23 rare diseases – March 2016
 - 1 rare diseases (TS) – April 2017
 - 4 rare diseases (SMA) – Jan 2019

ПОСТИЖЕНИЯ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Владимир Томов



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ОБЕДИНЯВАНЕ УСИЛИЯТА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

2005 г. Първа източно европейска конференция по редки болести и лекарства сираци.
2006 г. Първа среща на пациентски представители по време на Втората източно европейска конференция по редки болести проведена в Панаевия център на Пловдив.



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИМПЛЕМЕНТИРАНЕ НА ПОНЯТИЕТО РЕДКИ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

- 2006-2008г. - РАБОТНА ГРУПА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ ЗА СЪЗДАВАНЕ НА ПРОГРАМА
- 2009-2013г. - ПЪРВА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
- 2014г. - НОВА НОРМАТИВНА БАЗА ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
- 24 ФЕВРУАРИ 2015г. – ПЪРВО ЗАСЕДАНИЕ НА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СПИСКЪ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

27.11.2015 Списък на редките заболявания към Наредба 38. КОМПЛЕКСНО ПРЕХВЪРЛЕН

30.03.2016 Допълване на списъка - анемии, хемофилии, порфирии, белодробна фиброза, хемохроматоза.

04.04.2017 – Туберозна склероза

2019 – Спинална мускулна атрофия



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕВРОПЕЙСКИ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ

ПЕТ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ ПОКРИТИ ОТ БЪЛГАРСКИ ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ – ХЕМАТОЛОГИЯ, ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, НЕВРОЛОГИЯ, НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, МЕТАБОЛИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ.

ДВЕ ОТ МРЕЖИТЕ СА ПОКРИТИ ОТ ЕДНА КЛИНИКА ПО НЕРВНИ БОЛЕСТИ КЪМ АЛЕКСАНДРОВСКА БОЛНИЦА

СЪСРЕДОТОЧЕНИ СА В ДВЕ НАСЕЛЕНИ МЕСТА – СОФИЯ И ВАРНА

ПОТЕНЦИАЛНИ ВЪЗМОЖНОСТИ – ПЛЕВЕН, ПЛОВДИВ, СТАРА ЗАГОРА, БУРГАС, РУСЕ, СЛЕВЕН



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

НОВА ВЪЗМОЖНОСТ - АСОЦИИРАНО ЧЛЕНСТВО В ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ

ПРОЦЕДУРАТА ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА РЕГИСТРАЦИЯ В ЕРН БЕЗ ДА СА ИЗПЪЛНЕНИ ЧАСТ ОТ ИЗИСКВАНИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКО И НАЦИОНАЛНО НИВО

РЕШЕНИЕТО Е В РЪЦЕТЕ НА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ КЪМ МЗ И ДИРЕКТОРА НА НЦОБА

НАЧИН НА КАНДИДАТСТВАНЕ Е ПО ОБЩАЯ РЕД ЗАЛОЖЕН В НОРМАТИВНАТА БАЗА

ТРЕБВА ДА БЪДЕ ПОДАДЕНО ЗАЯВЛЕНИЕ, С КОЕТО КАНДИДАТА ПОКАЗВА ЖЕЛАНЕ ЗА УЧАСТИЕ И УСИЛИЯТА ЗА ПОКРИВАНЕ НА КРИТЕРИТЕРИТЕ ЗА ПЪЛНО ПРАВНО ЧЛЕНСТВО

ВЪЗ ОСНОВА НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ ДОКУМЕНТИ КОМИСИЯТА ПРЕЦЕНЯВА ДАЛИ ИМА ДОСТАТЪЧНО ОСНОВАНИЕ ДА БЪДЕ ОПРЕДЕЛЕН КАТО АСОЦИИРАН ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР

ОСНОВЕН ПРОБЛЕМ Е ДЕМОТИВИРАНЕТО НА ЕКИПИТЕ, КОИТО СА УСПЕЛИ ДА ПОКРИЯТ ВСИЧКИ КРИТЕРИИ НА НАЦИОНАЛНО И ЕС НИВО



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ СВЪРЗАНИ С РЕГИСТРАЦИЯ НА ЕС

НАЧАЛЕН РЕГИСТЪР НА ВСИЧКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО СА ОБЕЗПЕЧЕНИ С ЛЕЧЕНИЕ – ТРИ КОРЕКЦИИ ЗА 4 ГОДИНИ ДОБАВИЛИ 7 ЗАБОЛЯВАНИЯ
2016 – 5 ЗАБОЛЯВАНИЯ 2017 1 ЗАБОЛЯВАНЕ 2018 1 ЗАБОЛЯВАНЕ

РЕГИСТРАЦИЯ СПОРЕД ЕКСПЕРТНАТА ОЦЕНКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯ ИЗВЪН ПЪРВОНАЧАЛНИЯ СПИСКЪ

КЪМ МОМЕНТА ЧАКАЩИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НАДХВЪРЛЯТ 60 БОЯ

ОТКАЗ ЗА РЕГИСТРИРАНЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И МИТОХОНДРИАЛНИ БОЛЕСТИ ПОРАДИ ЗНАЧИТЕЛНИЯ ОБЕМ ИНФОРМАЦИЯ

ЛИПСА НА ФИНАНСОВО ОБЕЗПЕЧАВАНЕ ЗА ПОДДЪРЖАНЕ НА РЕГИСТРИТЕ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ


ЛЕЧЕНИЕ В ЧУЖБИНА – СЛЕД ЕКСПЕРТНА ОЦЕНКА

ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ПЛАНОВО ЛЕЧЕНИЕ КЪМ НЗОК - НОВА НОРМАТИВНА БАЗА СЪС СЪЩЕСТВЕНА РАЗЛИКА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ НАД 16 ГОДИНИ.
Не се покриват разходи за пътуване и придружител.
Проблем със заплащане на хонорари и допълнителни услуги в лечебните заведения.



ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ ПО ЛИНИЯ НА ДИРЕКТИВАТА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВООПАЗВАНЕ ВЪЗМОЖНА САМО ПРИ ФИНАНСОВО ОБЕЗПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТИ
Възстановяването на разходите е възможно само, ако има предварителна информация за процедурата, наложително при спешни случаи.





НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРОБЛЕМИ СВЪРЗАНИ С РЕГИСТРАЦИЯ НА НОВИ ЛЕЧЕБНИ СРЕДСТВА

УСЛОВИЕ ЗА ПОКРИВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО ОТ ОБЩЕСТВЕНИ ФОНДОВЕ В СПИСЪК ОТ ДЪРЖАВИ ЧЛЕНКИ НА ЕС. – НЕПРИЛОЖИМО ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

СПИСЪКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ Е ОБВЪРЗАН С РЕГИСТРАЦИЯТА НА ПРОДУКТИТЕ

ПРОДЪЛЖИТЕЛНИТЕ ЧЕСТО ПРОМЕНЯЩИ СЕ ПРОЦЕДУРИ ОТБЕЛЖАВАТ КОМПАНИИТЕ ОТ БЪЛГАРСКИЯ ПАЗАР



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕВРОПЕЙСКА ПАЦИЕНТСКА ГОДИШНА СРЕЩА В БУКУРЕЩ 17-18 май 2019г.

Алианса участва в събитието от 2007г. Членовете на Евродис от България взимат дейно участие във формална и неформална обстановка по време на срещите проведени в Мадрид, Единбург, Будапеща, Виена, Букурещ.




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КЛИНИЧНИТЕ ПЪТЕКИ

ЛИПСА НА КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО СЕ ОБСЛУЖВАТ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ

НЕДОФИНАНСИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ – МУКОВИСЦИДОЗА, ГНОЕН ХИДРАДЕНИТ

ИЗСЛЕДВАНИЯ, КОИТО ТРЯБВА ДА БЪДАТ ЗАПЛАЩАНИ ДОПЪЛНИТЕЛНО

УСЛОВИЯ СВЪРЗАНИ С НИВО НА КОМПЕТЕНТНОСТ, НЕ ДАВАТ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ОБСЛУЖВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО МЕСТОЖИВЕЕНЕ

КЛИНИЧНИ ПРОЦЕДУРИ С ДОБРА ФИНАНСОВА ОСНОВА БИХА ОБЛЕКЧИЛИ ДО ГОЛЯМА СТЕПЕН И ПАЦИЕНТИТЕ И МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

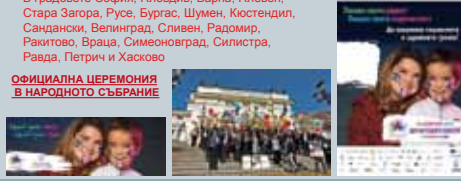


НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 28 ФЕВРУАРИ 2019г.

12 ПЪТ ОТБЕЛЖАВАМЕ ДЕНЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В градовете София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора, Русе, Бургас, Шумен, Кюстендил, Сандански, Велинград, Сливен, Радомир, Раkitово, Враца, Симеоновград, Силистра, Равда, Петрич и Хасково

ОФИЦИАЛНА ЦЕРЕМОНИЯ В НАРОДНОТО СЪБРАНИЕ




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРЕХВЪРЛЯНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО ОТ МЗ към НЗОК 2011г.

НИМА ЛИСТА НА ЧАКАЩИ ПАЦИЕНТИ


ВКЛЮЧВАНЕ НА НОВИ ПАЦИЕНТИ В РАМКИТЕ НА ДВА МЕСЕЦА

ОПРЕДЕЛЕНЕ МЕСТАТА, НА КОИТО СЕ ЛЕКУВАТ ПАЦИЕНТИТЕ

ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ ПО МЕСТОЖИВЕЕНЕ

ПАЦИЕНТИТЕ ИМАТ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ПРОСЕДЖВАНЕ ДВИЖЕНИЕТО НА ДОКУМЕНТИТЕ И СПАЗВАНЕ НА ОПРЕДЕЛЕНИТЕ СРОКОВЕ

ОСНОВЕН ПРОБЛЕМ: ПРИДВИЖВАНЕ НА ДОКУМЕНТИТЕ ОТ СТРАНА НА ПАЦИЕНТИТЕ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

15 ГОДИНИ СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ


ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

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

2006 – ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

СТРУКТУРНА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 – 2013

СЪЗДАВА НОВАТА НОРМАТИВНА БАЗА

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИДЕЯ ЗА ОТДЕЛЕН ФОНД ЗАПЛАЩАЩ ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРИ ЗАПАЗВАНЕ НА СИСТЕМАТА ЗА ОБЕЗПЕЧАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО КЪМ НЗОК

СЪЗДАВАНЕ НА НОВИ ПРАВИЛА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ, В КОНТО:

ОТНАДА ПРАВИЛОТО ЗА РЕИМБУРСИРАНЕ В СТРАНИТЕ ОТ ЕС

ОТНАДА СИСТЕМАТА ЗА ДАВАНЕ НА ОТСЪТКИ С ПРОГРЕСИВНО НАРАСТВАНЕ

КОМПЛЕКТОВАНЕТО И ДВИЖЕНИЕТО НА ДОКУМЕНТИТЕ ИЗВЪДНО ПО ЕЛЕКТРОНЕН ПЪТ

ВКЛЮЧВАНЕ НА РЕХАБИЛИТАЦИЯ И СОЦИАЛНА АДАПТАЦИЯ КАТО ЗАДЪЛЖИТЕЛНА ФИНАНСОВО ОБЕЗПЕЧЕНА ЧАСТ ОТ ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС

ФИНАНСОВ РЕЗУЛТАТ ЗА НЗОК – ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ~ 8% ОТ БЮДЖЕТА ЗА ЛЕКАРСТВА ЗА ДОМАШНО ЛЕЧЕНИЕ И ~ 2.5% ОТ ОБЩИЯ БЮДЖЕТ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

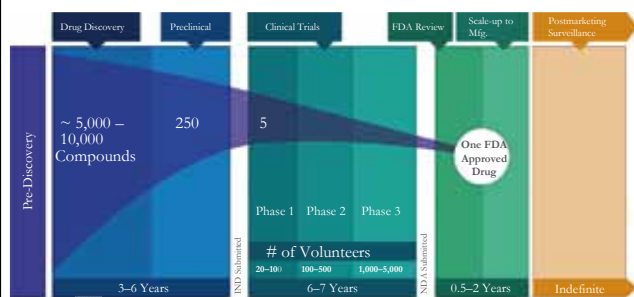
БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО



RARE DISEASES INTERNATIONAL COLLABORATION

Stephen Groft

Product Development Time and Costs: 10–15 Years and >\$2 Billion USD



Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *Drug Discovery and Development: Understanding the RARE Process*, www.innovation.org
 DiMassi, JA and Grabowski, HG (2007), The Cost of Biopharmaceutical R&D: Is Biotech Different?, *Managerial and Decision Economics* 28: 469-479

Developing the Research Agenda

- What is Current State of Knowledge?
- What Research is Ongoing?
- What is Missing?
- What is Needed to Sustain Research Continuum? Basic, Clinical, and Translational Research Studies?
- Who are the Necessary Partners?
- What Resources are Needed (Patients, Researchers, Industry, Funds, Regulatory Advice)?
- Where are Resources Located? Industry, Government, Foundations, PAGs, Philanthropic orgs, Venture Capital, Venture Philanthropy
- When Do We Need Them?
- How Do We Obtain Needed Resources?

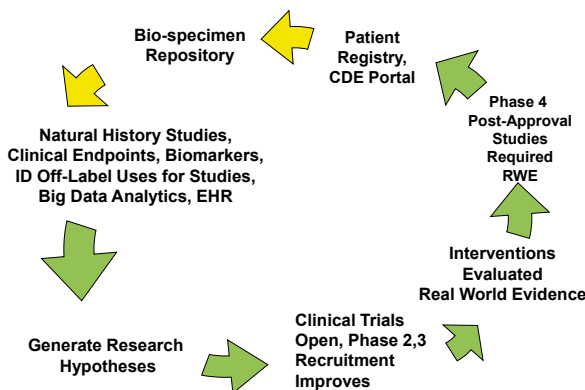
Collaborative Research Efforts

- Utilize Strengths of Academia, Government and Industry, and Venture Philanthropy, PAGs
- Develop Collaborative Efforts - Participation in Consortia, International Networks, Federated Platforms of Data Gathering and Sharing, ERN, RDCRN
- Advances in Medical Bioinformatics, AI with Interoperability of Information Resources and Access to Big Data Sets/Electronic Health Records
- Emphasize Community Partnerships Including Patient Advocacy Groups and Utilize the Social Media Networks to Connect with the Community
- Develop and Maintain Trust Among All Investigators and Research Teams
- Publicize Active Research Studies and Research Advances
- Establish Data Sharing Requirements with Common Goals
- Span Research Continuum from Basic > Clinical > Translational Research

Level of Research Activity Reported from Bulgaria in Clinical Trials.gov

- 1,877 Studies Reported in Clinical Trials.gov with Recruitment in Different Stages
- Not yet recruiting - 8 Studies
- Recruiting - 270 Studies
- Enrolling by invitation - 3 Studies
- Active, not recruiting - 227 Studies
- Terminated - 134 Studies
- Completed - 1,184 Studies (31 Studies with Results)
- Withdrawn - 9 Studies
- Unknown status - 18 Studies

Developing Pathways to Interventions Through Partnerships



Why The Increased Research Activities in Rare Diseases and Orphan Products?

- Increase in Scientific Opportunities and Public Recognition that Rare Diseases Represent Global Public Health Issues
- Partnerships and Individual Commitments Exceeded Expectations
- Expanded Role of Patient Advocacy Groups as Research Partners with Improved Patient Recruitment and Increased Risk Acceptance/Risk Tolerance with Access to Critical Mass of Patients
- Increased Number of Research Investigators (Reaching a Critical Mass) Experienced in Study Design of Rare Diseases with Multi-Center, International Clinical Trials with Small Patient Populations
- Increase in FDA and EMA Emphasis and Flexibility in Regulatory Decisions and Approvals
- Increase in Informational Technology Use - Internet Access, Expansion of Digital Technology and Social Media, Crowdsourcing, Blogs, and Mobile Apps, All Leading to Increased Public Interest
- Publicity about Undiagnosed Diseases, Genetic Testing, Gene Therapy, Stem Cells, Gene Editing and Personalized (Precision) Medicine
- Good Business Models Exist for Rare Diseases and Orphan Products Development in Niche Markets

A Path to Success: Partnerships and Coordinated Efforts of the Rare Diseases Community



Expanded Role of Patient Advocacy Groups

- Establish Global Medical, Scientific, and Patient Advisory Boards
- Support Research and New Investigator Training Programs
- Provide Ready Access to Media and Educate Patients, Public, Media and Health Care Providers
- Identify Research Efforts and Translate Research Results to Communities
- Organize Research Based Conferences and Meetings for Researchers/Patients/Families/Caregivers
- Recruit Patients for Patient Registries, Bio-specimen Repositories Participation, Natural History Studies, and Clinical Studies/Trials

International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)

Advance international collaboration and improve coordination of rare disease research efforts worldwide

56 member organizations

- 33 Governmental and non-profit funding bodies
- 10 Companies
- 13 Patient advocacy organizations



Rare Diseases Challenges

- Global Distribution of Patients Requires Linking of Patient Advocacy Groups, Research Investigators, Industry, Patient Registries, Natural History Studies, and Clinical Trials Protocols with Collaborative Efforts.
- Patient Registries and Natural History Studies Help to Differentiate Disease Effects from Treatment Effects (ID Clinical Endpoints).
- Address the Psychological, Sociological, and Financial Impact of a (1) Lack of a Diagnosis and (2) Lack of Adequate Treatment on patients and families.
- Expand Interpretation Capabilities of Genomic Sequencing Results (Pathogenic, Benign, Variants of Unknown Significance) to Assist in Undiagnosed and All Diseases.

IRDiRC – Basic Principles

- International level co-operation to stimulate, better coordinate & maximize output of rare disease research efforts around the world
- Teams up public and private organizations investing in rare diseases research
- Research funders with relevant programs >\$10 million US over a 5-year period can join & work together
- Each organization funds research its own way
- Funded projects adhere to a common framework



Rare Diseases Challenges

- Establish Comprehensive Global Data Collection, Data Entry and Data Sharing Procedures in Accordance With Recognized Data Standards, Ontologies, Common Data Elements for Research
- Establish Partnership(s) with Patient Advocacy Groups and Multidisciplinary Professional Specialty Societies to Improve Recruitment and Care Through Team Approach.
- Understand Cultural, Ethical, Legal, and Social Issues Related to Data Gathering and Sharing from Multiple Populations. Protect Patient Privacy and Data and Avoid Stigmatization
- Expand awareness, advocacy, and outreach to everyone including those with low income, poor literacy, minority ethnic status, and living in underserved and marginalized populations in urban and rural areas.
- Utilize Advances in TeleHealth /TeleMedicine, Mobile Health Devices for Application in Community-based Hospitals in All Countries. *Must Avoid the Digital Divide for Access to Services and Care*

International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) Goals 2017-2027

VISION: Enable all people living with a rare disease to receive diagnosis, care, and therapy within one year of coming to subspecialty medical attention

GOAL 1: All patients coming to medical attention with a suspected rare disease will be diagnosed within one year if their disorder is known in the medical literature; all currently undiagnosable individuals will enter a globally coordinated diagnostic and research pipeline.

GOAL 2: 1000 new therapies for rare diseases will be approved, the majority of which will focus on diseases without approved options.

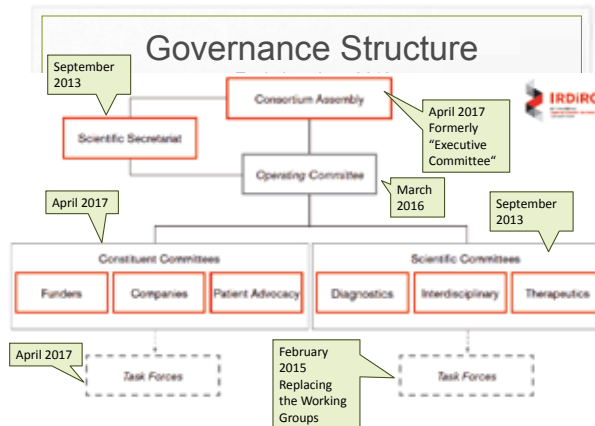
GOAL 3: Methodologies will be developed to assess the impact of diagnoses and therapies on rare disease patients

Website: <http://www.irdirc.org/>

Maintain Focus on Therapy Development and Response to Treatment

- Value of Natural History Studies and Patient Registries
- Understanding of Heterogeneity and Variability of Diseases in Symptoms and Progression With Genotype-Phenotype Correlations
- Who are the Responders to Therapy?
- Can We Predict Potential Responders for Research Studies and Post-Approval Uses?
- Not all Patients Respond the Same to Treatments. Is There a Difference in Response to Treatment Due to Different Mutations or Existing Comorbidities?

Governance Structure



Task Forces – Overarching Themes

- Proposed and managed by IRDiRC Committees
 - Phenotype Terminologies
 - Data Collection & Sharing
 - Therapy development
 - Patient Engagement in Research
 - International Collaborations & Coordination
 - Clinical Trials
 - Research Funding
 - Strategies to Diagnose Unsolved Cases
- Address specific RD research needs or bottleneck
- Provide solution through
 - Policy Recommendations
 - Technical Applications

Thank You

- A special Thank You to the staff for the many years of dedicated services and responses to inquiries from the rare diseases community and the public
- Information Center for Rare Diseases and Orphan Drugs
- Institute for Rare Diseases
- Very difficult questions and requests – Too Often with No Answers

IRDiRC Task Forces

Completed Task Forces

- Automatable Discovery and Access
- International Consortium of Human Phenotype Terminologies
- Matchmaker Exchange
- Patient-Centered Outcome Measures
- Privacy-Preserving Record Linkage
- Small Population Clinical Trials
- Data Mining and Repurposing
- Solving the Unsolved
- Model Consent Clauses for Rare Disease Research


Ongoing Task Forces

- Identification of Barriers to Patient Participation in RD Research and Recommendations to Remove them via Multi-Stakeholder Survey
- Orphan Drug Development Guidebook
- Database for funders
- Clinical Research Networks for Rare Diseases
- Indigenous Populations

<http://www.irdirc.org/activities/task-forces/>

What is GARD

- On-line information resource
- <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- Partner with Orphanet
- >6,500 rare disease webpages
- >1.5 million users/month
- Individual inquiry service
 - ~1,000/month

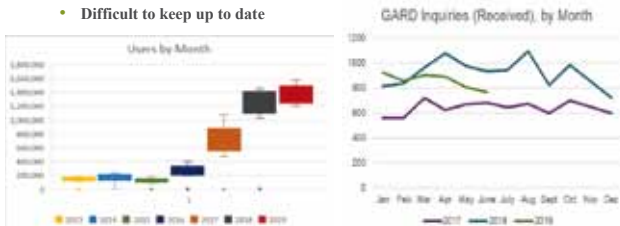


FDA and EMA Regulatory Emphasis

- Expedited programs offered by the US FDA for serious or life threatening conditions include..
 - Fast Track Designation
 - Breakthrough Therapy Designation
- Approval pathways include:
 - Accelerated Approval
 - Priority Review
- Significant Programs from Europe EMA with a Regulatory Emphasis
- PRIority Medicines (PRIME).
- Expedited review pathways offered by the EMA include:
 - Accelerated Assessment (AA),
 - Conditional Marketing Approval (CMA)
 - Exceptional Circumstances (EC)

GARD: Major Renovations Continue

- The Problem:
 - Number of rare diseases increasing ~200-250/year
 - Monthly Website Users: 1.4 Million and Annually: 15 Million
 - Monthly Inquiries: 950 and Annually: 11,000
 - Volume of RD information and users accumulating rapidly
 - > 6,500 rare disease pages
 - Difficult to keep up to date



Significant Changes in Regulatory Emphasis

- Patients and Clinical Experts Available For Consultation with FDA In Pre-approval Stages
- Discussion of Severity and Unmet Medical Needs Associated With Rare Diseases
- Willingness And Ability Of Individuals With A Rare Disease To Participate In Clinical Trials
- Patient Perspectives on Acceptable/Tolerable Risks and Anticipated Benefits Of Therapies
- Rely on Real World Evidence and Repurposing Efforts
- Visit FDA/EMA Review Division and Staff Early and Often
- Expanded Access and Treatment IND Capabilities

GARD Inquiries

Reasons for GARD inquiries (% of Total)

- Treatment questions (20%)
- Seeking a physician referral (13%)
- Seeking a research study (9%)
- Undiagnosed (symptoms provided but no diagnosis) (8%)
- Clinical/genetic testing (6%)
- 81% want information about a specific disease.

Requestor

- Patients (34%)
- Family and friends (37%)
- Health care professional inquiries account for 8%,
- Educators and students (5%)
- Unspecified (11%),
- Other professionals (e.g., social workers, lawyers) (3%),
- Researchers and patient advocacy groups (each at 1%).

NCATS “Many Diseases at a Time” Research Programs

Providing Information and “Big Data”

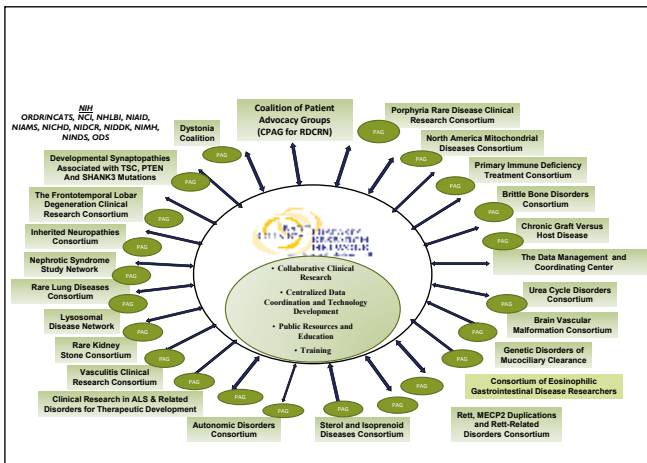
Empowering Patients as Research Partners

Developing Interoperable Registries

Natural History and Interventional Studies

Program Leads at NCATS

- Christopher Austin, Director, NCATS
 - austinc@mail.nih.gov
- Preclinical Innovation: Anton Simeonov
 - anton.simeonov@nih.gov
- Clinical Innovation: Michael Kurilla
 - Michael.Kurilla@nih.gov
- Office of Rare Diseases Research: Anne Pariser
 - Anne.Pariser@nih.gov
- Tissue Chip: Dan Tagle
 - tagled@mail.nih.gov
- New Therapeutic Uses: Christine Colvis
 - ccolvis@mail.nih.gov
- Policy and Communications: Penny Burgoon
 - pburgoon@mail.nih.gov
- Strategic Alliances: Lili Portilla
 - portilll@mail.nih.gov



Thank You!



Questions?

UNDIAGNOSED DISEASES NETWORK INTERNATIONAL (UDNI)

Domenica Taruscio

UDNI PRINCIPLES

1) Engage centers with experience in undiagnosed and rare diseases
2) Foster a collaborative research community
3) Establish a cooperative governance structure
4) Design common research procedures
5) Provide a high-quality patient evaluation
6) Provide a high-quality patient experience
7) Collect data in accordance with recognized data standards
8) Protect patient data
9) Expect broad data sharing
10) Stimulate dissemination of research results
11) Ensure a high-functioning network






Undiagnosed Diseases Network International (UDNI)

Virtual network made by experts and centres
with recognized expertise

working collaboratively and at an international scale to:

- ✓ **provide diagnoses** for patients who have conditions that have eluded diagnosis by clinical experts
- ✓ **gain insights** into the etiology and pathogenesis of novel diseases
- ✓ **share the results** of UDNI research in a timely manner and as broadly as possible

UDNI Clinical and Basic Research Procedures

Patients enrolled in the UDNI are selected for


- **the unique characteristics** of their disorder and
- for the disorder's **potential to inform new aspects** of cell biology, biochemistry, pathogenic mechanisms, and therapy.

Obvious diagnoses have been eliminated.

Accepted patients are evaluated by UDNI clinical sites, preferably at **no cost to the patient**.

Patient phenotypes are expressed using **Human Phenotype Ontology (HPO)**, <https://hpo.jax.org/app/> terms in order to ensure comparability with other patients both within and outside of the UDNI.

The “founding” meeting of the Undiagnosed Diseases Network International Rome – Istituto Superiore di Sanità 29th – 30st September, 2014


UDNI Clinical and Basic Research Procedures

Next-generation sequencing and other -omics analyses (e.g., proteomics, glycomics, lipidomics) should be performed on enrolled families/patients (trios or quartets when possible), and analyzed with some uniformity and according to state-of-the-art protocols.

Functional studies are performed to substantiate causal relationships between a candidate gene and the phenotype and to address novel therapies.



Board members (2014):
G. Baynam (Australia), **H. Cedderoth** (Sweden), **W. Gahl** (USA), **S. Graft** (USA), **K. Kosaki** (Japan), **P. Lasko** (Canada), **B. Melegh** (Hungary), **D. Taruscio** (Italy)




Undiagnosed Diseases Network Manual of Operations

September 4, 2019

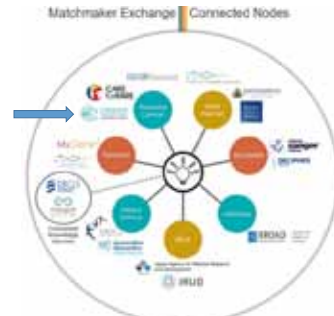
Sharing:

- ✓ best practices
- ✓ protocols
- ✓ consents

<http://www.udninternational.org/schede-5-documents>



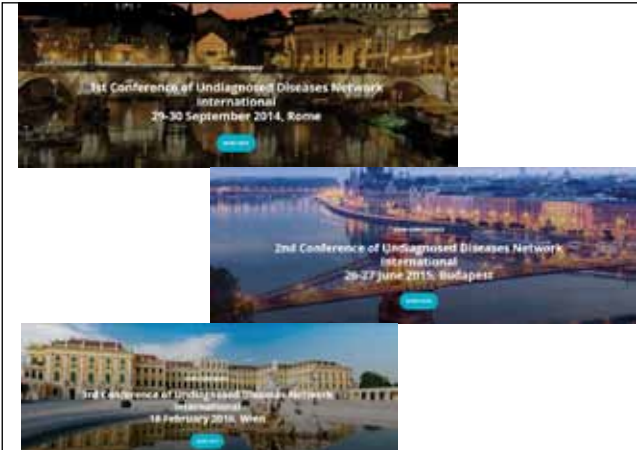
UDNI SHARING: Matchmaker Exchange: Connected Nodes
<http://www.matchmakerexchange.org>



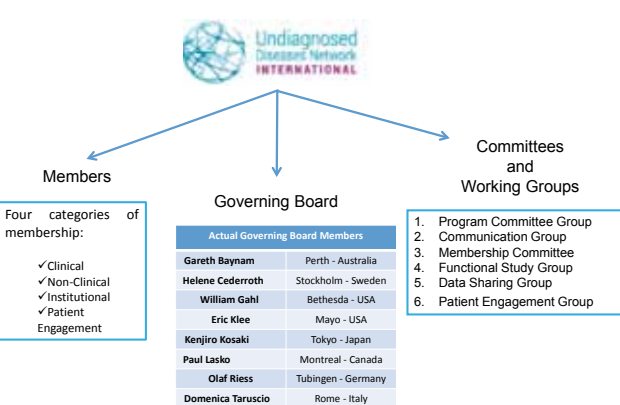
Matchmaker Exchange - is a project launched in October 2013

- involves a large number of teams and projects working towards a federated platform (Exchange)
- to facilitate the matching of cases with similar phenotypic and genotypic profiles (matchmaking) through standardized application programming interfaces (APIs) and procedural conventions.

Phlippakis AA et al, 2015. The Matchmaker Exchange: A Platform for Rare Disease Gene Discovery. *Human Mutation*, 36: 915-921. doi:10.1002/humu.22858



UDNI STRUCTURE



Members

Four categories of membership:

- ✓ Clinical
- ✓ Non-Clinical
- ✓ Institutional
- ✓ Patient Engagement

Governing Board

Actual Governing Board Members	
Gareth Baynam	Perth - Australia
Helene Cederroth	Stockholm - Sweden
William Gahl	Bethesda - USA
Eric Klee	Mayo - USA
Kenjiro Kosaki	Tokyo - Japan
Paul Lasko	Montreal - Canada
Olaf Riess	Tubingen - Germany
Domenica Taruscio	Rome - Italy


Committees and Working Groups

1. Program Committee Group
2. Communication Group
3. Membership Committee
4. Functional Study Group
5. Data Sharing Group
6. Patient Engagement Group




UDNI Countries

Countries participating to the UDNI Project



Austria
 Belgium
 Bulgaria
 Canada
 France
 Germany
 Hungary
 India
 Israel
 Italy
 Japan
 Korea
 Spain
 Sri Lanka
 Sweedn
 Thailand
 The Netherlands
 United States

UDNI New website: April 2019



16 Countries
 31 Members
 4 Working Groups

<http://www.udniinternational.org>

UDNI Achievements 2014 - 19:

7 International Conferences

- ✓ At least once a year
- ✓ For sharing results and experience achieved by UDNI members and to discuss strategies to be adopted within the network itself.
- ✓ Location is always different and each country member can apply to host the next event.
- ✓ Seven Conferences have been held up to now

Rome (Italy, 2014)	Budapest (Hungary, 2015)
Wien (Austria, 2016)	Tokyo (Japan, 2016)
Stockholm (Sweden, 2017)	Naples (Italy, 2018)
New Delhi (India, 2019)	Nijmegen, The Netherlands February 7-8, 2020 (upcoming).

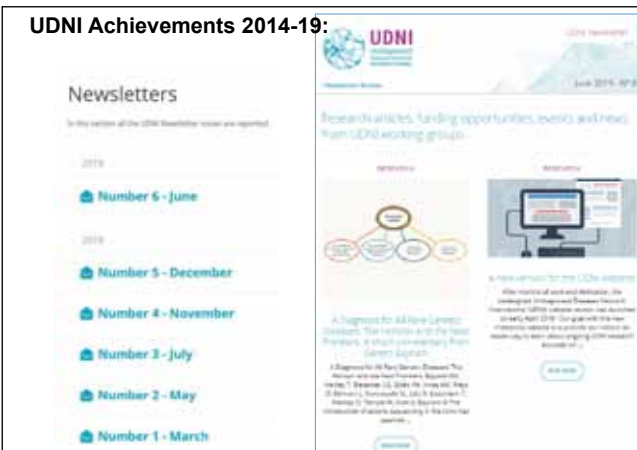


UDNI Achievements 2014-19:

Newsletters

In the context of the UDNI Newsletter series are reported:

- 2019
 - Number 6 - June
 - Number 5 - December
 - Number 4 - November
 - Number 3 - July
 - Number 2 - May
 - Number 1 - March









Collaboration between




Summer schools

- 11/09/2011 - 18/09/2011
International School for Rare Diseases for Health and Legislative Institutions
- 06/04/2012 - 13/04/2012
2nd International School on Rare Diseases for Health Institutions
- 01/09/2013 - 08/09/2013
3rd Summer School on Rare Diseases for Health Authorities and Legislators


INSTITUTE FOR RARE DISEASES

Rare Diseases and Orphan Drugs - Health and Legislation



2019 European Capitals of Culture: Plovdiv (Bulgaria) and Matera (Italy)



EUROPEAN PROJECT EUROPLAN

EUROPLAN

European Project for Rare Diseases National Plan Development



Undiagnosed Diseases Network INTERNATIONAL



EUCERD Joint Action



EPIRARE



RD ACTION



S.T.o.Re
STORY TELLING ON RECORD

Project Duration: 2013-2015

MATERA (ITALY)



PLOVDIV (BULGARIA)






THANKS FOR YOUR ATTENTION



International Conferences

- 27/05/2004 - 27/06/2004
1st Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs
- 08/09/2006 - 09/09/2006
2nd Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs
- 26/12/2008 - 28/12/2008
3rd Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs
- 13/06/2009 - 14/06/2009
4th Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs
- 01/02/2010 - 03/02/2010
5th Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs
- 14/10/2012 - 05/11/2012
6th Eastern European Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs

RARE DISEASE: EXPERIENCE IN ENGLAND 2002 – 2018

Edmund Jessop

Team care

Medical teams	Therapy teams
<ul style="list-style-type: none">▪ Paediatrician▪ Surgeon▪ Cardiology▪ Hepatology▪ Ophthalmology▪ etc	<ul style="list-style-type: none">▪ Nurse specialist▪ Physiotherapy▪ Occupational therapy▪ Psychology▪ Social work▪ Dietician

'Commissioning'

- Plan
- Fund
- Monitor

Expert centres

- Alstrom
- Amyloidosis
- Behcets
- ...
- Lysosomal storage disorders
-
- Xeroderma pigmentosum

Planning

Expert centres

- Alstrom – multi system, unusual therapy
- Amyloidosis - diagnosis
- Lysosomal storage disorders – expensive drug
- Behcets - protocols
-
- Xeroderma pigmentosum

Expert centres

- Volume builds and maintains expertise
- Team approach
- Patient engagement
- Research active
- Collaborative – annual network meeting

Rare disease strategy

- Improve care of all rare disease
 - National register – every patient, every rare disease
 - Co-ordination
 - Alert cards

Funding

Complex schemes

- Clinical criteria
 - Entry, monitoring and cessation
 - Based on pivotal (licensing) trial
- Commercial negotiation
 - Discounts, caps, conditional funding etc etc

Monitoring

Players

- Organised patients
- Trusted clinicians
- Willing pharma
- Flexible payers
- NICE

Monitoring schemes

- Acute complications
- Quality of life / functional status

Some examples - 1

- Vimizim (elosulfase) for people with Morquio
 - Multi domain, individual, annual target
 - Mobility, heart, lung, biochemistry, quality of life
- Translarna (ataluren) for children with DMD
 - Single domain, group, five year* scheme
 - Change in slope of disease progression

Acute illness + effective therapy

- | | |
|------------------------------|----------------|
| ▪ aHUS – eculizumab | no deaths |
| ▪ Behcet – infliximab | no blindness |
| ▪ Gaucher – cerezyme | no bone crises |
| ▪ HPP – asfotase | no deaths |
| ▪ TTP – caplacizumab | no deaths |
| ▪ SCID – HSCT / gene therapy | no deaths |

Some examples - 2

- Strensiq (asfotase) for people with HPP
 - Variable severity
 - Infant / Child / Adult onset criteria

Expert centres for 'untreatable' disease

- Alstrom
- Ataxia telangectasia
- Barth
- Epidermolysis bullosa
- McArdle disease
- Osteogenesis imperfecta / rare bone disease
- Xeroderma pigmentosum
- etc

Chances of survival to age 25 in DMD

- 1960s – 0%
- 1970s – 4%
- 1980s – 12%
- 1990s – 53%

Eagle M et al. Neuromuscular disorder 2002; 12: 926-929

СЕСИЯ 1

Модератори: Людмила Матева, Радка Тинчева

- ▶ **Хемостаза – науката днес са иновациите утре**
Ж. Гругева-Попова

- ▶ **Предизвикателството „Редки заболявания“**
Г. Михайлов

- ▶ **Болести на леките вериги**
С. Горанов

- ▶ **Вродени тромбоцитопении**
В. Калева

- ▶ **Медицинската генетика във Варна – настояще и бъдеще**
Л. Ангелова

ХЕМОСТАЗА – НАУКАТА ДНЕС СА ИНОВАЦИИТЕ УТРЕ

Жанет Грудева-Попова

Хемостаза

ОТГОВОР ПРИ ЕНДОТЕЛНА СЪДОВА УВРЕДА

Антикоагулантна
↓
Фибринолиза

ОТГОВОР ПРИ ЗДРАВ ЕНДОТЕЛ

Тромбинообразуване
↓
Антифибринолиза

Хемостаза

- многопластов и комплексен физиологичен процес
- осигурява флуидността на кръвта
- вродена защитна система на организма

Класическа концепция за хемостаза (Протеин-центричен каскаден модел)

- Демонстрира (*ex vivo*) коагулационни процеси без ендотелни взаимодействия
- Подходящ за лабораторни условия
- Модел за плазмени коагулационни тестове

КАКВО НЕ МОЖЕ ДА ОБЯСНИ?

Хемостаза

Сложно, силно балансирано взаимодействие: (триада на Вирхов)

- Кръвоносни съдове
- Тромбоцити (първична хемостаза)
- Плазмени коагулационни фактори (вторична)
- Фибринолитични протеини (третична)^{1,2}

Нарушаване целостта на кръвоносен съд

↓
Норма



Активация на тромбоцитите, съсирване на кръвта

↓
Образуване на фибринов съсирек, стоп на кръвенето

1. Boulton MK, Spanger EA, Wells EG. Hemostasis. 2011; 11:1024-1024.
2. Boin GD. An overview of hemostasis. Thromb Pathol. 1992;21:170-170.

Какво не може да обясни?

- Защо ф.X не може да компенсира дефицитът на ф.VIII и IX при хемофилии
- Защо има по-слабо кървене при дефицит на ф.XI спрямо това при дефицит на ф.VIII и IX
- Липса на ексцесивно кървене при дефицит на ф.XII, независимо от сериозните отклонения при лабораторни условия

Хемостаза

Съществуват **сложни взаимодействия**:

- Междуклетъчни
- Лиганд-рецепторни
- Ензимни

Равновесие между:

- Прокоагулантна / Антикоагулантна
- Фибринолитична / Антифибринолитична

Съвременна концепция Клетъчно-Базиран Модел

Тромбинообразуването настъпва в три фази

- **Инициация** – ТФ: VIIa; IX-IXa; V-Va; VIII-VIIIa
- **Амплификация** – генерира тромбин → XI-XIa
- **Пропагация** – последващо генериране на тромбин в нарастващи концентрации

Хемостаза

Нарушенията могат да бъдат наследствени и придобити и да доведат до:

- хипо и
- хиперкоагулабилитет

Кой АК да избира при САТ?

Директни орални антикоагуланти (DOAC)

- без предимства спрямо LMWH
- предпочитат се за малигнени процеси, # от ГИТ
- забранени при тумори с висок хеморагичен риск
- забранени при риск от лекарствени взаимодействия

Хиперкоагулабилитет

Сериозен клиничен проблем при:

- карциномно-асоцираната тромбоза (САТ)
- контрол на периперативния и артериален тромбоемболизъм
- сърдечно-съдовата патология и др.

Кой АК да избира при САТ?

Директни орални антикоагуланти (DOAC)

- Взаимодействат с медикаменти, модификатори на р-glycoprotein, cytochrome 3A4
- Повишен хеморагичен риск в комбинация с НСПВС, антитромбоцитни агенти, селективни серотонин инхибитори

Apixaban (Eliquis); Dabigatran (Pradaxa); Rivaroxaban (Xarelto)

Хиперкоагулабилитет

Съвременната терапевтична концепция определя индикациите за приложения на основните групи:

- нискомолекулните хепарини
- директни орални антикоагуланти
- витамин К антагонисти

Кой АК да избира при САТ?

Витамин К антагонисти (VKA)

- препоръчва се при стабилна болест / ремисия
- забранен при Са на ГИТ, кахекция, чернодробни М
- лаб. мониториране е задължително !!

Кой АК да избира при САТ?

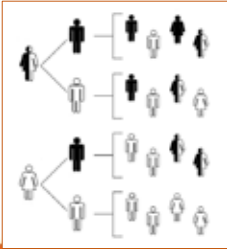
Нискомолекулни хепарини (LMWH) – индикации:

- първи избор, базиран на доказателства
- предпочитан при малигнени процеси на ГИТ, с риск от хеморагия
- предпочитан при прогресия на Са и при обезитас
- няма риск от лекарствени взаимодействия

Хипокоагулация Вродени нарушения на хемостазата

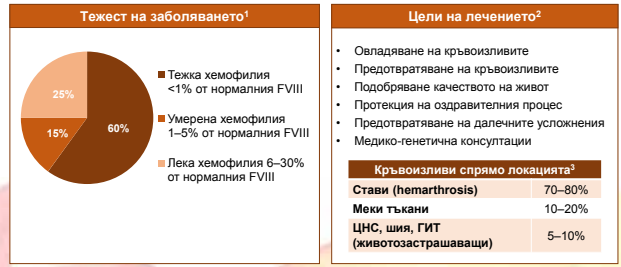
Хемофилия – епидемиология

- X-асоциирано рецесивно наследствено заболяване
- Едни от най-често срещаните редки болести
- Честота:
 - 1 / 5 000 мъжко население
 - 1 / 10 000 за цялата популация
 - хемофилия А (ХА): хемофилия В (ХВ) = 9:1
- Точен брой – неизвестен !!!



Osooli M A E. Berruto. J Intern Med 2016;279:14-16

Хемофилия – тежест на заболяването и лечебни цели



1. National Hemophilia Foundation. Hemophilia A. <http://www.nhff.org/About/About-us/About-us.aspx>. 2. Международен център за диагностика и лечение на хеморагичните заболявания. 30 януари 2014 г. 3. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. <http://www.wfh.org/publications/WFH04-147.pdf>

Хемофилия – епидемиология



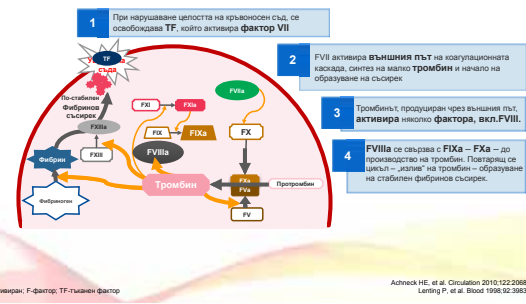
<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf/1714.pdf>

Хемофилия А – диагноза

Тест	Хемофилия А
Скрининжни тестове	Пълна кръвна картина (ПКК)
	Натрилка за диференциално броене (ДКК)
	Протромбиново време (РТ)
	Парциално тромбoplastиново време (aPTT)
	Фибриноген
	Тромбиново време (ТТ)
Диагноза	FVIII активност
Допълнителни тестове, включително генетични тестове	Секвениране на гена на FVIII Анализ за скаченост за идентификация на полиморфизми

1. WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/WFH04-147.pdf> 2. Franchini M, Mannucci PM. Blood Rev 2013;27:179-84

FVIII има ключова роля в коагулационната каскада



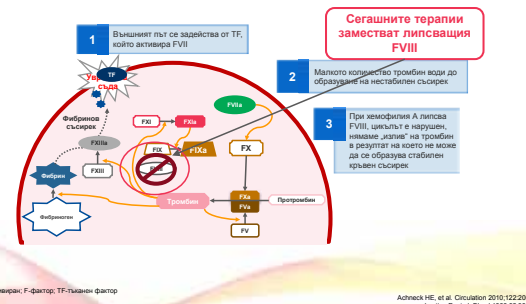
Achresch HE, et al. Circulation 2010;122:2068-77
Lenting P, et al. Blood 1998;92:3983-96

FVIII терапите имат добре характеризирани профил на безопасност с данни от хиляди пациенти¹⁻⁴



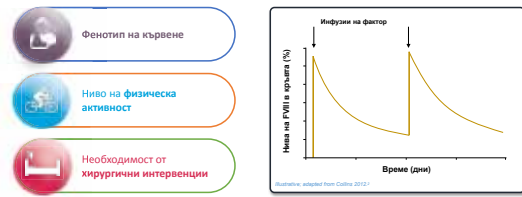
*Uncommon defined as 1 in every 1,000 to 1 in every 100.
AE, adverse event; CVAD, central venous access device; FVIII, factor VIII; MTP, minimally treated patient; PUP, previously untreated patient.
1. Coppola A et al. Haemophilia 2012; 18 (3): e173-e187. 2. Rosta M et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2017; 28 (8): 627-637. 3. Peyvandi F et al. N Engl J Med 2016; 374 (21): 2054-2064.
4. Valentini LA et al. Haemophilia 2004; 10 (2): 134-146. 5. Bayer AG. KOVALTRY – summary of product characteristics; May 2018.

При липса на FVIII кръвосъсирването е затруднено



Achresch HE, et al. Circulation 2010;122:2068-77
Lenting P, et al. Blood 1998;92:3983-96

Заместителната терапия с FVIII - отговаря на индивидуалните нужди на пациента, което им дава увереност¹



FVIII, factor VIII.
1. Iorio A et al. Haemophilia 2017; 23 (3): e170-e179. 2. Collins PW. Haemophilia 2012; 18 (Suppl 4): 131-135.

Знанията за ролята на FVIII извън коагулационната каскада все още се развиват



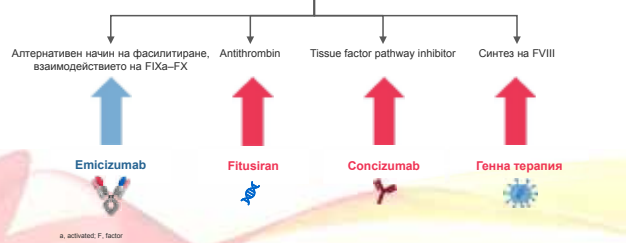
С ~ 400 милиона години естествена еволюция, ролята на FVIII извън каскадата на коагулацията налага по-нататъшно проучване²⁻⁸

- Костна минерална плътност:** Доказателства предполагат повишена скорост на костна резорбция. FVIII и FIX могат да подпомагат остеоинтезата поне по два пътя – възможен процес за намалена костна плътност при пациентите^{4,5}
- Ангиогенеза:** Доказателства сочат, че при дефицит на FVIII може да има повишена неоваскуляризация и анормална съдова архитектура⁹

FVIII, factor VIII; FIX, factor IX; FVIII, recombinant factor VIII.
 1. Han Y et al. *Drugs Today (Berl)* 2018; 54 (4): 269-281. 2. Han Y et al. *Haemophilia* 2015; 21 (3): 415-419. 3. Shi Y et al. *Am J Hematol* 2015; 90 (11): 1027-1038. 4. Pinedo SA et al. *Haemophilia* 2014; 20 (10): 2299-2307. 5. Han Y et al. *Blood* 2011; 118 (2): 478-482. 6. Oikawa M. *Casp Spring Heart Suppl. *Qualif Biol** 2010; 7(1): 33-40. 7. Han Y et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (13): 5929-5934. 8. Rodriguez-Merchan EC et al. *Blood Rev* 2019; 33: 6-10. 9. Samuelson Bannow B et al. *Blood Rev* 2019; 35: 43-50.

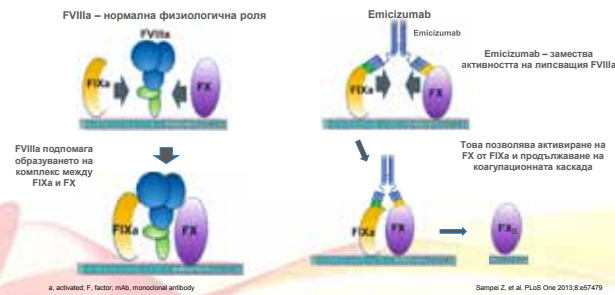
Новите терапии действат на различни етапи в коагулационната каскада

Новите терапии по различен механизъм възстановяват коагулацията

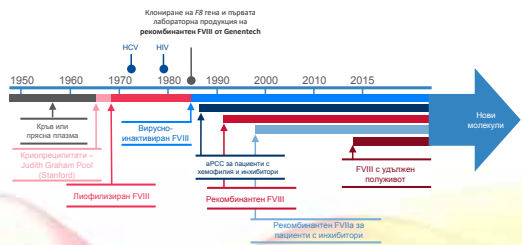


Терапевтични стратегии и иновации

Нови терапевтични възможности при хемофилия: Emicizumab – биспецифично терапевтично МКА

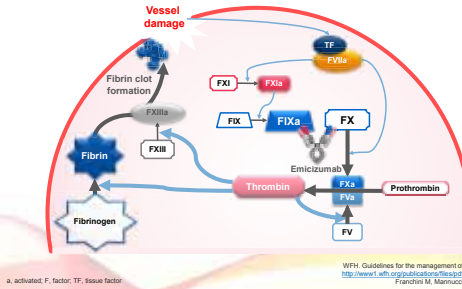


История на наличните терапии за хемофилия А



F, factor; FEBSA, factor eight bypassing activity; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; MoA, mechanism of action.
 Fanchini M, Mannucci PM. *Blood Rev* 2013;27:179-84. Bemborg E, Shapiro AD. *Lancet* 2019;393:1447-56.

Emicizumab имитира ролята FVIIIa и подпомага FIXa да катализира активирането на FX



WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www.wfh.org/publications/files/2012/08/> [Accessed 4 July 2017]. Fanchini M, Mannucci PM. *Blood Rev* 2013;27:179-84.

Хемофилия – Еволюция в лечението



Sivostava A et al. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.

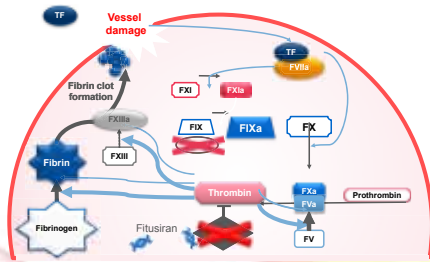
Нови терапевтични възможности при хемофилия: Fitusiran (ALN-AT3)



- Fitusiran – химически синтезирана малка RNA молекула
- Инихибира специфично antithrombin (AT), повишава thrombin
- Показан за Хаемофилия А, В и др. редки коагулопатии
- Прилага се SC веднъж месечно

SC, subcutaneous; siRNA, small interfering RNA.
 ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658592> [Accessed 17 Jan 2017].
 ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02544772> [Accessed 17 Jan 2017].
 Pass J. *Blood* 2019; 128:551

AT – естественият коагуляционен инхибитор



a, activated; AT, antithrombin; F, factor; TF, tissue factor
 WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.ahf.org/publications/files/pdf/172.pdf> [Accessed 4 July 2017]
 Franchini M, Mannucci PM. Blood Rev 2013;27:179-84

Нови терапевтични възможности при хемофилия: Генна терапия



Включване на „работещи“ копия от гена на FVIII в клетките на пациента чрез вирусен вектор

Първата терапия с клинични данни е Biomarín's BMN 270 (vector: rAAV-HLP-codop-h-FVIII-V3)

При успех генната терапия може да предложи дефинитивно лечение на хемофилия А

Може да бъде неподходяща при съществуващи неутрализиращи антитела към FVIII или към вектора

F, factor

ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02276702> [Accessed 28 Nov 2017]
 Pasi J et al. EBH 2017 abstract LB01.13

Нови терапевтични възможности хемофилия: Concizumab



Concizumab – MKA, таргетиращо TFPI

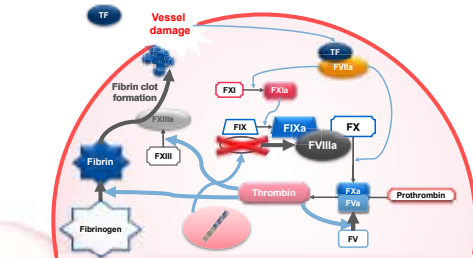
Concizumab – намалява TFPI и повишава thrombin синтеза

Прилага се SC, обичайно веднъж седмично

SC, subcutaneous; TFPI, tissue factor pathway inhibitor

Chowdhry P, et al. J Thromb Haemost 2015;15:743-54
 Carl MW, Tonello G. J Blood Med 2015;6:245-50

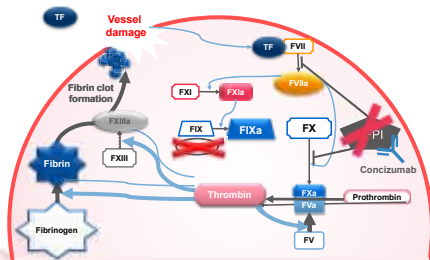
Генната терапия позволява клетките да синтезират отново FVIII и да се възстанови коагулацията



a, activated; F, factor; TF, tissue factor

WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.ahf.org/publications/files/pdf/172.pdf> [Accessed 4 July 2017]
 Franchini M, Mannucci PM. Blood Rev 2013;27:179-84

TFPI – естественият коагуляционен инхибитор



a, activated; F, factor; TF, tissue factor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor

WFH. Guidelines for the management of haemophilia. 2012. Available at: <http://www1.ahf.org/publications/files/pdf/172.pdf> [Accessed 4 July 2017]
 Franchini M, Mannucci PM. Blood Rev 2013;27:179-84

Хемостаза –
науката вчера
са
Иновациите днес

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВОТО „РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“

Георги Михайлов

Пациент и здравна система



- Хетерогенна, географски пръсната популация, заболяванията засягат различни органи, възрастови групи, водят до различен тип инвалидност
- 5 – 7 години до поставяне на диагноза
- 2 -3 грешни диагнози
- Много и различни лекари – специалисти
- Липса на специфично лечение или достъп до такова

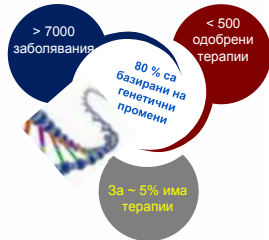


Световен мащаб

Самостоятелно - нито една държава или континент не могат да разрешат проблемите, свързани с редките заболявания



> 60 милиона Европа, САЩ между 350 и 700 милиона в света



Законодателни, икономически и организационни предизвикателства



- САЩ, Orphan Drug Act 1983 ,
- 1999 с директива (ЕС) 141/2000 за лекарствата – сираци, е поставено началото на серия от законодателни и политически промени в стратегиите за подобряване на общественото здраве и осигурителните планове за редки заболявания
- 2009, Съвета на Европа приема "Recommendation on an Action in the Field of Rare Diseases,"
- 2011 Директива EU 24 за упражняване правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване



Глобално сътрудничество за разбиране, диагностика и разработка на терапии

Иновативни модели на сътрудничество и финансиране
ERNs, частни фондове, National Rare Disease Plan (NRDP), национални институции



Научни разработки

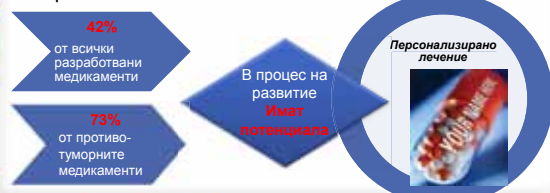
Разработки на адекватни методики за ОЗТ

Изключителност, налагаща глобален подход



Ключ към лечението на социално значими заболявания

- Таргетните терапии (ТКИ, моноклонални антитела) увеличиха в пъти 5 годишната преживяемост при хронични левкемии, някои солидни тумори
- Ролята на персонализираната медицина бързо нараства





1975 до наши дни
Моноклоналните антитела :
 - диагностика, лечение, ваксини
 - подобрен изход от лечението на над 50 обществено значими заболявания

- ✓ Злокачествени заболявания,
- ✓ Отхвърляне на трансплант,
- ✓ Възпалителни и автоимунни заболявания
- ✓ Сърдечно – съдови,
- ✓ Инфекциозни,
- ✓ Алергии
- ✓ Остеопороза
- ✓ Очни заболявания , мигрена
- ✓ Откриване и мониториране на вируси, причинители на пандемии
- ✓ Идентифициране на заболявания, разпространявани като биологично оръжие



April 2019, Report | Health and Healthcare in the Fourth Industrial Revolution, Global Future Council on the Future of Health and Healthcare 2019-2024

Регулаторни изисквания и стратегии – процес на постоянна адаптация

- От създаването на COMP през 2000, в съответствие с Директива (ЕС) No 141/2000



FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Научни разработки

До момента Краткосрочна перспектива Дългосрочна перспектива



200 нови терапии (2019) **1000 нови терапии** (2030)

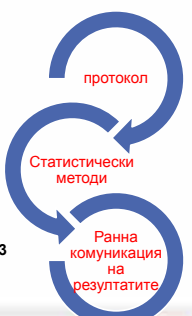
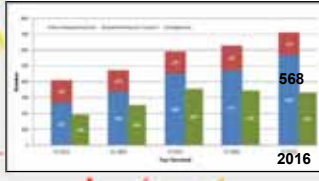
Цели :
 подобрена диагностика, изясняване на механизмите на заболяванията, Методология на ОЗТ, проучвания, регулаторни стратегии

International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC)
 European Reference Networks (ERNs)

Day et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:83 DOI 10.1186/s13023-017-0518-0

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

2010, a draft "Guidance for Industry – Adaptive Design Clinical Trials or Drugs and Biologics"

333 **568** **2016**

FDA (2018) US Food and Drug Administration (FDA) orphan drug designations and approvals. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrf/

Стратегия за разработка на ефективни терапии



- 1 „Отборен“ научен труд и мрежи от изследователи
- 2 Платформи за споделяне на познатието
- 3 Стратегическо мислене и планиране
- 4 Иновативни регулаторни рамки
- 5 Пациентите като партньори
- 6 IRDiRC и международно сътрудничество
- 7 Глобален Алианс за Геномика и Здраве (GA4GH) и Orphanet
- 8 Изкуствен интелект, Big Data

събиране и анализ на данни от рутинната клинична практика

Day et al. Orphanet Journal of Rare Disease (2018) 13:195 https://doi.org/10.1186/s13023-018-0931-2

Лекарства – сираци

Прогрес, постигнат на цената на сътрудничество между множеството участници в процеса



EMA (2018) European Medicines Agency (EMA) orphan medicines figures 2000–2017. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan_medicines/orphan_medicines_figures_2000-2017_en.pdf

Стратегия за разработка на адекватни методи за ОЗТ



- 1 Изследователски проблеми на диагностиката
- 2 Проблеми на дизайна на клиничните проучвания
- 3 Етични проблеми
- 4 Оценка на технологията и ресурсите
- 5 Неадекватност на традиционните модели за ОЗТ
- 6 Статистически методи
- 7 Доказване на „стойност“ спрямо финансовия ресурс
- 8 Изкуствен интелект, Big Data

Само стратегия на много нива и в много измерения може да бъде ефективна за решаването на такъв комплексен проблем

Carvazzo S, Lomonzo V, Pavesi L, et al. Rare diseases under different lenses of economic analysis: current activities, challenges and perspectives. RMD Open 2018;4:e000794. doi:10.1136/rmdopen-2018-000794

Световни мегатенденции, които ще променят бъдещето



1. Дигитално бъдеще
2. Възход на предприемачеството
3. Глобален пазар
4. Урбанизация
5. Мениджмънт на ресурсите
6. Преосмисляне на здравеопазването

Всяка мегатенденция е важна сама по себе си. Но те са също така тясно свързани една с друга

1. EY - Megatrends 2015 Making sense of a world in motion; 2. http://www.capital.bg/politika_i_ekonomika/sveta/2015/08/17/2591957_sheet_megatendencii_koito_promenjat_sveta/

EY



БОЛЕСТИ НА ЛЕКИТЕ ВЕРИГИ

Стефан Горанов

Всичко започва от една необичайна визита на
Д-р McIntyre преди 174 години...



Harley Street близо до Western General Dispensary, „St Marylebone“ в централен Лондон.
30 октомври, петък, 1845г

Д-р Thomas Watson и д-р William McIntyre установяват необичайни физикохимични свойства в урината на пациента Mr Tomas Alexander McBeau. Заинтригувани изпращат писмо до д-р Henry Bence Jones - "the best chemical doctor in London" (болница „St George“)



Saturday, Nov, 1, 1845

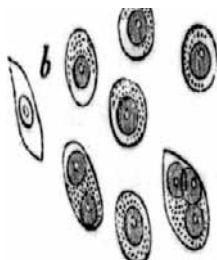
Dear Dr Bence Jones,

The tube contains urine of very high specific gravity. When boiled it becomes highly opaque. On the addition of nitric acid it effervesces, assumes a reddish hue and becomes quite clear; but as it cools assumes the consistence and appearance which you see. Heat relieves it. What is it?

Dr T. Watson

Аутопсионен протокол (д-р John Dalrymple, д-р McIntyre)

Основните симптоми при Mr McBeau са осалгия, анемия, фрактури, отпадналост, измършавяване, хепатомегалия, анемия, диария, метеоризъм, диспепсия, отоци по лицето и крайниците, протеинурия до 60g/l. Causa mortis: „албуминурична атрофия“



Исторически данни

- 1848 Dr W Mac Intyre, Dr T. Watson
- 1909 - 40 случая с ВJ-протеинурия
- 1922 Bayne-Jones & Wilson: тип „1“ и „2“ ВJp
- 1939 Longswordh- „church spire peaks“
- 1956 два типа ВJp: к & λ
- 1961 Osserman: амилоидоза ↔ ВJp ?
- 1962 Edelman & Galli: κ&λ=леки вериги на Ig
- 1964 Solomon: ВJp - малигнен маркер?
- 1973 Antonovyc: конгоротнегативни депа
- 1976 Ganeval: характеристика на LCDD

Какво са ЛВ или т.нар. протеините на Bence Jones?

Edelman, Solomon, Gall -1962
(Нобелови лауреати)

"Уропротеините на Bence Jones са структурно хомогенни леки вериги на имуноглобулините, синтезирани в излишък и отделени в урината"

Биосинтез, физикохимични свойства, ендегенен метаболизъм на ВJp

- Кодиране
ВJ(κ)- 2(2q11)
ВJ(λ)- 22(22q11)
- Транскрипция: ранни В-Ly
- Структура: ППВ от 220 АМК
- Имунологични варианти
ВJ(κ) с 4 субтипа / ВJ(λ) с 6 субтипа;
ВJ(κ): ВJ(λ) / 2 : 1Т В : ЛВ / 2,9 : 1 ;
несвързани с ТВ - 40%
- Молекулна маса: 22 000 - 44 000
- Седиментация: 2,4 - 4,0
- Преципитация: рН 4,6 - 6,4
- Изоелектрична точка: 5,0 - 6,8



Биосинтез, физикохимични свойства, ендегенен метаболизъм

- Полимеризация: 25% мономери (ВJκ), 75% димери (ВJλ) и различни абетни форми
- Дневна продукция: 500 mg; 3-20 pg/клетка
- Дневна екскреция: 1-10 mg
- Метаболизъм: 99% бъбречен ; реабсорбция в проксималните тубули
- Катаболен индекс: ВJ(κ)-1,4h ВJ(λ)-0,8h силно удължен до 2-3 дни при БН и за полимеразни форми
- Клирънс: 6-10 ml/min



...80- 90^{те} години на ХХ век

АМК пренареждания

- структурна и молекулярна хетерогенност на ЛВ

Патогенетични свойства

- Тъканен тропизъм с лековерижни депозити
- Копреципитиращ агент в тубулната система
- Не всички ЛВ са нефротоксични !!!!
- Тубулните епителни увреди = пренатоварващ метаболитен стрес с блокаж на тубулните функции=тубуларни дисфункции

Три типа лековерижни отложения

- грануларен
- Фибриларен
- кристалоиден

Лековерижните депозити са строго детерминирани

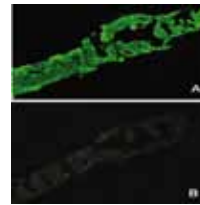
- пренос на лековерижни болести (?)

Light chain cast nephropathy= хетеротипна агрегация на LC + ТНр

Rb-агенти, пик к-а, Са, НПВС, АСЕ-инхибитори, антибиотици, диуретици, инфекция

Дехидратация

Ацидоза



Неразградени ЛВ: капан с копреципитиращи свойства

цилиндрични преципитати → тубуларни дисфункции → азотемия

Болести на леките вериги

Определение: хетерогенна група заболявания с пролиферация на плазмноклетъчна линия, секретиреща структурно хомогенни леки вериги или фрагменти от тях с повишена склонност към тъканни отложения

- **добре обособени нозологични единици** (VJ-миелом, AL-амилоидоза, LCDD, Fanconi syndrom)
- **синдроми и усложнения:** синдром на Fanconi, питресинорезистентен ренален диабет, лековерижна нефропатия, лековерижна остеомаляция
- **обединяващ момент:** депозитогенни ЛВ с тъканно увреждащи отложения

Crystal nephropathy, crystalglobulinemia syndrome (CrNP)

- **Arpa (1940)** , 21 съобщения
- **вътреклетъчни кристални отложения** тубули, кожа, корnea, тестиси, надбъбречни жлези, лимфни възли, слезка, бял дроб, тимус, стомах, плазматичните клетки в к.м
- **електронно плътни**, ромбовидни, правоъгълни или иглоподобни **VJ(к)** депа
- **дебютен синдром** предшестващ години MM
- **клиника** = **синдром на Fanconi** (полиурия, аминокацидурия, глюкозурия, фосфатурия)

Класификация на лековерижните болести

(Senno* (2000) Ст Горанов** (2003)

- **Есенциална (безсимптомна) лековерижна протеинурия** (Monoclonal light chain proteinuria of unknown significance- MLCP-US)*
- **Вяло прогичащ лековерижан миелом** (Smoldering light chain disease –SLCD)*
- **Лековерижан миелом** (Light chain disease –LCD)*
- **Болест на лековерижните отложения** (Light chain deposition disease -LCDD)*
- **Болест на леко и тежковерижните отложения** (Light chain and heavy chain deposition disease)**
- **AL –амилоидоза** (AL-amyloidosis)**
- **Лековерижна отливъчна нефропатия** (Light chain cast nephropathy)**
- **Болест на лековерижни кристалоидни отложения** (Cristaline light chain deposition disease)**
- **Лековерижна криоглобулинемия** (Light chain cryoglobulinemia)**

AL-амилоидоза

1. **Честота 10-15%**
2. **Тинкториални свойства- конгорот +++**
Лековерижни прекурсори VJк : VJл 3 : 5
3. **ЕМ: фибрилерна “cross β” конфигурация**




Cast nephropathy (миеломен бъбрек)

- **Честота** : 63-87% (Korbart, 2006)
40-63% биопсичен материал
30-50% аутопсионни данни
- **Интралуминарни VJ(К) или VJ(Л) преципитати**, атрофия и дилатация на епитела, тубуларни руптури, интрестрициална фиброза, макрофагаален синцитиум
- **Клинична корелация – (Monteseny, Goranov)**
CNP без тубуларни дисфункции и без БН
CNP с тежка тубулопатия и БН
CNP с Hb↓, Cr ↑, Ca↑, ОБН ↑, III КС (Durie&Salmon)

The Beginning of AL Amyloidosis


- 1931 Magnus-Levy (Mount Sinai Hospital, New York)
Bence Jones protein is "Mother Substance"
- 1961 Kyle & Bayrd
Abnormal plasma cells in all
- 1964 Osserman
Bence Jones protein
- 1971 Glenner
Fibril & Bence Jones protein were the same

It All Started in New York



IV International Symposium on Amyloidosis, Arden House, Columbia University, New York, November 9-12, 1984
 Jan Waldenström, Giampaolo Merlini and Elliott Osserman

Diagnosis of Amyloidosis



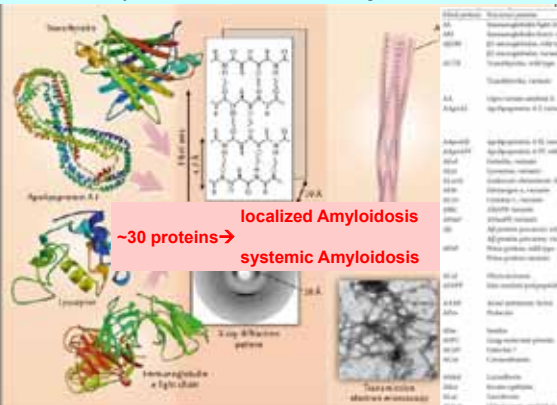
Signs and Symptoms of AL
 Lethargy, fatigue
 Weight loss
 Peripheral edema
 Heart failure
 Diarrhea/constipation
 Peripheral &/or autonomic neuropathy
 Febrile hypotension
 Purpura

Red Flag for AL (in MM/MN)
 Unexplained high NT-proBNP
 Abnormalities

Confirm diagnosis by tissue biopsy (Congo red)
Amyloid typing (IHC or LC-MS)

Merlini et al. Blood 2013 121: 5124-5130

Amyloidosis: Protein Misfolding Diseases

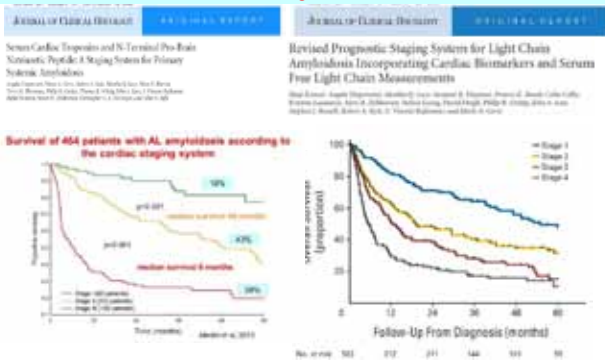


localized Amyloidosis
systemic Amyloidosis

~30 proteins →

Merlini & Bellotti NEJM 2003 *Sipe et al., 2012*

Assessing the Risk

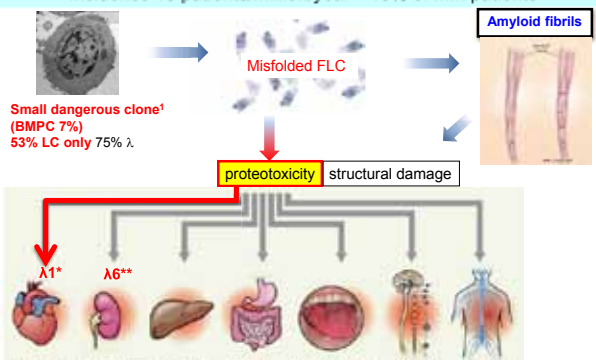


Two main prognostic determinants:

- FLC burden
- Severity of heart involvement

Immunoglobulin light chain amyloidosis (AL)

Incidence 10 patients/million/year – 10% of MM patients



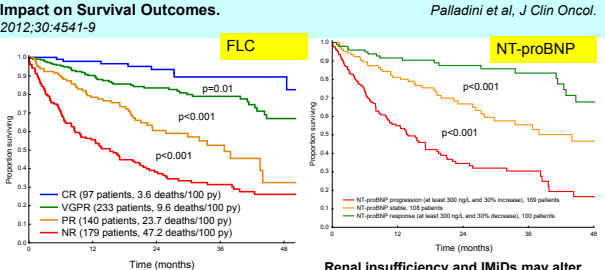
Small dangerous clone¹ (BMPC 7%)
 53% LC only 75% λ.

Early detection of amyloid heart involvement is vital

*Merlini & Stone, Blood, 2006; *Pferetti et al, Blood, 2012; **Comenzo et al, Br J Haematol, 1999*

New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes.

Palladini et al, J Clin Oncol. 2012;30:4541-9



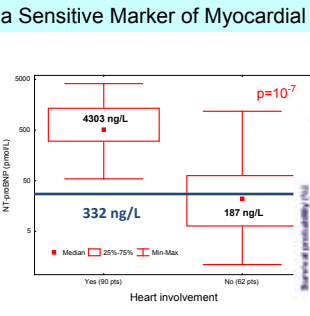
aCR	Negative s. & u.IFE, normal FLR
VGPR	dFLC <40 mg/L
PR	dFLC decrease ≥50%
NR	other

Renal insufficiency and IMiDs may alter NT-proBNP metabolism

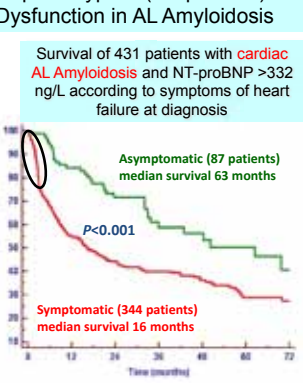
New cardiac response criteria
 reduction of NT-proBNP >30% and >300 ng/L

Renal response criteria under validation

Serum N-terminal Pro-Natriuretic Peptide Type B (NT-proBNP) is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis



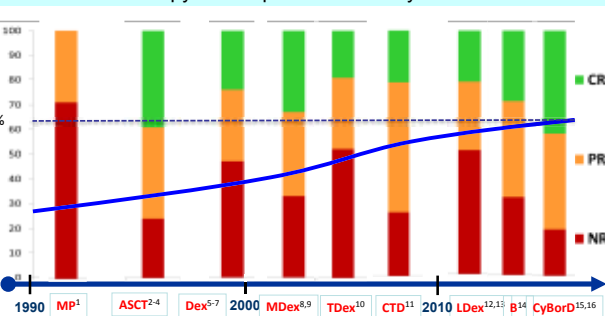
Survival of 431 patients with cardiac AL Amyloidosis and NT-proBNP >332 ng/L according to symptoms of heart failure at diagnosis



Diagnostic sensitivity: 100%
 It can detect heart involvement several months before symptoms

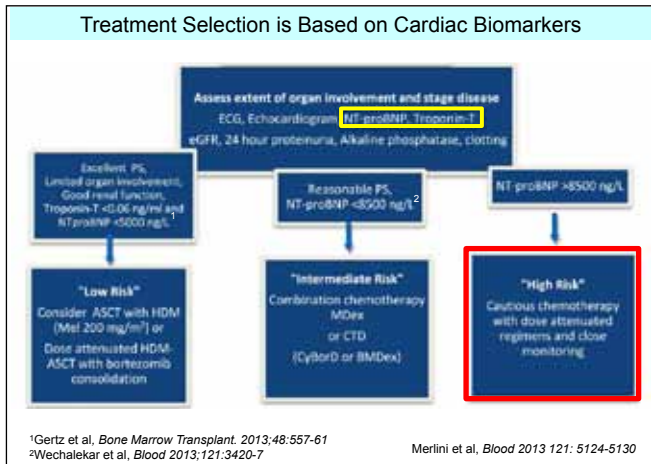
Palladini et al Circulation 2003;107:2440-5 *Palladini et al, 2013 unpublished data*

Therapy Development in AL Amyloidosis



Survival at 5 years 1131 AL patients Pavia Center

- Kyle, et al. NEJM 1997
- Comenzo, et al. Blood 1996
- Gertz, et al. Leuk Lymphoma 2010
- Cibeira, et al. Blood 2011
- Gertz, et al. Am J Hematol 1999
- Merlini, et al. Br J Haematol 2001
- Dhodapkar, et al. Blood 2004
- Palladini, et al. Blood 2004
- Jaccard, et al. NEJM 2007
- Palladini, et al. Blood 2005
- Wechalekar, et al. Blood 2007
- Gertz, et al. Blood 2007
- Santhorawala, et al. Blood 2007
- Dispenzieri, et al. Blood 2007
- Reece, et al. Blood 2011
- Mikhael, et al. Blood 2012
- Venner, et al. Blood 2012



LCDD и AL-амилоидоза – диагностични паралели

Показатели	LCDD	AL-amyloidosis
1. ЛВ-детерминанти	предимно В(κ); κ : λ / 4-6 : 1	предимно В(λ _{LV}); κ : λ / 3 : 5
2. ЕМ	паралелно ориентирани плътни фибрили с грануларен вид	характерна фибрилерна пликсирна структура "cross β configuration"
3. Структурни аберации	+++	+++ (без гликозилационни)
4. Серологична реакция	+++	+/-
5. Тинктуриални свойства	-	+++

Light chain deposition disease

1973 Antonovyc: конгоротнегативни депа

1976 Ganeval: характеристика на LCDD

Честота : 15-20% (неинформираност ?)

Лековерижни прекурсори : κ : λ / 4 - 6 : 1

ЕМ – електронно плътни, нефибрилерни, «черни» грануларни депозити

Клиника: еднотипна

Лечение на LCDD

Лечение на основното заболяване

Препоръчват се следните равностойни опции, всичките с категория 2a

- Bortezomib ± Dexamethazone
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethazon
- Bortezomib + Melphalan + Dexamethazon
- Dexamethazone + alpha Interferon
- Cyclophosphamide + Thalidomide + Dexamethazone
- Melphalan – интермедиерни или високи дози
- Lenalidomide + Dexamethazone
- Thalidomide + Dexamethazone
- Pomalidomid + Dexamethazon
- Melphalan високи дози + автоложна стволочлетъчна трансплантация
- Бъбречна трансплантация
- Хронидиализа

AL-амилоидоза v LCDD

AL-амилоидоза	LCDD
• Неселективна, фруктурираща протеинурия – често (80%)	• Различни гломерулупатии
• НС – често (50%)	• По-рядко масивна протеинурия
• БН - рядко остра	• Често ХБН с прогресия
• ХБН при 20% с бърза прогресия да терминална	• Често ОБН
• к.м.инфилтрация – под 10%	• Често хипертония
	• Често екстраурални симптоми
	• MS: 36 месеца
	• OS : 12мес -62% , 48 мес -38%

Блокаж на мезенгиалноклетъчната пролиферация

- Lipoxin-A4 (LXA4) и аналози** Блокират / понижават:
 - лейкотриените D4, LTD4
 - инфламаторните цитокини IL-1b и IL-6, PDGF
 - фосфорилацията и активността на NFκB (сигналните механизми на STAT3, AKT-1/ p27579)
- Tunicamycin и Brefeldin A.** Блокират глюкозилизацията и транспорта при секрецията на ЕЦМП (фибронектин и тенасцин)
- Тирозинкиназни инхибитори** блокират активността на PDGFγ, член на тирозинкиназната суперфамилия

LCDD и AL-амилоидоза, клинични паралели / сборни литературни данни/

Орган	Място на отлагенията	Клинични прояви	LCDD %	AL %
Бъбрек	ГБМ,ГБМ, мезангиум	Протеинурия Азогемия Хипертония	92-94 85-93 48-61	80-100 58-70 ?
Черен дроб	Периваскуларни и пери-синуални зони	Хепатомегалия,чернод робна дисфункция	23-79	14-16
Сърце	Ендомиокард, периваскуларни зони	Кардиомегалия, конгестивна сърдечна недостатъчност. Ритъмни и проводни нарушения	46-79	21-32
Стомашно-чревен тракт	Периваскуларни зони, поддигавично	Лошо смилане и резорбция, мелена	8 -33	5 -14
Централна/периферна нервна системи	Хороиден плексус, пери-васкуларно, в обвивките.	Съдливост, гърчове, БЕГ и ЕМГ отклонения. Мононеврити, полиневрити. Уморяване	- 22	7-21

Блокаж на мезенгиалноклетъчната пролиферация

МКА (Adalimumab, Infliximab, Etanercept)

- срещу лиганда на PDGF
- срещу TNF-αβγс последващ блокаж на метало-протеиназите и ремоделирането на ЕЦМ

Блокаж на тубулоинтерстициалните лезии

PACAP 38 (pituitary adenylat cyclase –activating polypeptide with 38 residues)

блокира чрез p38MAPK и NFκB инфламаторните цитокини, растежните фактори, вкл IL-6 от стромалните клетки

Предизвикателства на болестите на леките вериги

Нозологични

Реална честота

Патогенеза

Диагностични

Терапевтични

κ:λ /Ratio – нещо, без което вече не можем

- тест за клоналност
- диагностичен критерий
- критерий за ремисия
- показател, мониториращ терапевтичния отговор
- маркер за прогрес, резистентност и рецидив
- скрининг за активност на процеса при при асимптоматичните пациенти.

Какво се знае в съвременното?

- Липсва информация по отношение на първичната последователност на аминокиселинните пептиди в старта на фибрилообразуването и агрегирането
- Дадена ЛВ има повече от една критична междинна конфигурация, резултат от различни мутационни промени в прекурсорния ген/протеин
- Дестабилизиращ се аминокиселинните сегменти с предиспозиция за агрегация и неправилно разгъване/нагъване, които предопределят различен тип отложения и таргетен орган.
- Фибрилогенните и аморфни ЛВ имат еднотипно поведение, въпреки различната структура
- Атомистични модели :

Christian-Albrecht-Kiel база данни от над 6700 ЛВ линии

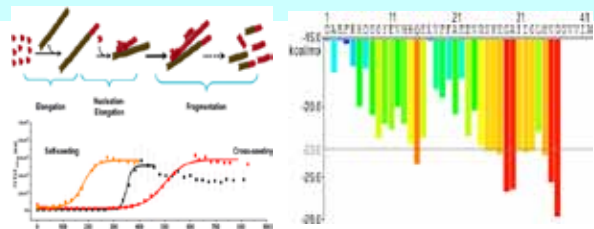
AL –Base (Бостон) 4364 фибрилерни LC

Zipper база данни - над 20 000 фибрилерни последователности

International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group Blood 2012 120:4292-4295; *Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant (новата нефрохематологична единица)*

- MGRS са резултат от ЛВ моноклоален протеин, произведен от опасен малък и „мързелив плазмоцитен клон“
- От гледна точка на празмоцитния обем и хематолога не се покриват изискванията за старт на лечение, но ...!
- Ранното съвременно лечение е задължително, а понякога и спешно, за да се предотвратят органните промени
- MGRS преквалифицира плазмноклетъчните неоплазии със свои характерни особености:
 - ✓ **6кратно по-висока склонност за прогресия (P<0.001)**
 - ✓ **бързо развитие на бъбречни дисфункции и БН**
 - ✓ **рецидиви след бъбречна трансплантация**
 - ✓ **по-ниска обща и без прогресия преживяемост**
 - ✓ **≥ VGPR от съвременното лечение.**

Фибрилообразуване = неправилно разгъване/сгъване на протенини сегменти с термодинамична и енергийна нестабилност

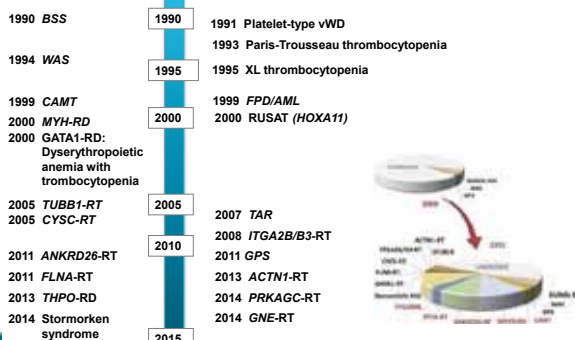


Автотокаталитична реакция тип „нуклеация – полимеризация“ в специфично термодинамично енергийно състояние, осигуряваща прехода от мономерен протеин към високо организирани фибриларни агрегати.

ВРОДЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Валерия Калева

МОЛЕКУЛЯРНО ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ВТ



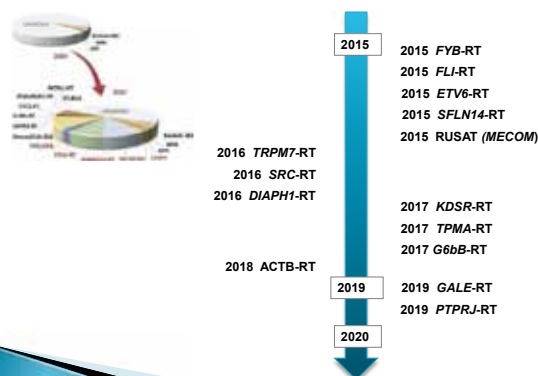
Hematology 2017(1):385-399
Haematologica 2017;102(2):203205

ВРОДЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ВТ)

- ▶ 1948 г. – Синдром на Bernard-Soulier (BSS)
- ▶ 70 години по-късно – 33 различни форми, причинени от молекулни дефекти, засягащи поне 32 гена
- ▶ Основен тласък:
 - широко разпространение на автоматичните анализатори
 - развитие на технологиите в областта на генетиката
- Sanger секвениране и linkage анализ
- Next-generation sequencing – секвениране с висока производителност
 - NGS-таргетираны платформи
 - секвениране на всички екзони (WES) и на целия геном (WGS)

Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494

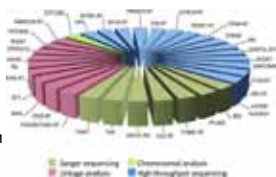
ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ВТ (продължение)



Hematology 2017(1):385-399
Haematologica 2017;102(2):203205

ВРОДЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ (ВТ)

- ▶ 1948 г. – Синдром на Bernard-Soulier (BSS)
- ▶ 70 години по-късно – 33 различни форми, причинени от молекулни дефекти, засягащи поне 32 гена
- ▶ Основен тласък:
 - широко разпространение на автоматичните анализатори
 - развитие на технологиите в областта на генетиката
- Sanger секвениране и linkage анализ
- Next-generation sequencing – секвениране с висока производителност
 - NGS-таргетираны платформи
 - секвениране на всички екзони (WES) и на целия геном (WGS)



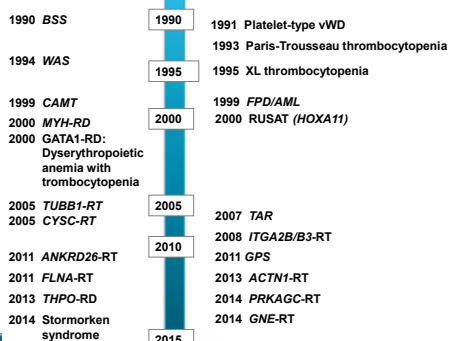
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494

ВТ – ГЕНЕТИЧНИ ПОДХОДИ

- ▶ Честотата на ВТ е много по-голяма от очакваната, възлизайки на най-малко 2:100 000 индивида
- ▶ ВТ е 8–10% от всички вродени нарушения на кръвосъсирване
- ▶ Подобряване на дефиницията за фенотипа на някои ВТ
- ▶ Откриване на гени, чиято функция по-рано е била неизвестна
- ▶ Подобряване на разбиранията за физиологичните механизми на мегакариоцитопоезата и тромбоцитната биогенеза

Hematology 2017(1):385-399

МОЛЕКУЛЯРНО ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ВТ



Hematology 2017(1):385-399
Haematologica 2017;102(2):203205

ВТ – ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

- ▶ Хетерогенна група от редки вродени хеморагични диатези с намален тромбоцитен брой със или без нарушена тромбоцитна функция
- ▶ Мутации в специфични гени, които играят важна роля в мегакариоцитната/тромбоцитна хемопоеза
- ▶ Съществена хетерогенност по отношение на молекулярни/генетични дефекти
- ▶ Засягат хора, които в по-голямата си част не показват спонтанни симптоми на кървене
- ▶ Средната възраст на диагностициране е между 21 и 37 години
- ▶ Трудна диагноза:
 - не се мисли за вродена форма на тромбоцитопения
 - генетичните изследвания не са достъпни до всички центрове и не се реимбурсират от НЗОК
 - в около 50% от случаите не е възможно да се постави диагноза поради неидентифицирани тромбоцитни нарушения

Practical Hemostasis and Thrombosis, Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494
Blood 2004;103:390-398
Hematology 2017(1):385-399

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВТ

Според клиничната характеристика
(използвана до момента)

Според подлежащия молекулярен дефект
(диагностична и прогностична цел)

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВТ

Според клиничната характеристика
(използвана до момента)

Според подлежащия молекулярен дефект
(диагностична и прогностична цел)

- »Тип на унаследяване
- »Наличие на допълнителни вродени дефекти
- »Размер на тромбоцитите

- »Дефекти, асоциирани само с тромбоцитопения
- »Дефекти, асоциирани с клинично значими вродени синдроми
- »Дефекти, асоциирани с риск от развитие на други заболявания в по-късен етап от живота на индивида

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВТ

Според клиничната характеристика
(използвана до момента)

Според подлежащия молекулярен дефект
(диагностична и прогностична цел)

- »Тип на унаследяване
- »Наличие на допълнителни вродени дефекти
- »Размер на тромбоцитите

- »Дефекти, асоциирани само с тромбоцитопения
- »Дефекти, асоциирани с клинично значими вродени синдроми
- »Дефекти, асоциирани с риск от развитие на други заболявания в по-късен етап от живота на индивида

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494

Вродени тромбоцитопении, характеризирани се според вида на подлежащия молекулен дефект: дефекти, асоциирани само с тромбоцитопения

Синдром (OMIM код)	Тип на унаследяване	Ген	Локус	Асоциирани признаци
BSS (231200)	AP	<i>GP1BA, GP1BB, GP9</i>	17p13, 22q11, 3q21	Уредена тромбоцитна функция. Липса на ристонетни-индуцирана тромбоцитна агрегация
GPS (139090)	AD	<i>NBEAL2</i>	3p21	Уредена тромбоцитна функция
ACTN1-RT (615193)	AD	<i>ACTN1</i>	14q24	-
PT-VWD (177820)	AD	<i>GP1BA</i>	17p13	Тромбоцитният брой е нормален при по-вечето пациенти
ITGA2B/ITGB3-RT (187800)	AD	<i>ITGA2B</i>	17q21	Уредена тромбоцитна функция
TUBB1-RT (613112)	AD	<i>TUBB1</i>	20q13	-
CYCS-RT (612004)	AD	<i>CYCS</i>	7p15	-
CF11b-RT (187900)	AD	<i>CF11b</i>	9q34	Уредена тромбоцитна функция
PRKACG-RT (616176)	AP	<i>PRKACG</i>	9q21	Уредена тромбоцитна функция
FTB-RT (na)	AP	<i>FTB</i>	5p13.1	-
SLFN14-RT (na)	AD	<i>SLFN14</i>	17q12	Уредена тромбоцитна функция
FL11-RT (na)	AP	<i>FL11</i>	11p24.3	Уредена тромбоцитна функция
Inherited thrombocytopenia from monoallelic <i>THPO</i> mutation (na, na)	AD	<i>THPO</i>	3q27.1	-
TRPM7-RT	AD	<i>TRPM7</i>	15q21.2	Аберантна дистрибуция на гранули и дезорганизация на микротубули
Tropomyosin 4-RT (na)	AD	<i>TPM4</i>	19p13.1	-

Hematology 2017(1):385-399

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВТ

ТИП НА УНАСЛЕДЯВАНЕ:

»Автозомно доминантно

- MYH9-related Thrombocytopenias (May-Hegglin anomaly, Fechtner syndrome, Epstein syndrome, Sebastian syndrome)
- Mediterranean macrothrombocytopenias
- Velocardiofacial/DiGeorge Syndromes (CATCH22)
- Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancy (FPDMM)
- Autosomal dominant Thrombocytopenia with linkage to Human Chromosome2 (THC2)
- Paris-Trousseau Thrombocytopenia
- Gray Platelet Syndrome (GPS)
- Platelet-type von Willebrand disease (PT-VWD)

»Автозомно рецесивно

- Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia (CAMT)
- Thrombocytopenia with absent radii (TAR)
- Bernard-Soulier Syndrome (BSS)

»Х-свързано рецесивно

- Wiskott-Aldrich Syndrome
- X-linked Thrombocytopenia
- GATA-1 mutations (X-linked macrothrombocytopenia)

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494; Blood 2004;103:390-398

Вродени тромбоцитопении, характеризирани се според вида на подлежащия молекулен дефект: дефекти, асоциирани с клинично значими вродени синдроми

Синдром (OMIM код)	Тип на унаследяване	Ген	Локус	Асоциирани признаци
WAS (301000)	X-свърз.	<i>WAS</i>	Xp11.22	Тежка имунен дефицит. Респираторни инфекции, екзема, риск от аплоидно и лимфоидно злокачествено заболяване
XLT (313900)	X-свърз.		Xp11.22	Лево изразен имунен дефицит, лека екзема, риск от аутоимунно и злокачествено заболяване
Paris-Trousseau thrombocytopenia (TCP) (188025), Jacobson syndrome (JBS, 147791)	AD		11q23.3-24	Носване в растежа, когнитивни и липсни аномалии, аномалии на ССС, ГИТ, ЦНС, бъбреци, уринарен тракт. Уредена бъбречна функция
FLNA-RT (na)	X-свърз.	<i>FLNA</i>	Xq28	Възможна връзка с перивентрикуларна нодуларна хетеротопия
GATA1-RT: X-св. с таласемия (XLTT, 314050). X-св. с дисекритропоет. анемия (XLTDA, 300367)	X-свърз.	<i>GATA1</i>	Xp11	Хемолитична анемия с лабораторни аномалии, характерни за таласемия, спленомегалия и дисекритропоетична анемия
TAR syndrome (274000)	AP	<i>RBM8A</i>	1q21.1	Двустранно липсване радиус с палци, долни крайници, сърдечни, стомашно-чревни и бъбречни аномалии
Stormorken syndrom (STRMK) (613112)	AD	<i>STIM1</i>	11p15	Многостая с тубулни агрегати, вродена миоза, функционална или анатомична аспления, иктозица, анемия, липсва дисморфиязм, дефекти във физ. и когнитивно развитие
York plated syndrome (YPS) (na)	AD	<i>STIM1</i>	11p15	Многостая с електронно-микроскопски тубулни абнормности

Hematology 2017(1):385-399

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВТ

РАЗМЕР НА ТРОМБОЦИТИТЕ:

»MPV < 7 fl (Microthrombocytopenias)

- Wiskott-Aldrich Syndrome
- X-linked Thrombocytopenia

»MPV 7-11 fl (Normal)

- Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancy (FPDMM)
- Autosomal dominant Thrombocytopenia with linkage to Human Chr2 (THC2)
- Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia (CAMT)
- Thrombocytopenia with absent radii (TAR)
- Platelet-type von Willebrand disease (PT-VWD)

»MPV > 11 fl (Large, giant platelets - Macrothrombocytopenias)

- MYH9-related Thrombocytopenias
- Mediterranean macrothrombocytopenias
- Velocardiofacial/DiGeorge Syndromes (CATCH22)
- Paris-Trousseau Thrombocytopenia
- Gray Platelet Syndrome (GPS)
- Bernard-Soulier Syndrome (BSS)
- GATA-1 mutations (X-linked macrothrombocytopenia)

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494; Blood 2004;103:390-398

Вродени тромбоцитопении, характеризирани се според вида на подлежащия молекулен дефект: повишен риск от развитие на допълнителни заболявания / предразполагащи форми

Синдром (OMIM код)	Тип на унаследяване	Ген	Локус	Асоциирани признаци
MYH9-RD (multiple)	AD	<i>MYH9</i>	22q12	Нефрит, сензоневрална глухота, пресенилна катаракта
DIAPH1-RT (na)	AD	<i>DIAPH1</i>	5q31.3	Сензоневрална глухота с възможна лека вълноенция
CAMT (604498)	AP	<i>MPL</i>	1p34.2	Липса на мегакариоцити. Еволюция към костномозъчна аплазия при всички пациенти
Radialunar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia (RUSAT) (605432, 616738) FPD/AML (601399)	AD/AP	<i>HOX11</i>	7p15 или MECOM (3q26.2)	Разнолуларна синостоza, клинодактилия, синдактилия, бедна дисплазия, чувствителна загуба на слуха и прогресия до панцитопения
ANKRD26-RT (THC2, 188000)	AD	<i>ANKRD26</i>	10p12	Около 40% от пациентите развиват ОМЛ или МДС. Уредена тромбоцитна функция
ETV6-RT (na)	AD	<i>ETV6</i>	12p13	Около 25% от пациентите развиват ОЛЛ или други хематологични малигнитети
SRC-RT	AD	<i>SRC</i>	20q11.23	Вроден лицев дисморфиязм, левенила миелофиброза и спленомегалия, тежка остеопороза

Hematology 2017(1):385-399

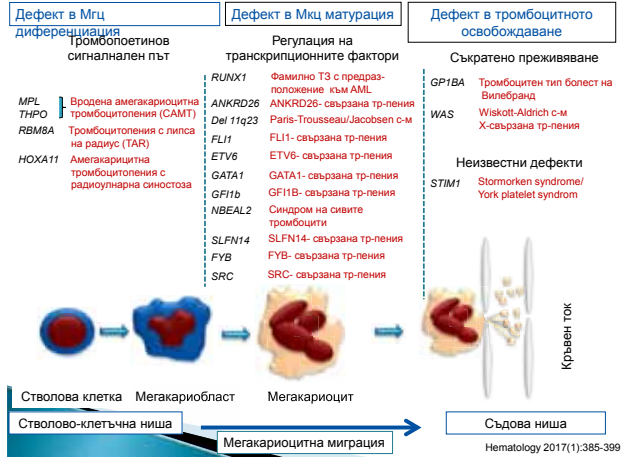
ПАТОГЕНЕЗА

- при мнозинството от ВТ – дефект в една или повече фази от биогенезата на тромбоцита
- при малка част от ВТ – дефект, водещ до намалена клетъчна преживяемост

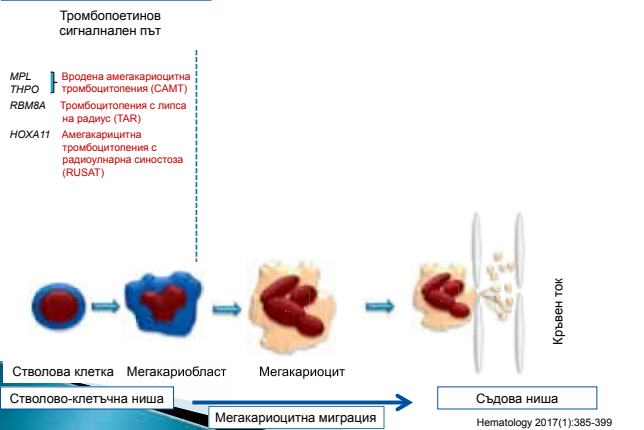
Три патогенетични механизма:

- дефектна диференциация на хематопоетични стволови клетки (ХСК) в мегакариоцити (Мкц)
- дефект в мегакариоцитна матурация
- дефект в тромбоцитното освобождаване

Hematology 2017(1):385-399



Дефект в Мкц диференциация

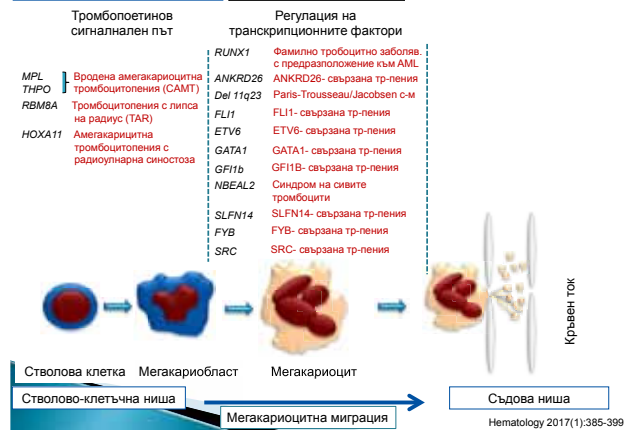


КЛИНИЧНА КАРТИНА

- Основен клиничен симптом – кръвоизливи!
 - пациенти без кръвене
 - кръвоизливи само след хемостатични предизвикателства
 - спонтанни
 - Клиничен спектър
 - тип на кръвене "нарушение на първична хемостаза" – кръвене от кожно-лигавичен тип: петехии, пурпура, екхимози, суфузии, кръвене от ГИТ, менорагии, кръвене в следствие на хирургична намеса или травма
 - тежест на кръвене: в зависимост от тромбоцитния брой и степен на тромбоцитна дисфункция
 - от тежка хеморагична диатеза още в неонаталния период до много леки форми, които остават недиагностицирани до старческа възраст
 - тежестта обикновено остава стабилна през живота при голяма част от пациентите с ВТ
 - фенотип:
 - само с тромбоцитопения със/без тромбоцитни дефекти
 - асоцирани със соматични или функционални абнормности
 - асоцирани с риск от развитие на други заболявания в по-късен етап от живота на индивида
- Hematology 2017(1):385-399

Дефект в Мкц диференциация

Дефект в Мкц матурация



MYH9-related Disease (MYH9-RD)

- Най-разпространената ВТ – над 300 фамилии
- АД унаследяване
- MYH9 мутация (22q11)
- Лека до умерена тромбоцитопения със запазена в голяма степен тромбоцитна функция
- Макротромбоцитопения (MPV > 11 fl)
- Често срещани гигантски тромбоцити в натривка от периферна кръв и Döhle-like инклузионни телца в неутрофилните гранулоцити
- Риск от развитие на нефрит (28%), сензорно-неврална загуба на слуха (60%) и катаракта (16%)
- Обикновено се диагностицира при изследване на асимптоматични индивиди
- Средна възраст на диагностициране – 31 години
- Често се диагностицира като имунна тромбоцитопения (ИТП)

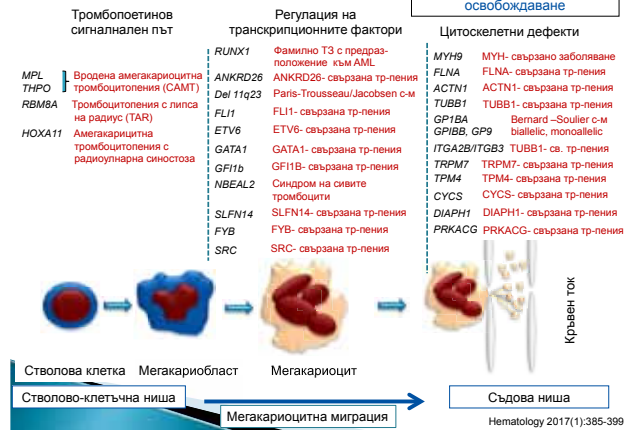


Practical Hemostasis and Thrombosis, Wiley Blackwell 2017:134-159
Blood 2004;103:390-398

Дефект в Мкц диференциация

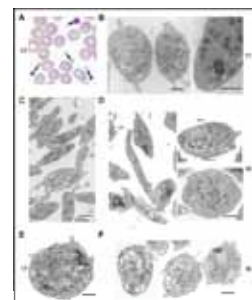
Дефект в Мкц матурация

Дефект в тромбоцитното освобождаване



DIAPH1-RT

- Нов (1999 г.) синдром
- АД унаследяване
- Мутации в DIAPH1(5q31.3)
- Макротромбоцитопения
- Прогресираща сензонеурална глухота в ранно детство
- Възможна левкопения



Hematology 2017(1):385-399

CONGENITAL AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA (CAMT)

- Идентифицирана 1999
- 2% от идентифицираните ВТ (4% от дефинираните форми)
- АР унаследяване
- c-MPL (TPO-R) (1p34)**
- Типично – тежка изолирана тромбоцитопения с нормални размери на тромбоцити при новородени с честа асоциация на сигнификантно кървене
- Маркантна редукция или липса на мегакариоцити в костния мозък с ултимативна прогресия към костномозъчна аплазия в по-късна възраст (средно 3.5 г.), изискваща ТХСК



Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Blood 2004;103:390-398

FPD/AML, ANKRD26-RT и ETV6-RT

- Мутациите на три гени:
 - *RUNX1* (21q22) – фамилно тромбоцитно разстройство със склонност към ОМЛ (FPD/AML)
 - *ANKRD26* (10p12) – свързана с ANKRD26 тромбоцитопения
 - *ETV6* (12p13) – свързана с ETV6 тромбоцитопения
- Различно разпространение, съответно 3%, 18% и 5%
- Споделят няколко клинични особености:
 - изолирана, несиндромна тромбоцитопения, която обикновено е лека до умерена, като някои пациенти имат тромбоцитен брой над долната граница на нормалния диапазон
 - размерът на тромбоцитите е нормален със запазена морфология на кръвните клетки
 - кървене често липсва или е леко, особено при пациенти с ANKRD26-RT или ETV6-RT
 - най-важната особеност – повишен риск от кръвни злокачествени заболявания

Hematology 2017(1);385-399

RADIOULNAR SYNOSTOSIS WITH AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA (RUSAT1 and RUSAT2)


- Мутации в *HOXA11* (7p15) или *MECOM* (3q26.2)
 - RUSAT1 – АД унаследяване при мутация в *HOXA11*
 - RUSAT2 – АР унаследяване при мутация в *MECOM*
- Проксимално сливане на радиус и улна, водещо до ограничена пронация и супинация на предмишницата.
- Допълнителни фенотипни характеристики – клинодактилия, синдактилия, дисплазия на тазобедрената става и сензонеурална загуба на слуха
- Прогресия до панцитопения



Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Blood 2004;103:390-398


FPD/AML, ANKRD26-RT и ETV6-RT

(FPD/AML)




40%
МДС, ОМЛ
(средна възраст 34 г.)

ANKRD26-RT



8%
МДС, ОМЛ
(средна възраст 41 г.)

ETV6-RT



23%
ОЛЛ, ОМЛ, МДС, ММ, ПВ
(всички възрасти, вкл. деца)

Нова категория в 2016-та ревизия на Класификацията на СЗО на миелоидни неоплазии и остри левкемии:
Миелоидни новообразувания с герминативна предиспозиция и предшествачи тромбоцитни нарушения

The 2016 revision to the World Health Organisation classification of myeloid neoplasms an acute leukemias. Blood 2016;127:2391

Hematology 2017(1);385-399

SRC-RT

- АД унаследяване
- Мутации в *SRC* (20q11.23)
- Дисморфични тромбоцити с различен размер и осъдно количество на α-гранули
- Вроден лицев дисморфизъм, спленомегалия, остеопороза
- Миелофиброза в ранен стадий с хиперцелуларен костен мозък и трилинейна дисплазия
- Възможна причина за ювенилна миелофиброза?



Hematology 2017(1);385-399

ВТ – ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Три основни въпроса:

- как да разпознаем, че тромбоцитопенията, която изследваме, е генетична форма
- как да постигнем поставяне на молекулярна диагноза при предполагаема ВТ
- кои са формите, които изискват молекулярна диагноза

Ефективният диагностичен път не може да пренебрегне:

- подробно събрани данни от лична и семейна анамнеза
- внимателен физикален преглед
- оценка на натривка от периферна кръв

Hematology 2017(1);385-399

WISKOTT-ALDRICH SYNDROME и X-LINKED THROMBOCYTOPENIA

- X-свързано унаследяване; *WAS* (Xp11.22)
- Мъжки пол
- Средна до тежка микротромбоцитопения (MPV 3.5-5 fl)
- Екзема, вариабелен по тежест имунен дефицит с повишен риск от автоимунни заболявания и лимфоидни неоплазии
- Обикновено се проявява през първата година от живота с леко кървене и повтарящи се бактериални инфекции
- По-лек алелен вариант на заболяването, който се среща вторично към точковите мутации на *WAS* и се представя с изолирана микротромбоцитопения и екзема, е познат **като X-СВЪРЗАНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**



Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Blood 2004;103:390-398

Тромбоцитопения

Анамнеза

- начало
- кървене
- инфекции
- фамилна анамнеза
- бручи заболявания
- медикаменти

Анамнеза

- Кървене**
 - спонтанно или непосредствено след провокация
 - типично за нарушена първична хемостаза: петехии, епистаксис, кожно-лигавично кървене, менорagia
- Инфекции:**
 - една от най-честите причини за тромбоцитопения: HIV, HCV, influenza, VZV, rubella, EBV, CMV, mycoplasma, mycobacteria, Rickettsiae
 - ваксини (транзиторна тромбоцитопения)
 - Helicobacter pylori* (ИТТ)
 - инфекциозно-асоцииран ХУС (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*)
 - тежки сепсис – ДИК
- Медикаменти:** aspirin, други НПВ, ticlopidine, clopidogrel/dipyridamole, антагонисти на GPIIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid; heparin (ХИТ); медикаменти с растителен произход
- Фамилна анамнеза** – вродена тромбоцитопения
- Системни заболявания:**
 - апластична анемия, миелофиброза, левкемия, лимфоми, метастатична инфилтрация в костен мозък
 - бъбречни и чернодробни заболявания
- Други:**
 - витами В12 и фолатен дефицит
- Посттрансфузионни**
 - 7-14 дни след трансфузия на кръвни продукти
 - трансфузионо-асоциирани инфекции: HIV, HCV, CMV

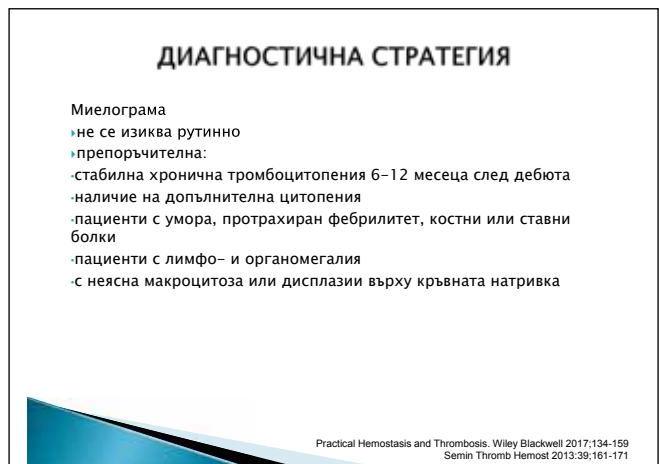
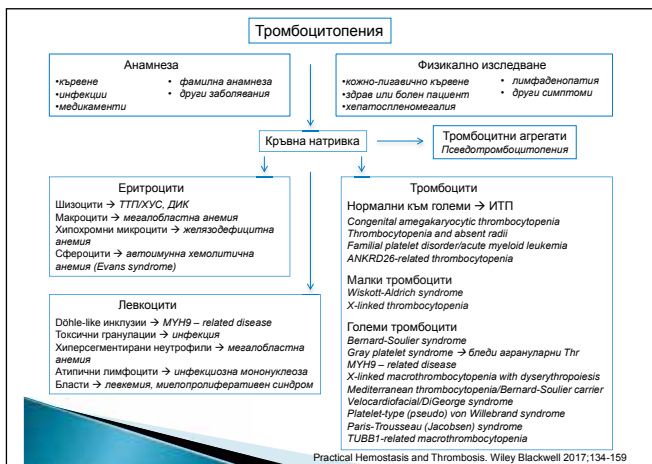
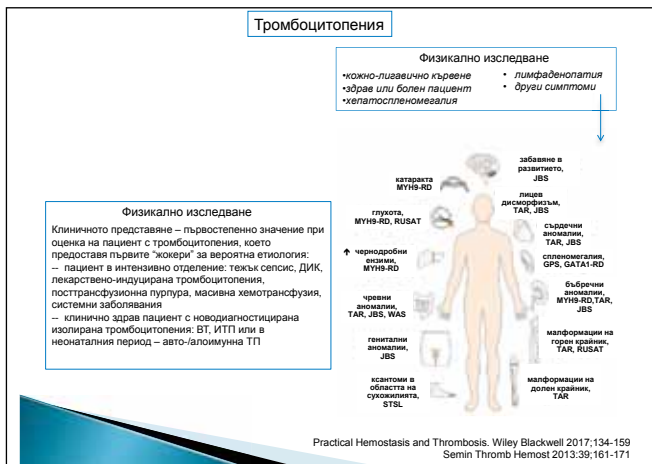
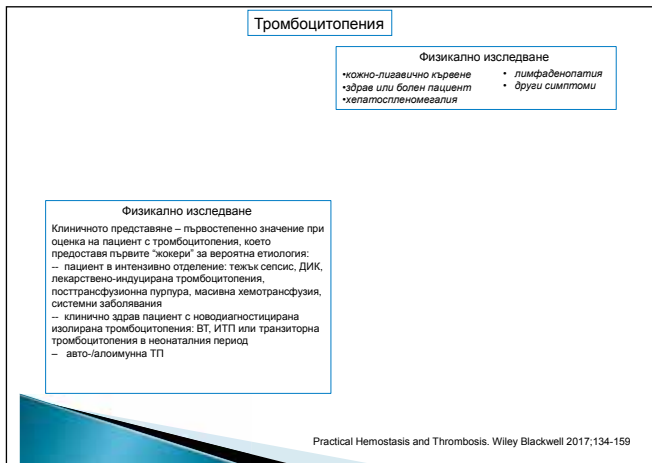
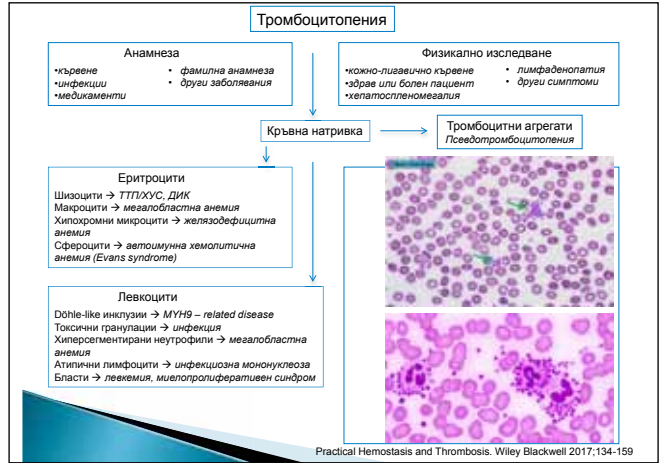
Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159

Анамнеза

Помощни въпроси за разграничаване от имунните/придобити тромбоцитопении

Анамнестични данни за хеморагични прояви	ИТП	Вродени тромбоцитопении
Кога е началото на настоящото кървене/синини/петехии?	скоро	голяма давност
Има ли промяна в общото състояние; прием на медикаменти?	оценка на промяната	без промяна
Имало ли е "прекомерно" кървене след лека травма, по време на менструация, операции, раждане?	не	да
Има ли членове на семейството с повишена склонност към кървене или тромбоцитопения?	не	да
Установявано ли е в миналото нормални стойности на тромбоцити? Кога?	да	не
Какъв е отговорът при провеждано лечение (стероиди, IVIG, спленектомия)?	повишени тромбоцити (около 80%)	променлив / малък ефект
Какъв е отговорът при тромбоцитни трансфузии (ако са провеждани)?	лош / краткотраен	добро увеличаване / нормално преживяване

Blood 2004;103:390-398



ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Новодиагностицирана тромбоцитопения

▶ HIV, HCV, CMV

▶ по преценка: количествено изследване на имуноглобулини, *H. Pylori*, директен антиглобулинов тест, костномозъчна пункция

При персистираща или хронична тромбоцитопения

▶ АНА, анти tiroидни антитела и изследване функцията на щитовидната жлеза, серумни имуноглобулини, антифосфолипидни антитела (вкл. лупус антикоагулант и антикардиолипидни антитела), *H. Pylori*, анти-CMV, EBV, HIV, HCV антитела, костномозъчна пункция

Аутоимунен процес (хемолиза, сфероцити):

▶ директен антиглобулинов тест

ДИК:

▶ фибриноген, D-димери, фибрин-деградационни продукти

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Semin Thromb Hemost 2013;39:161-171
Hematology, ASH 2018;561-567

ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Next-generation sequencing

Позволява:

▶ Едновременен анализ на големи групи от кандидат гени

▶ Бърза идентификация на известни генетични мутации

▶ Метод на избор за идентифициране на подлежащи генетични варианти

Ограничения:

▶ Трудни за интерпретация резултати, но с голямо предизвикателство в посока подобряване на клиничната практика

▶ Изисква се голям опит за предсказване на клиничната значимост на новооткритите мисенс мутации

▶ За потвърждаването на каузалността на новооткрит ген за ВТ е необходимо експресирането на мутантния протеин в клетъчен модел

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Semin Thromb Hemost 2013;39:161-171

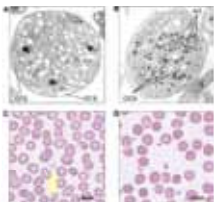
ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Специализирани тромбоцитни функционални тестове за оценка на специфични вродени тромбоцитопении

▶ Тромбоцитна агрегация (*BSS, Platelet-type von Willebrand syndrome*)

▶ Флоуцитометрия с използване на антитела насочени срещу комплекса GPIb/IX/V (*BSS*)

▶ Тромбоцитна електронна микроскопия (*Gray platelet syndrome*)



Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Semin Thromb Hemost 2013;39:161-171

ВТ – ЛЕЧЕНИЕ

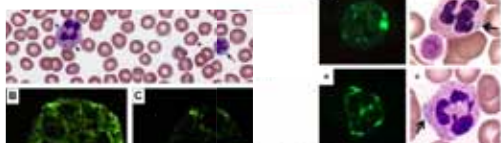
- ▶ Локално – носна тампонада, каутеризация, транексамова киселина
- ▶ Тромбоцитни инфузии
- ▶ Антифибринолитици – неубедителни данни
- ▶ DDAVP
- ▶ rFVIIa
- ▶ Агонисти на тромбоцитни рецептори (МУН9)
 - краткосрочно лечение на кръвоизливи
 - дългосрочно за повишаване на тромбоцитния брой
- ▶ Спленектомия (WAS)
- ▶ Алогенна ТХСК (CAMT, WAS)
- ▶ Генна терапия (WAS)

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:465-494; Blood 2004;103:390-398

ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Специализирани тромбоцитни функционални тестове за оценка на специфични вродени тромбоцитопении

▶ Специализирана имуноцитохимия (*МУН9 – related disease*)



A) периферна кръв (Wright-Giemsa) – гигантски тромбоцит и Döhle-like тяло

Имунофлуоресцентен тест с антитела срещу миозин-9:
B) нормално разпределение на цитоплазмения NMMHC-1A в нормален неутрофил
C) Множество цитоплазмени къстери на NMMHC-1A в неутрофил от пациент с МУН9-RD

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Semin Thromb Hemost 2013;39:161-171

ПОСЛАНИЯ ЗА ВЪЪЩИ

- ▶ Вродени тромбоцитни нарушения са редки заболявания, но събрани заедно представляват значителен дял от всички наследствените нарушения, протичащи с кръвоизливи
- ▶ Вродените нарушения на тромбоцитите са свързани с променливо по тежест кървене – от липсващи и леки до тежки животозастрашаващи кръвоизливи
- ▶ Вродените нарушения на тромбоцитите могат да имат различна тромбоцитна морфология, но ако по-голямата част от тромбоцитите в натривката от периферна кръв са макротромбоцити, вероятността за ВТ е по-голяма
- ▶ Генетичната диагноза трябва да бъде въведена колкото се може по-рано след клиничната оценка и предварителните тестове
- ▶ Генетичното секвениране от ново поколение обещава значително разширяване на фенотипния спектър на вродените тромбоцитопении

47

ДИАГНОСТИЧНА СТРАТЕГИЯ

Генетично изследване

◦ Sanger секвениране и linkage анализ (*времеемки и нископроизводителни*)

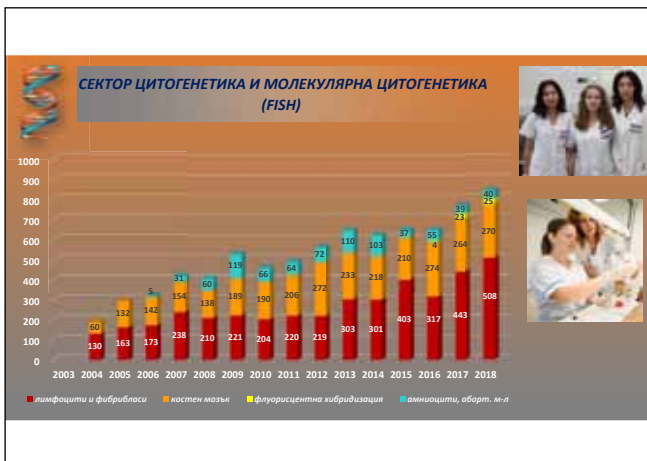
◦ Next-generation sequencing (*секвениране с висока производителност*)

- NGS-таргетиран платформи – едноактов анализ на предварително дефинирани групи гени
- Секвениране на всички екзони и на целия геном (whole exome sequencing (WES))

Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley Blackwell 2017;134-159
Semin Thromb Hemost 2013;39:161-171

МЕДИЦИНСКАТА ГЕНЕТИКА ВЪВ ВАРНА – НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ

Люгмила Ангелова, Трифон Червенков



Поглеждам назад във времето, защото "всичко се познава в сравнението". А какво по-важно сравнение от това с миналото. Лабораторията по медицинска генетика във Варна е създадена на 02 юни 2003 .

18 години
нито малко, нито много, но успешни години!

В началото имаше много желание ентузиазъм и представа за път, посипан с цветя

Оказа се бавен, труден, с препятствия - път към по-добрата консултативна и лабораторна диагностична генетична дейност



"Високо специализирано звено, осъществяващо болнична и доболнична клинично-генетична и лабораторна диагностика на пациенти от региона на северно-източна България" III-то ниво на компетентност в съответствие с медицински стандарт

Население - преброяване 2001
7 932 984

СБАГАЛ "Майчин дом" Варна - амниоцентеза

ГЕНИКА
ИГП
ДНК анализ

УМБАЛ "Св.Марина" Варна
Цитогенетичен анализ

Генетичната (лабораторна) дейност е:

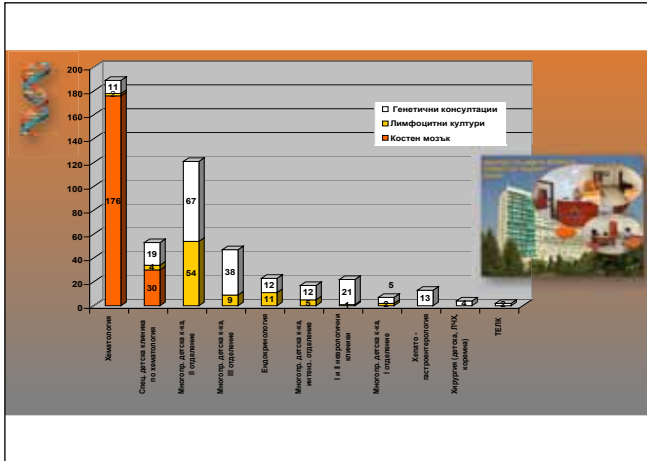
- Високо - специализирана
- Високо - технологична
- Експанзивно развиваща се
- Мулти - клонална

и още...

Нуждае се от:

- Инфраструктура, скъпа апаратура
- Квалифицирани кадри



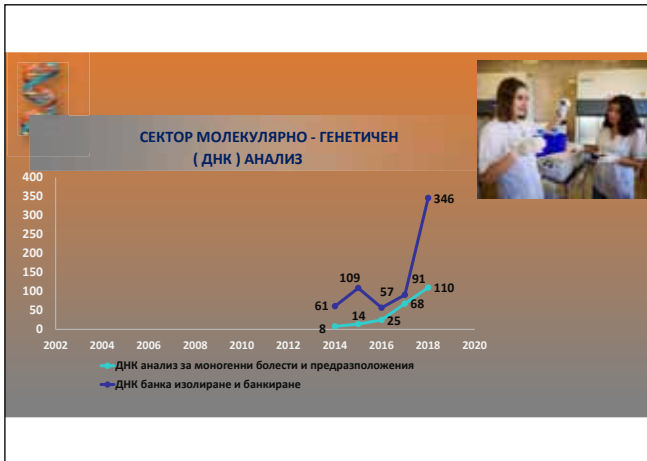


Трансплантация на стволови клетки (3г опит)

Център по транспланционна медицина и клетъчна терапия

- 182 аферези и криопрезервации на стволови клетки от периферна кръв
- индикации
 - онкохематологични заболявания (болест на Ходжкин, не-Ходжкинов лимфом, мултипл миелом, AML)
 - солиден тумор (невробластом)

Година	Трансплантации
2017	17
2018	15
2019	17



Трансплантация на стволови клетки – нашият опит

- 93 пациенти, основно възрастни лица (от 6 до 68 години)
 - 71 автологични трансплантации
 - 22 аллогични трансплантации

Година	Автологични	Алогични
2016	4	0
2017	23	4
2018	20	15
2019	26	3



Трансплантацията на хемопоеитични стволови клетки е:

- конвенционална процедура, въведена вече рутинно в УМБАЛ „Св. Марина“ Варна
- по настоящем тя се използва и все още ще намира място при лечението на неопластични заболявания при отсъствие на по-добри алтернативи

Бъдещето принадлежи на развитието на полето на имуно-онкологията



Докторанти по НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „ГЕНЕТИКА“ в Катедра по Медицинска генетика МУ ВАРНА

Име, фамилия	Научен ръководител	Тема на дисертацията	Статут
Гл.ас. д-р В. Гаданчева	Доц. д-р Л. Ангелова, дм	Нови молекулярни подходи за подобряване диагностиката и генетичното консултиране на семейства с репродуктивни неуздачи	Отчислен 2012
Доц. д-р Тр. Червенков, дб	Проф. д-р Л. Ангелова, дм (Проф. А. Цонева, дм)	Експресион на гена <i>Srsf5</i> /CCDC86 в клетки на имуно и нервна система при пациенти с шизофрения	Защитил 2015 пробив след 45г Защитил 2017
Гл.ас.д-р М. Хачмериян, дб	Проф. д-р Л. Ангелова, дм	Майчин биохимичен скрининг като метод за пренатална генетична профилактика	обучаващ се
биолог М. Цветкова	Проф. д-р Л. Ангелова, дм	Цитогенетични находки при пациенти с репродуктивна недостатъчност	обучаващ се
ас. д-р М Левкова	Проф. д-р Л. Ангелова, дм (Доц. д-р Т. Червенков, дб)	Молекулярно-генетични и имунологични биомаркери при медико-генетичното консултиране на семейства с инфертилитет	обучаващ се
ас. д-р М Стоянова	Проф. д-р Л. Ангелова, дм	Генетично-диагностично проучване при лица в детска възраст с наследствена патология, преминали в кабинета за генетично консултиране	обучаващ се
ас. д-р В. Митева	Проф. д-р Л. Ангелова, дм	Предимствата на генетични биомаркери при някои видове Неходжкинови лимфоми	обучаващ се
ас. д-р Диннар Яхя			предстои

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ - МИНИСТЕРСТВО НА ОБРАЗОВАНИЕТО И НАУКАТА
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И АКРЕДИТАЦИЯ
 Национална агенция за оценяване и акредитация на висшето образование - ЦОИВ
 ЦОИВ София, "Чернишевски" булевард, в. кв. 1017 (11) е-поща: info@oai.org.bg, www.oai.org.bg

№: М-350/19-06/2019

1. Дана програмата е включена в докторска програма „Генетика“ и професионално издържаността е 3.3. Възпитателският екип, от който се състои образованието: 4. Период на изпитвания и професионална акредитация на Медицинския университет „Проф. д-р Парванко Стамков“ - гр. Варна, по отношение на данните № 32 от 2019 г. и последният и до степен 3.

2. Странка на висшето образование и акредитацията: ЦОИВ

3. Странка на висшето образование и акредитацията: ЦОИВ

1. Дана програмата е включена в докторска програма „Молекулярна биология“, и професионално издържаността е 3.3. Възпитателският екип, от който се състои образованието: 4. Период на изпитвания и професионална акредитация на Медицинския университет „Проф. д-р Парванко Стамков“ - гр. Варна, по отношение на данните № 32 от 2019 г. и последният и до степен 3.

2. Странка на висшето образование и акредитацията: ЦОИВ

3. Странка на висшето образование и акредитацията: ЦОИВ

Докторска програма „Медицинска генетика“

Какво искаме да направим, какви са предизвикателствата?

Бързият напредък на молекулярните технологии в медицината ни направи длъжници на пациентите (онкология, педиатрия, АГ, хематология, кардиология) и техните семейства по отношение на приложението на геномиката за:

- определяне и прецизиране на молекулярна диагноза;
- търсене на носителство на рискови гени и прогноза;
- определяне на прицелна терапия и лекарствена резистентност;

Пожелавам

- Запазване на създаденото
- Неуморно следване / въвеждане на генетичните новости в медицината за доброто на пациента и неговото семейство.

L292 and CYP11B mutations and associated ocular phenotypes in the Roma/Gypsy transfer population

Abstract: L292 and CYP11B mutations are associated with ocular phenotypes in the Roma/Gypsy transfer population. The study investigated the prevalence of these mutations and their association with ocular phenotypes in a Roma/Gypsy transfer population. The results showed that L292 and CYP11B mutations are associated with ocular phenotypes in the Roma/Gypsy transfer population. The study also investigated the prevalence of these mutations and their association with ocular phenotypes in a Roma/Gypsy transfer population.

Ние успяхме, защото имаме мечта, посона и смелост!
 Благодаря на колегите от екипа на Лабораторията по Медицинска генетика

Сектор Медико-генетично консултиране
 Проф. д-р Людмила Ангелова, дм
 Д-р Димитрина Константинова
 Д-р Веселина Гаданчева
 Д-р Милена Стоянова
 Д-р Мари Чамериян - Андреева, дб
 Д-р Валентина Митева
 Д-р Мария Левкова
 Д-р Динар Яхя
 Д-р Дорина Шитковска
 Д-р Мартина Николова

Сектор цито- и молекулярна цитогенетика
 Мария Цветкова
 Цанка Русева
 Марияна Маринова
 Силвана Калева

Сектор Биохимичен скрининг
 Янка Генева
 Корнелия Димитрова

Сектор Молекулярно - генетичен анализ
 Светлана Койнова

и тези, с които коллаборираме.

- Клиника по Детски Болести Проф. д-р В. Яткова, Доц. д-р М. Георгиева
- Клиника по хематология Доц. д-р Калева Проф. д-р Герчева, Доц. д-р Мичева
- УМБАЛ „Александровска“ – София Проф. д-р И. Търнев
- Национална генетична лаборатория – София Проф. А. Савов
- ГМДЛ „Геника“ и Геномен център „България“ - София – Проф. А. Тодорова, Доц. д-р В. Георгиева

Научно – изследователска дейност на развитие

- Генетични и имунологични причини за репродуктивна недостатъчност
- Дисморфични синдроми в педиатрична възраст **MLPA**
- Предиктивни генетични биомаркери при миеломна болест
- Генетика на невро - дегенеративни заболявания
- Туморна имунология - лечение чрез приложение на ваксини **NGS**

Университетски Фонд Наука към МУ-Варна

2018 - Проект №18011 „Прочуване на молекулярно-генетични фактори в CFTR гена при мъже с първичен инфертилитет“, конкурсна сесия 2018г.

2018 - Проект №18015 „Молекулярно - генетичен анализ при деца с неизяснени редки генетични болести“, конкурсна сесия 2018г.

БЛАГОДАРИ ЗА ВНИМАНИЕТО

СЕСИЯ 2

GLAXOSMITHKLINE

(спонсорирана научна сесия)

2.1 Пулмонална артериална хипертония – терапевтични възможности

Модератор: Атанас Баталов

- ▶ **Пулмонална хипертония и системна склероза**
М. Генева-Попова
- ▶ **Първична и вторична белодробна хипертония – правилната терапия**
за правилния пациент
С. Калустян

GENESIS PHARMA

(спонсорирана научна сесия)

2.2 Фамилна транстиретинова амилоидоза

- ▶ **Ранна диагностика на фамилната транстиретинова амилоидоза**
И. Търнев
- ▶ **Новостите в лечението на фамилната транстиретинова амилоидна**
полиневропатия
С. Сарафов

ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

Мариела Генева-Попова

Пулмоналната артериална хипертония е рядка болест (orphan disease)

- ПАХ е класифицирана като рядка болест
- Редица регистри дават различни прогнозни оценки за заболеваемостта и болестността от ПАХ
- ♦ Болестност- посочва се 15-50 случая/ милион население
- ♦ Заболеваемост- в рамките на 6 случая/ милион/ година



2. McGoon MD et al. JACC 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D51-59; M. Humbert et al. WJSC. Bordeaux. 15-18 Feb. 2018

Класификация на Пулмонална хипертония Пулмонална артериална хипертония

- Пулмонална хипертония е хемодинамично и патофизиологично състояние
 - Пулмонална артериална хипертония е клинично състояние
- Пулмонална артериална хипертония е група от заболявания характеризирани се с прогресивно увеличаване на белодробно съдово съпротивление, което води до недостатъчност на дясната камера и преждевременна смърт

Пулмонална хипертония

Повишение на средното пулмонално артериално налягане ≥ 25 mmHg в покой установено чрез дясна сърдечна катетеризация

Пулмонална артериална хипертония

Повишение на средното пулмонално артериално налягане в белодралгане ≥ 25 mmHg и Pulmonary capillary wedge pressure (PCW) ≤ 15 mmHg в покой установено чрез дясна сърдечна катетеризация

ESC, European Society of Cardiology; PH, pulmonary hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary arterial pressure; PPH, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization; PWP, pulmonary wedge pressure

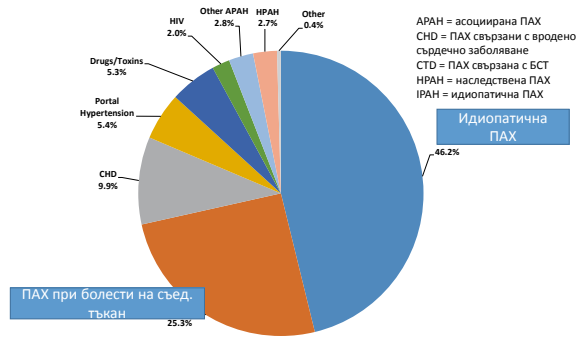
1. Galis N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

СЗО функционална класификация на PAH

Функционален клас на пулмонална хипертония	
Клас I:	Пациенти с PH, но без ограничаване на физическата активност, липса на диспнея, умора, гръдна болка или синкоп при обичайна физическа активност.
Клас II:	Пациенти с PH с прояви на леко ограничаване на физическата активност, липса на симптоми при покой, наличие на умора, гръдна болка или синкоп при обичайна физическа активност.
Клас III:	Пациенти с PH с прояви на значимо ограничаване на физическата активност, липса на симптоми при покой , наличие на умора, гръдна болка или синкоп при по-малка от обичайната физическа активност.
Клас IV:	Пациенти с PH с невъзможност да извършват физическата активност без проява на симптоми, наличие на умора, гръдна болка или синкоп при покой, минимални физически усилия водят до засилване на симптомите; пациентите имат прояви на манифестна ДСН.

Galis N et al. Eur Heart J 2009;30:2493-537.

Регистър REVEAL: Разпределение на ПАХ по субтипове при включване



БСТ* Болест на съединителната тъкан

Адаптирано от Baderch DB et al. Chest. 2010 Feb;137(2):376-87.

Връзка между болест на съединителната тъкан и ПАХ



Процентите в скобите са болестността от ПАХ при пациенти с посоченото състояние

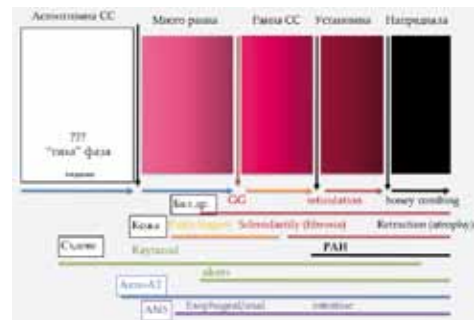
6. McGoon MD et al. Chest 2004;126(1 Suppl):145-148.



Склеродермия


- ПСС е хронично, мултисистемно заболяване на съединителната тъкан, при което е налице микроангиопатия, фиброза на кожата и вътрешните органи и имунни нарушения.
- Терминът склеродермия произхожда от гръцките думи "scleros" и "derma", което означава задебелена, уплътнена кожа.
- ПСС е 2 основни типа в зависимост от степента на кожното засягане: **ПСС с ограничено кожно ангажиране**, при която е налице уплътняване на кожата на лицето, шията и на крайниците дистално от лакътни и коленни стави и **ПСС с дифузно кожно ангажиране**, при която се развива фиброза на кожата на лице, шия, на крайниците дистално и проксимално от лакътни и коленни стави, гърдите, корема и гърба.
- Честота: 8:100 000 души.
- Дебют - 30 и 50 годишна възраст, 3. по-често при жени

Системна склероза



Mateuci Cernic M, Kahlehl B, Wigley F. "Scleroderma is a vascular disease", ABR 2013

Таблица 3. Класификационни критерии на ACR/EULAR (2013) при системна склероза

Критерий	Подкритерий	Score
Уплътнение на кожата (склеродермия) на пръстите на ръцете, простиращо се проксимално от метакарпофалангеалните стави (достатъчен критерий)		9
Уплътнение на кожата на пръстите (взема се в предвид само по-високия score)	Puffy fingers	2
	Склеродактилия на пръстите (дистално от метакарпофалангеалните стави, но проксимално от проксималните интерфалангеални стави)	4
Лезии по върха на пръстите (взема се в предвид само по-високия score)	Дигитални улцерации по върха на пръстите	2
	Токмовидни белези по върха на пръстите	3
Телеангиектазии	-	2
Абнормна капилароскопска картина	-	2
Пулмонална артериална хипертония и/или интерстициална белодробна фиброза	Пулмонална артериална хипертония	2
	Интерстициално белодробно заболяване	2
Синдром на Рейно	-	3
Положителни склеродерма-свързани антинуклеарни антитела (антицентромери, антитопоизомеразни (анти-Scl-70), анти-RNК полимераза III (максималния score е 3))	Антицентромерни (анти-CENT) Ат	3
	Антитопоизомеразни (анти-Scl-70) Ат	3
	Антитела срещу RNК полимераза III	3

**Тези критерии не са приложими при болни, при които кожното уплътнение не е засегнало пръстите, както и при болни със склеродерма-подобни заболявания (нефрогенна склерозиреща фиброза, генерализирана морфя, еозинофилен фасциит, диабетна склеродерма, склеромикседем, порфирия, еритромилалгия, lichen sclerosus, graft-versus-host disease).*
**При болни с общ скор ≥ 9 се поставя диагноза системна склероза.*

Методи за оценка на болестния процес при ПСС

- Клинична оценка
- Лабораторни показатели, биомаркери на възпалителна активност, антитела, генетични маркери
- Инструментални методи за оценка
 - дюрометрия (твърдостта на кожата)
 - пликометрия (дебелина на кожата)
 - ЯМР
 - Optical Coherence Tomography, Confocal laser microscopy, Laser Doppler flowmetry – за послойно изображение на епидермис и дерма и онагледява наличие на колаген в кожата
- Кожна биопсия и капилароскопия



Автоантитела, участващи в патогенетичния процес при системна склероза (J. Varga et al., 2011)

Автоантитела	Таргетни антигени
Анти-ендотелни Ат	Ендотелни клетки
Анти-фибробластни Ат	Мембраната на фибробластите
Анти-колагеназа Ат	Матриксни металопротеинази
Анти-PDGFR (рецептор на тромбоцит-свързания растежен фактор)	Повърхностен клетъчен рецептор на PDGF
Анти-фибрилин-1	Извънклетъчни микрофибрили

Методи за оценка на болестния процес при ПСС

- Конвенционална Ро-графия за оценка на калцификати и белодробни промени
- HRCT на бял дроб
- Нови инструментални техники
 - Високофректвентна двуразмерна ултрасонография (кожа, стави и периставни структури)
 - Ултрасонографски модифициран Роднан скин скор
 - Ултрасонография с контраст
 - Fusion US
 - Еластография
 - Ехография на бял дроб

Имунологични отклонения

- 96% от болните със системна склероза имат положителни антинуклеарни антитела (ANA), изследвани чрез индиректна имунофлуоресценция.
 - Склеродерма-свързаните антинуклеарни антитела могат да се разделят на: склеродерма-специфични и склеродерма-асоциирани антитела.
- Склеродерма-специфични Ат – анти-Scl-70, анти-CENT, анти-RNК полимераза III, анти-U₃RNP, анти-Th/To Ат
- Склеродерма-асоциирани Ат – анти-PM/Scl, анти-Ku, анти-U₁RNP, анти-Ro52, анти-Ro60 Ат



Белодробно засягане при ПСС

- Белодробна фиброза
- Пулмонална артериална хипертония
- Вторична аспирационна пневмония
- Дифузни белодробни калцификати (предимно при CREST)
- Патоморфологични промени - 70% до 100%.
- Клинична изява - 54-79%
- Белодробните промени започват в началото на болестта и остават относително стабилни в нейния ход

Променящ се профил на пациента с ПАХ

- **Възрастта на пациентите** при диагностициране на ПАХ се **увеличава**. Това може да се дължи на :
 - Повишена информираност за болестта и оптимизиран диагностичен процес
- **По-голямата част от пациентите с ПАХ остаряват**, което може да се дължи на:
 - Подобрена преживяемост с появата на ПАХ-специфичните терапии
- По-възрастните пациенти с ПАХ имат **различен фенотип** от този на по-младите пациенти, с повече съпътстващи заболявания и по-лоша преживяемост.

ФИД при болни с ПСС

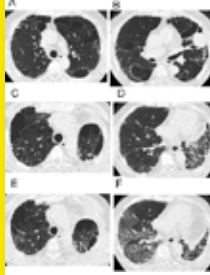


- Най-често - задълбочаващ се рестриктивен вентилаторен дефект (51%), обструктивен тип – при 11%, а т.нар. **болест на малките дихателни пътища** – при 15%.
- Дифузионни нарушения се откриват в над 85% от болните, а изолирано нарушение на белодробния дифузионен капацитет, без наличие на рестриктивен или обструктивен тип вентилаторен ефект – при 40%.

S. Marius M. Hooper and J. Simon R. Gibbs; Eur Respir Rev 2014; 23: 450-457

Белодробна фиброза при ПСС

- Среща при 50-70% от болните със склеродермия (преимуществено при дифузни кожни форми и при пациенти, позитивни за антифофолизомеразни антитела).
- Около 15% от болните с БФ еволюират до тежка рестриктивна пулмопатия.
- През последните 15 години това е една от основните причини за скъсената преживяемост.
- Зависимост към кислородотерапията се достига за период от 2 до 10 години.



Пулмоналната артериална хипертония - хемодинамичната дефиниция се променя с времето

Оригиналната дефиниция на mPAP ≥ 25 mmHg била консервативна cut-off value, която позволявала на лекарите да разграничат тежката PH от другите форми на PH.

Първоначална дефиниция (1973)

- mPAP ≥ 25 mmHg в покой, измерено чрез RHC

Развитие на дефиницията (1998-2013)

- mPAP ≥ 25 mmHg или > 30 mmHg по време на активност
- PAWP ≤ 15 mmHg
- PVR ≥ 3 Wood units

Нова дефиниция (2018)?

- mPAP > 20 mmHg
- PAWP ≤ 15 mmHg
- PVR ≥ 3 Wood units (за всички форми на прекапиларна PH)

Simonneau G et al. Eur Respir J. 2018; [Epub ahead of print]; Hooper MM et al. J Eur Respir J. 2009; 34: 790-791.

При болни с ПСС и белодробна фиброза има висок риск от развитие на ПАХ (35-52%)

- Рискът е особено висок при следните показатели:
- (а) тотален белодробен капацитет, равен или под 70% от предвидената стойност;
- (б) наличие на дифузна интерстициална фиброза или алвеолит, установени чрез компютърна аксиална томография с висока резолюция;
- (в) отношение форсиран експираторен обем/форсиран витален капацитет (ФЕО/ФВК), равно или по-малко от 50%.



ПХ- хемодинамични дефиниции

От събраните данни при здрави индивиди се отчита, че нормалното mPAP в покой е 14,0 ± 3,3 mmHg, затова mPAP > 20 mmHg трябва да се счита, че е над горната граница на нормата в покой.¹



Въздействие на предложеното актуализирано определение!

Новото определение ще даде възможност за по-ранното откриване на Белодробни съдови заболявания, не предполага лечение на пациенти дори с умерено повишаване на mPAP (21-24 mmHg), но подчертава значението на внимателното проследяване в тази популация.

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary artery wedge pressure; PH: pulmonary hypertension; PVD: pulmonary vascular disease; PVR: pulmonary vascular resistance; RHC: right heart catheterization; LAD: left atrial diameter; RHC: right heart catheterization.

Simonneau G et al. Eur Respir J. 2018; [In press]; doi:10.1183/13993003.01913-2018; 2. Hooper MM et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (Suppl 23): S43-S50.

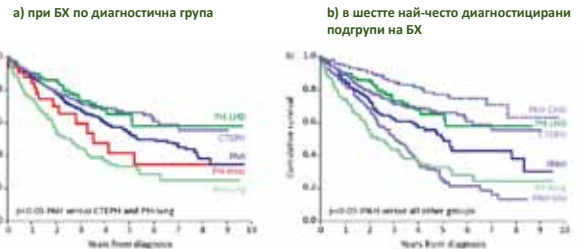
ESC/ERS Guidelines 2015 WSPH 2018 updates

Изолирана ПАХ при болни с ПСС

- Среща се в 11-30% от болните и дебютира сравнително късно в хода на заболяването.
- Изолираната ПАХ представлява различна клинична форма на белодробно ангажиране от интерстициална пулмопатия. При нея липсва БФ или тя е дискретно изявена.
- По-честа е при ограничени кожни форми и съответно е по-рядка при дифузни (обикновено при наличие на U₃RNP антитела).
- В тези случаи тя е бързопрогресираща – средна продължителност на живота 6-12 месеца.
- Средната продължителност на живота след диагностициране на високо белодробно артериално налягане е 2 години (малигнено протичащи случаи)

БАХ продължава да бъде опустошителна болест

Кумулативна преживяемост от датата на диагностициране



PH-LHD, pulmonary hypertension associated with left heart disease; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH-misc, miscellaneous pulmonary hypertension; PH-lung, pulmonary hypertension associated with lung disease; PH-CHD, pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH-SSC, pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis.

Hurdman J et al. Eur Respir J. 2012;39:945-55.

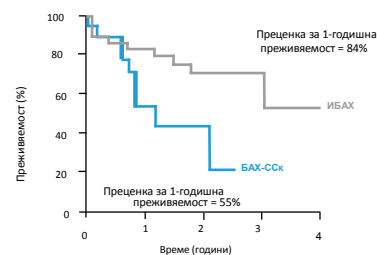
Характеристика на пациентите с първична и вторична ПАХ.

(Forms of pulmonic manifestation for patients with progressive systemic sclerosis Kyril Yablanski¹, Zlatimir Kolarov², Stoyanka Vladeva³)

Показател	Първична ПАХ	Вторична ПАХ
Брой болни (%)	4 (5.8%)	12 (17.4%)
Честота в групата с белодробно засягане (%)	10.8%	32.4%
Дифузна склеродермия	-	7
Ограничена склеродермия	4	5
Средна възраст (год.)	32.2 ± 3.9	54.4 ± 10.5
Средна продължителност на заболяването (год.)	4.2 ± 0.5	10.6 ± 5.6

Първична ПАХ се асоциира с по-млада възраст, по-кратка продължителност на заболяването, ограничено кожно засягане и по-ниска честота. Вторичната ПАХ засяга по-възрастни болни, с по-голяма давност на основното заболяване и с по-чести дифузни кожни форми.

Прогнозата за PAH-CCk е по-лоша, отколкото за други форми на PAH



Kawut et al. Chest (2003)

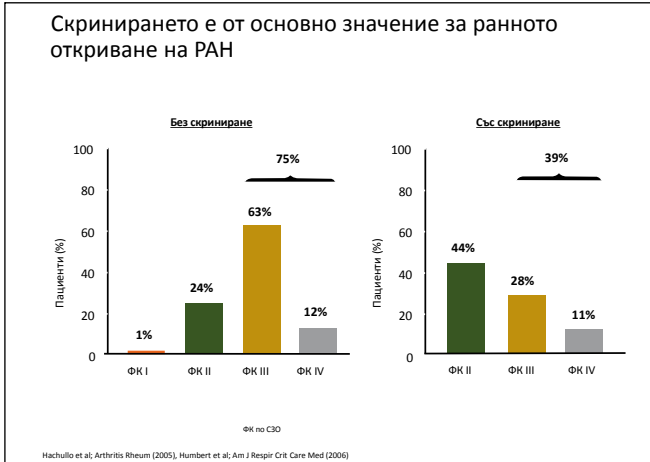


Препоръки на ESC при PAH свързана със БСТ

Лечението трябва да следва същият лечебен алгоритъм, както е предложено за пациенти с идиопатична PAH, но:

Клас	Ниво на доказателств.
1. Ехокардиографско изследване за откриване на PH се препоръчва при симптоматични пациенти със заболявания на склеродермата	I B
2. Ехокардиографски скрининг за откриване на PH се препоръчва при симптоматични пациенти с всички други БСТ	I C
3. ДСК е показана при всички случаи на съмнение за белодробна артериална хипертония, свързана с БСТ, по-специално, ако се обмисля специфична лекарствена терапия.	I C
4. Оралната антикоагулация трябва да се разглежда на индивидуална основа.	Ila C
5. Ехокардиографски скрининг за откриване на PH може да се обмисли при асимптоматични пациенти със заболявания на склеродермата	Ilb C

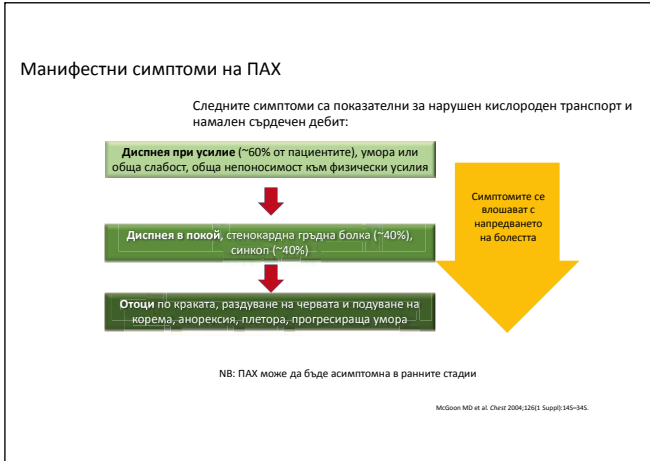
БСТ - болести на съединителния тъкан; ДСК - дясностранна сърдечна катеризация.
 Galis N et al. Eur Heart J 2009;30:2499-517.



Варианти на специфична ПАХ терапия

Лекарствен клас	Примери
Калциеви антагонисти*	amlodipine, diltiazem, nifedipine
Простаноиди	beraprost**, epoprostenol, iloprost, treprostinil,
Ендотелин рецепторни антагонисти	ambrisentan, bosentan, macitentan
Инхибитори на фосфодиестераза тип-5	sildenafil, tadalafil
Разтворим guanylate cyclase-стимулатор	riociguat

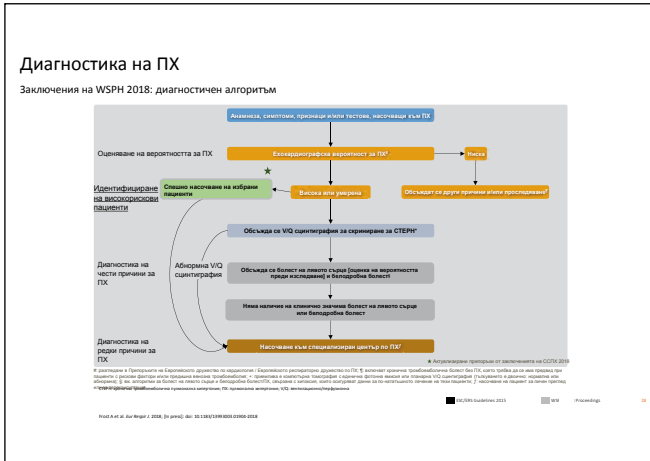
* Само малък брой пациенти ще отговорят на терапията, според резултатите от вазореактивния тест по време на дясна сърдечна катеризация
 ** Beraprost е регистриран само в Япония и Южна Корея
 Galis N et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.



Препоръки за начална терапия според функционалния клас по СЗО

Начална терапия с одобрени за лечение на ПАХ лекарства				
Recommendation	Evidence*	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A or B	Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil	Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenol i.v., Iloprost inhaled, Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil s.c., inhaled†	Epoprostenol i.v.
Ila	C		Iloprost i.v.†, Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, Iloprost inhaled, i.v.†, Macitentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil, Treprostinil s.c., i.v., inhaled*
Ilb	B		Beraprost†	Initial combination therapy
	C		Initial combination therapy	

* Level of evidence is based on the WHO-FC of the majority of the patients in the studies (Approved only: by the FDA (treprostinil inhaled); in New Zealand (Iloprost i.v.); in Japan and S. Korea (Beraprost))
 † Beraprost is not approved in the USA
 ‡ Beraprost is not approved in the USA
 § Beraprost is not approved in the USA
 ¶ Beraprost is not approved in the USA
 ** Beraprost is not approved in the USA
 †† Beraprost is not approved in the USA
 ‡‡ Beraprost is not approved in the USA
 §§ Beraprost is not approved in the USA
 ¶¶ Beraprost is not approved in the USA
 *** Beraprost is not approved in the USA
 **** Beraprost is not approved in the USA
 ***** Beraprost is not approved in the USA
 Galis N et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.



Ambrisentan е ендотелин_A рецепторен антагонист с висок афинитет и висока селективност към ендотелинов рецептор_A спрямо ендотелинов рецептор_B

- Ambrisentan е перорален активен селективен към ендотелинов_A рецептора антагонист от класа на пропановата киселина
- Ambrisentan блокира субтип ендотелин_A рецепторите, локализиращи предимно в съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцитите
- Това предотвратява ендотелин-медираната активация на системи от вторични медиатори, което води до вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулните клетки
- Би могло да се очаква, че селективността на ambrisentan към ET_A рецептора ще запази ET_B рецептор-медираната продукция на вазодилатори- NO и простаглин.

"Ambrisentan е показан за лечение на възрастни пациенти с ПАХ, II и III функционален клас по СЗО за подобряване на физическия капацитет. Показал е ефикасност при iPAH и ПАХ, асоциирана с болест на съединителната тъкан"

ET_A, endothelin A; ET_B, endothelin B
 Valzbrus KMD

Ефикасност на ambrisentan при ПАХ, асоциирана с БСТ



Въпреки по-тежката прогноза на пациентите с ПАХ-БСТ терапията с ambrisentan не показва статистически значима разлика в клиничното влошаване между пациенти с идиопатична ПАХ и ПАХ при болести на съединителната тъкан

Fulido T et al. ATS, May 2009, San Diego, USA. Poster K89.

Ambrisentan има добра поносимост в клинични проучвания с продължителност до 3 години

Най-често срещани нежелани събития, водещи до прекъсване на участие в проучване или смърт (отчетени за период от 2 години)

Нежелано събитие	Пациенти, n (% случаи) (N=383)
Деснокамерна сърдечна недостатъчност	15 (3.9)
Пулмонална хипертония	14 (3.7)
Остра дикателна недостатъчност	4 (1.0)
Сърдечен арест	3 (0.8)
Кардиореспираторен арест	3 (0.8)
Пневмония	3 (0.8)
Диария	2 (0.5)
Влошаване на дистемията	2 (0.5)
Интракраниална хеморагия	2 (0.5)
Повишени чернодробни ензими	2 (0.5)
Хипоксия	2 (0.5)
Полморганна недостатъчност	2 (0.5)
Пирексия	2 (0.5)
Дихателен арест	2 (0.5)
Внезапна смърт	2 (0.5)
Синкоп	2 (0.5)
Повръщане	2 (0.5)

Values are n (%), includes adverse events occurring in at least 2 patients

Adapted from Oudiz RJ et al. JACC 2009;54(21):1971-81

Ефикасност на ambrisentan при ПАХ, асоциирана с БСТ



Въпреки по-тежката прогноза на пациентите с ПАХ-БСТ терапията с ambrisentan не показва статистически значима разлика в дългосрочната преживяемост между пациенти с идиопатична ПАХ и ПАХ при болести на съединителната тъкан

Fulido T et al. ATS, May 2009, San Diego, USA. Poster K89.

Отклонения в чернодробните тестове при дългосрочно (3 години) приложение на ambrisentan

- Нисък риск от развитие на отклонения в аминотрансферазите при лекувани с ambrisentan пациенти с ПАХ в дългосрочно изпитване
- Средногодишната честота на възникване на отклонения в стойностите на аминотрансферазите е 1.6% – близка до честотата при плацебо

Дефиниран общ риск за пациентите с ПАХ, приемащи ambrisentan да развият повишени стойности на серумните аминотрансферази (ALT/AST > 3 x ULN)

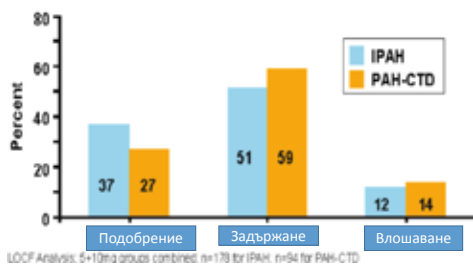
- 1.8% на 1 година (95% CI: 0.8–3.9%)
- 3.9% на 2 година (95% CI: 2.2–6.8%)
- 4.8% на 3 година (95% CI: 2.8–8%)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; LFT, liver function test, ULN, upper limit of normal

Oudiz RJ et al. CHEST 2011; Poster 2622

Ефикасност на ambrisentan при ПАХ, асоциирана с БСТ

Промени във функционалния клас (WHO) според етиологията



LOCF Analysis: 5+13ma (total combined n=173) for IPAH; n=94 for PAH-CTD

Fulido T et al. ATS, May 2009, San Diego, USA. Poster K89.

Заклучение



- Въвличането на белите дробове от ПСС става на относително по-ранен етап от развитието на системен фиброзен процес, при средна продължителност на заболяването 8 ± 4 години.
- Първоначално са налице отклонения само във функционалните белодробни показатели. Белодробната фиброза се развива по два начина: бърз (с дифузно разпространение и неблагоприятна еволюция) и бавен (обичайно с базални промени).
- Колкото по-рано започне фиброзиране, толкова по-агресивно протича болестта. По-често се наблюдава преход от минимални лезии към базална БФ, отколкото базални промени към дифузна БФ.

Резюме

- Ambrisentan значимо подобрява физическия капацитет
- Ambrisentan 2.5 mg * и 5 mg значително забавя времето до клинично влошаване за 12 седмици
- Статистически значимо подобряване във времето до влошаване на клиничното състояние (поддържано до 3 години) се наблюдава при комбинираната 5 mg група в сравнение с комбинираната плацебо група от ARIES-1 и -2 проучвания
- В ARIES-E по-голямата част от пациентите са били без събития на клинично влошаване след 3 години на терапия с ambrisentan.
- При болшинството пациенти на ambrisentan функционалният клас по СЗО е или подобрен, или поддържан в сравнение с изходното ниво за 12 седмици
- Ambrisentan значимо подобрява хемодинамичните параметри за 12 седмици в сравнение с изходното ниво и тези ефекти се поддържат до 24 месеца
- Ambrisentan показва също ефикасност при пациенти с ПАХ асоциирана с БСТ.

* Дозата от 2.5 mg Ambrisentan не е лицензирана

Galis N et al. Circulation 2008;117:3010-9; 13. Oudiz RJ et al. Am Coll Cardiol 2009;54:1972-81.

Заклучение



- Степента на БФ зависи от активността на процеса, а не от възрастта на болните. Дифузната БФ се съпътства от по-тежки нарушения във функционалните белодробни показатели.
- Типът на БФ не винаги предопределя тежестта на вторичната ПАХ. Последната се среща и в случаите с базална фиброза.
- Вероятно съдовите процеси в артериалното русло започват също рано, почти паралелно на фиброзиране и до известна степен независимо от тях. Десностранната сърдечна недостатъчност е сравнително рядка (17%), като при 1/3 от случаите е резултат на първична ПАХ.

Пулмонална хипертония и Системна склероза

- Пулмонална хипертония се развива в почти 100% от болните с ПСС, тя е различно изразена по степен, но ранното скиране на пациентите за нея е жизнено важно
- **Първична ПАХ при ПСС се асоциира с по-млада възраст, по-кратка продължителност на заболяването, ограничено кожно засягане и по-ниска честота.**
- Вторичната ПАХ засяга по-възрастни болни, с по-голяма давност на основното заболяване и с по-чести дифузни кожни форми.

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА БЕЛОДРОБНА ХИПЕРТОНИЯ – ПРАВИЛНАТА ТЕРАПИЯ ЗА ПРАВИЛНИЯ ПАЦИЕНТ

Саркис Калустян



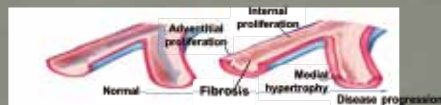
“**Хемодинамично и патофизиологично състояние** дефинирано като повишение на средното налягане в белодробната артерия (mPAP) > 25 mmHg в покой, оценено посредством **дясна сърдечна катетеризация**. Пулмонална хипертония може да бъде установена при множество клинични състояния”

Galis N et al. Eur Heart J 2009; 30:2493–537.

Патогенезата на БАХ

Няма ясно установена етиология

- Ендотелна дисфункция в ранния стадий
- Прогресия към обструкция на белодробното съдово русло вследствие на



- Намалена продукция на вазодилатори
- Повишена продукция на вазоконстриктори
- Ендотелна и ГМ пролиферация
- Ремоделиране на пулмоналното съдово дърво и повишено съдово съпротивление

RV anatomy: Normal versus PAH

Normal

PAH



ПХ- хемодинамични дефиниции

Данните, събрани при здрави индивиди, показват, че нормалното mPAP в покой е 14.0 ± 3.3 mmHg, следователно установява се границата, че mPAP > 20 mmHg е над ULN-товата граница на нормалното спокойствие

Препоръка на ESC/ERS 2015 за ПХ*	Дефиниция	Заключение на ССПХ 2018*
mPAP ≥ 25 mmHg	ПХ	mPAP of > 20 mmHg
PAWP ≤ 15 mmHg и PVR > 3 WU	Прекапиларна ПХ	PAWP ≤ 15 mmHg и PVR ≥ 3 WU

Въздействие на предложената актуализирана дефиниция*

Новата дефиниция ще позволи по-ранното откриване на ПХС, не предполага лечението на пациент с умерено увеличаване на mPAP (21-24 mmHg), но подчертава значението на внимателното мониториране на тази популация

mPAP: средно артериално белодробно налягане; PVR: белодробно съдово съпротивление; PAWP: белодробно артериално налягане; WU: белодробно съдово съпротивление; ULN: горна граница на нормалност; WU: белодробно съдово съпротивление; ESC: Европейско общество по кардиология; ERS: Европейско общество по респираторна медицина; ISHLT: Международно общество по трансплантация на сърце и дробни органи; ESC/ERS Guidelines 2015; ESC/ERS Guidelines 2018; ESC/ERS Guidelines 2018

ExoKT / 4 кухнените среза / показва дилатирани десни кухини

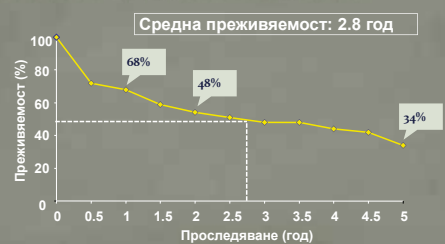
Normal

PAH



Дилатация на десните кухини
Компресия на левите кухини

БАХ е синдром, предизвикан от прогресивно повишаване на белодробното съдово съпротивление (БСС), което води до недостатъчен налягане на ПХ и респираторна смъртност

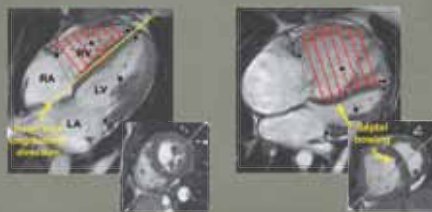


D'Alonzo GE et al. Ann Intern Med 1991; 115:342–3.

Cardiac MRI: Four-chamber and short-axis in a healthy subject and a patient with severe PAH

Control

Severe PAH



Kind T, et al. J Cardiovasc Magn Reson 2010; 12:35

Клинична класификация на ПХ

1. Белодробна веноулузна болест (ВУОБ) и/или белодробна капиларна хемангиоматоза (РСН)

- Белодробна артериална хипертензия (БАХ)
- Идиопатична БАХ (ИРАН)
- наследствена БАХ
- Наркотици и токсин-индуцираната
- Асоциирана БАХ (АВАН)
- Заболявания на съединителната тъкан
- HIV - инфекция
- Портална хипертензия
- Вродени сърдечни заболявания
- Синдром на Хил
- Хронична хемолитична анемия
- Константна РН на новороденото

2. РН дължа се на явна болест на сърцето

3. РН поради белодробни заболявания и/или хронична

- ХОББ
- Интерстициална белодробна болест

4. Хронична тромбоемболична белодробна хипертензия (СТЕРН)

5. РН с нивиси многофакторни механизми

- Саркоидоза

Adapted from Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2015; 54:S43-54.

Описание на терапевтичния алгоритъм

Заклучения на ССПХ 2018: терапевтичен алгоритъм

Терапевтично-напреден пациент → Вазореактивен → Терапия с ССФБ → Остатъчна роля за начална монотерапия? → Терапевтично-напреден пациент → Оптимална медикаментозна терапия и включване в списъка за белодробна трансплантация

БАХ, потвърдена от специализирани център → Остър вазореактивен тест (само IPRA/EPRA/EPRA) → Невазореактивен → Начална перорална комбинирана терапия → След 3-6 месеца на лечение → Ниски или умерени рисци → Тройна последователна комбинирана терапия → След 3-6 месеца на лечение → Умерени или високи рисци → Умерени или високи рисци

Общи мерки? → Палдираща терапия? → Високи рисци → Начална комбинирана терапия (включваща и РСН) → Обсърда се насочване на белодробна трансплантация

gsk logo

РН е прогресивно заболяване

Pre-symptomatic (FC I) → Symptomatic/decompensating (FC II-III) → Declining/decompensating (FC IV)

Cardiac output: Starts high, then declines below the 'Symptom threshold'.

PAP/PVR: Starts low, then increases significantly, leading to 'RV dysfunction'.

Domenighetti G. Swiss Med Wkly 2007; 137:331-6.

Клиничен случай

- Жена на 72г
- Постъпва по повод на рефрактерна СН на фона на високи дози диуретици
- ПЗ-ЗД, АХ; Перманентно ПМ; ХВН
- ЕХОКГ - Фи-67%, Митрална регургитация I ст;
- ТР-III ст, СНБА около 85-90 mmHg, TAPSE-13; ДК-45
- ЕКГ-ритъм от ПЕКС
- Ро пулмо-плеврален излив в дясно/малък/
- Изключено белодробно заболяване

Диагностика на ПХ

Заклучения на ССПХ 2018: диагностичен алгоритъм

Анамнез, симптоми, физикални изследвания, изследвания на ПХ → Оценяване на вероятността за ПХ → Блокатори на рецептори за ангиотензин и ТАР → Идентифициране на вискозозни пациенти → Специални изследвания на алтернативни заболявания → Високи или умерени → Обсърда се други причини за повишен натиск → Диагностична на редица причини за ПХ → Аномална VQ скителграфия → Обсърда се болест на белодробни съдове (включваща валиди изследвания) и белодробна болест? → Няма изключение на белодробна болест на белодробни съдове или белодробна болест? → Диагностична на редица причини за ПХ → Насочване към специализирани център за ПХ?

gsk logo

СКАГ + ДСК

Високо ТДНЛК-30 mmHg

Високостепенна БХ

АП 97/48/67

ТДНЛК 30-35

ДП-35 мм

БСС-800

Специфична терапия?

Вазодилататорен тест?

Оценка на риска при пулмонална артериална хипертензия

Препоръки на ESC/ERS 2015 за ПХ / Заклучения на ССПХ 2018

Детерминанти на прогноза (изчислена едногодична смъртност)	Нисък риск <5%	Умерен риск 5-10%	Висок риск >10%
A Класиране по отношение на дясно сърдечна недостатъчност	Няма	Няма	Има
B Прогресиране на симптоматиката	Не	Бавно	Бързо
C Сивост	Не	Единичен сивост	Повторни сивост
D Функционален клас по CCO	I, II	III	IV
E BMDV	>40 m	165-440 m	<165 m
F Кардиопулмонален тест с изтощаване	Максимална VO ₂ >15 ml/min/kg (80% през.) VEVCO ₂ максимално <36	Максимална VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% през.) VEVCO ₂ максимално 36-44.9	Максимална VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% през.) VEVCO ₂ максимално >45
G NT проBNP, плазматична нива	BNP <60 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 60-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
H Оброчна диагностика (екокардиография, CMR)	РАЛ, средна <10 mm Няма периферен излив	РАЛ, средна 10-20 mm Няма или има минимален периферен излив	РАЛ, средна >20 mm Периферен излив
I Трансминаза	BNP <11 mmHg CI >2.5 l/min/m ² BNP <20%	BNP >14 mmHg CI 2.0-2.4 l/min/m ² BNP 20-40%	BNP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² BNP >40%

gsk logo

Основни причини за белодробна венозна хипертензия

- Heart failure
 - Systolic dysfunction
 - Diastolic dysfunction, including restrictive cardiomyopathy
- Mitral valve disease
 - Mitral stenosis
 - Mitral regurgitation
- Aortic valve disease
 - Aortic stenosis
 - Aortic regurgitation

Изводи

- Броя на пациентите със СН непрекъснато нараства
- Оценката на PAP е важна за стратификацията на риска и ФК на пациента
- Най-честият случай на ПХ при възрастен пациент е свързан с диастолна дисфункция

ХТБХ прогноза:

-20 % 1-годишна преживяемост при средно налягане в АП > 50 mmHg

-6,8 години средна преживяемост след поставяне на диагнозата

Clinical Classification of Pulmonary Hypertension and Implications for Survival, Hurdman et al.

ПХ поради левостранно сърдечно заболяване

WSPH 2018 Заключение

Силно се препоръчва да не се прилагат терапии на ПАХ в група 2 на ПХ, тъй като няма многоцентрично клиничично, което да предлага, че приложението на специфични за PAH лекарства, е от полза при PH-LHD

Сигнал за безопасност

- Приложението на силденафил при ПХ пост-VHD интервенцията е свързано с повишен риск от клиничичко влошаване и смърт
- Приложението на macitentan при СрСН поради сърдечна недостатъчност е свързано с повишен риск от задържане на течности

Вазодилативен тест не се препоръчва при пациенти с PH-LHD, извън контекста за оценка по повод сърдечна трансплантация

След проучването MELODY-1 бяха предложени нови стандарти за изследване ролята на терапиите, събрани при PAH, в контекста на група 2 PH. Първо трябва да се извърши проучване за доказателство на концепцията, като се вземат крайни точки за безопасност и поносимост, хемодинамични или/и CRPТ ефикасност

©2018 Cambridge and its affiliates. PH: CRPТ, cardiopulmonary exercise testing; LHD: left heart disease; PH: pulmonary arterial hypertension; PH: pulmonary hypertension; VHD: valvular heart disease
Wojcicka et al. Eur Respir J 2018; [in press] doi: 10.1183/13993003.01801-2018

- ХТБХ е единствената практически лечима форма на ПАХ
- Белодробната тромбendarтеректомия остава златен стандарт в лечението на ХТБХ
- При подходящи пациенти е възможно постигане на пълно нормализиране на хемодинамиката
- Определящ за изхода от операцията е както добрият подбор на пациентите, така и опитът на хирургичния център
- През 2011 първите двама български пациенти с ХТБХ бяха оперирани във Виена

СТЕРН /група 4/

- ХТБХ е една от етиологичните форми на белодробна хипертония
- Развива се като усложнение след до 4% от случаите на епизод на остър БТЕ
- При близо 2/3 от пациентите с ХТБХ липсва анамнеза за преживян БТЕ
- 2 клинични сценария
- месеци или години след острия инцидент се развива прогресиращ задух, лесна умора, хемоптове, белези на десностранна сърдечна недостатъчност (шиен венозен застои, хепатомегалия, асцит, периферни отоци), синкопи
- прогресиращ задух и лесна уморямост, белези на десностранна декомпенсация при липса на анамнеза за БТЕ

Терапевтичен алгоритъм -СТЕРН

Патогенеза на ХТБХ – емболична хипотеза

Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. M.Humbert et al. Eur Respir Rev March 1, 2010 vol. 19 no. 35 59-65

Пациент 1:

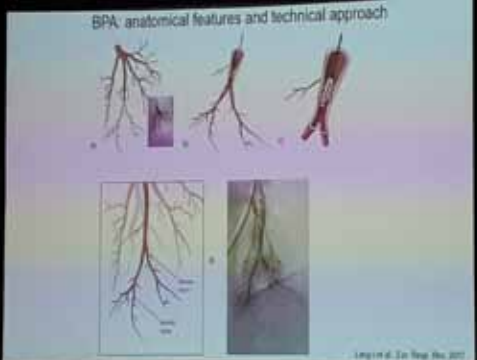
- 38-годишен мъж с прогресиращи оплаквания от задух и лесна умора, започнали през 2005 година
- Ехографски установено повишено налягане в АП
- От проведената скитинг дефекти двустранно
- ДСК - налягания в артерен индекс 2.6 l/min/m², бел dyn/s/cm-5 (169 dyn/s/cm-5)
- Находката от пулмоанти тромбемболична белодр дяловите магистрални С на сегментни и субсегме
- NT-proBNP – 854,7 pg/ml
- 6-минутен тест с ходене

Скарлатина при формираща се АКТ в Бяло




- Пациентът е екутубиран на втория ден след операцията
- На 10-тия следоперативен ден е изписан
- Контролна ДСК 3 месеца след операцията - налягане в артерия пулмоналис 54/12/31 mmHg, минутен обем 6.4 l/min, БСС 179 dyn/cm²

BPA anatomical features and technical approach




Pathophysiology



Успешна ВРА с дилатация на два сегмента, ляво-9 сегмент с БСМОН 2.20 и 2.75 cm, ляво-6 сегмент с БСМОН 2.75 cm и 1.70

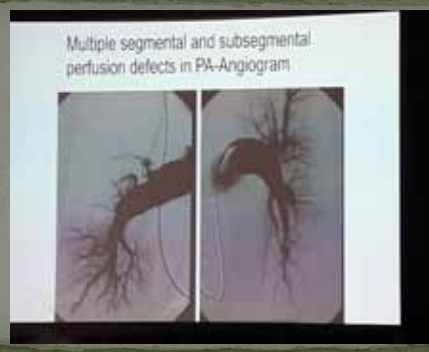
	Преди	След
ДП	10/8/9	3/2/3
УО	27мл/м ²	
АП	69/25/36	50/36/25
БСС	890 dyn/index 1444dyn/m ²	792/1285
ПК	9/10/9	9/10/9
МО	3.95 л/мин 2.43л/мин/м ²	
Sat Ao2	96 % с O ₂	94% с O ₂

MR-Angio (56 J., m., NYHA IV)



preop postop

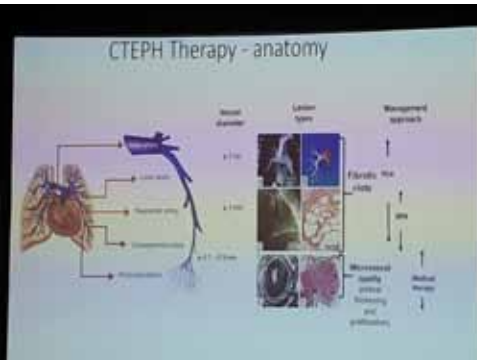
Multiple segmental and subsegmental perfusion defects in PA-Angiogram



Пациент 2

- Мъж на 72г преживял БТЕ през м.03.2018г, започната терапия с аписабан
- През м.12.2018г контролна ДСК+ пулмоангио поради персистиране на оплакванията/изкачва до 8 стъпала/-оклузии на горно лобарни артерии в дясно, мембрани и стенози на сегментни клонове, в ляво мембрани на клона на АП към 9-ти сегмент, оклузия на 8 сегмент, оклузия на АП
- През м.01.2019г направена РТА на АП

CTEPH Therapy - anatomy

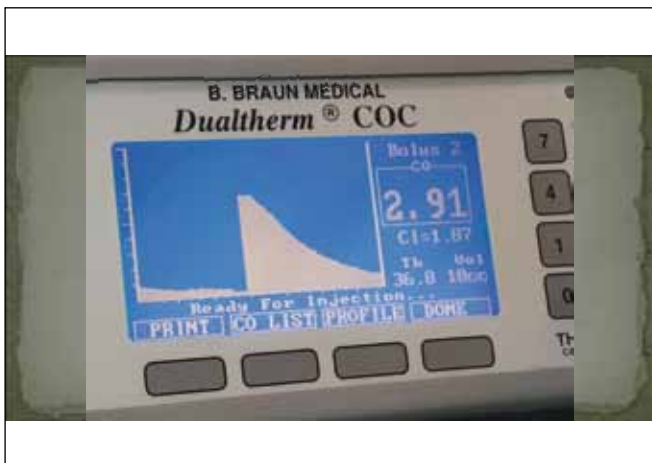


Изводи

Неподходящи кандидати за ТЕА са пациентите със:

- значимо засягане на малките съдове
- тежки обструктивни и рестриктивни заболявания на белия дроб,
- бъбречна недостатъчност
- чернодробна недостатъчност
- неоплазми

От 10 до 50 % от пациентите с ХТБХ са иноперабилни



Група БАХ – Клиничен случай

- Пациентка на 50г със SSc постъпила в клиниката по повод симптоми на СН II-III фк от началото на 2018г
- 6 MWT – 432 метра
- СТ ангиография- изключва БТЕ
- СКАГ- коронарни артерии без сигнификантни стенози
- ФИД – в норма
- След консултация с пулмолог изключено белодробно заболяване
- BNP-137 ;

ДСК- PVR-1972 dyn-s/cm⁵; CO-2.14 l/min
Негативен вазодилаторен тест

40: 20 March 20

ЕХОКГ

- ФИ-63%
- Умерена ТР – 2 ст
- БХ- 80 mmHg
- TAPSE-16
- ДП-24плоч
- Без перик.излив
- 2015г- нормална ЕХОКГ
- ТР-0-1 ст

Прогресия от 2015 до 2018г

50г жена – нолунитатност спривана БАХ
 2015 ESC/ERS guidelines:
 Актуализиране на оценката на риска

Transcatheter aortic valve replacement (TAVI)	Low risk (L1)	Intermediate risk (L2)	High risk (L3)
Overall degree of aortic valve disease	Mild	Moderate	Severe
Presence of aortic regurgitation	None	Mild	Moderate to severe
Presence of mitral regurgitation	None	Mild	Moderate to severe
Left ventricular size	Normal	Mildly enlarged	Enlarged
Left ventricular ejection fraction	Normal	Mildly reduced	Reduced
Left atrial size	Normal	Mildly enlarged	Enlarged
Presence of pulmonary hypertension	None	Mild	Severe
Presence of coronary artery disease	None	Mild	Severe
Presence of chronic kidney disease	None	Mild	Severe
Presence of chronic liver disease	None	Mild	Severe
Presence of prior radiation therapy to the chest	None	Mild	Severe
Presence of prior thoracic surgery	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic surgery	None	Mild	Severe
Presence of prior valvular surgery	None	Mild	Severe
Presence of prior cardiac catheterization	None	Mild	Severe
Presence of prior pericardial surgery	None	Mild	Severe
Presence of prior thoracic endovascular aortic repair	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic dissection	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic aneurysm	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic coarctation	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic dissection	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic aneurysm	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic coarctation	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic dissection	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic aneurysm	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior aortic regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior mitral stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid regurgitation	None	Mild	Severe
Presence of prior tricuspid stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary stenosis	None	Mild	Severe
Presence of prior pulmonary regurgitation	None	Mild </tr	

Gallé N, et al. Eur Respir J 2015, 46:303-75.
 Gallé N, et al. Eur Heart J 2016, 37:67-119.

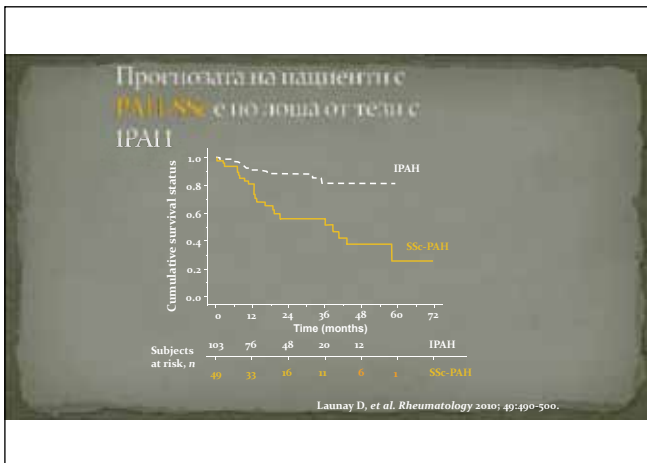
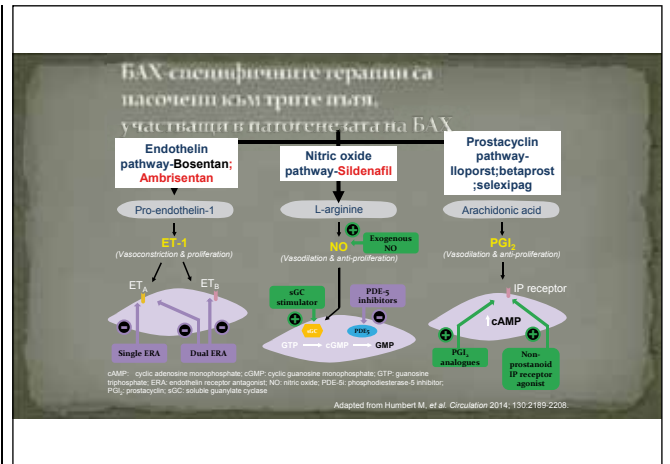
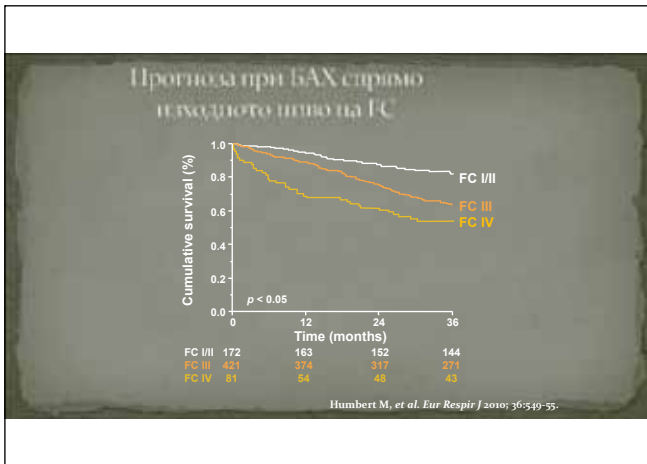
Провеждането на ДСК е основен /Златен стандарт/ на диагностиката и поведението при пациент с БАХ

- Потвърждава диагнозата – PAH vs left heart disease vs липса на PH
- Определя тежестта – CO, БСС, налягания, оксиметрия
- Тест за вазореактивност
- Мониторират ефекта на провежданата терапия
- Пулмоангиография

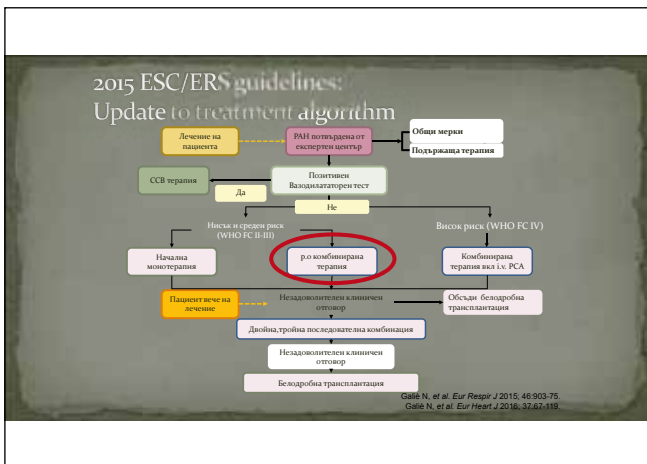
Standard approaches for catheterisation

Клинично стабилен ≠ Нисък Риск

Терапевтичен алгоритъм



- ### Заклучение:
- БАХ е прогресивно заболяване с лоша прогноза
 - Специфичната терапия подобрява дългосрочната прогноза
 - Препоръките на ESC / ERS препоръчват целенасочен подход към терапията
 - Намалването на FC/FC II/, трябва да бъде основна цел на лечението
 - Ранното откриване и лечение на БАХ може да доведе до подобрени дългосрочни резултати



Благодаря за вниманието

Bulgaria - Glu89Gln

Полиневропатията е преобладаващ начален признак при голяма част от пациентите. По-рядко перифернонервните симптоми могат да се съчетават със сърдечни и стомашно-чревни симптоми още в началото на заболяването, което разширява диференциалната диагноза. В последните години откриваме и случаи със сърдечно начало.

- * Пациентите с Glu89Gln развиват по-ранна и по-тежка рестриктивна кардиомиопатия, отколкото пациентите с Val30Met.
- * Поради широко вариабилния клиничен фенотип, генетичният скрининг е важен за ранната детекция на рисковите членове на засегнатите семейства.

Gly47Glu

- * Две ромски фамилии в три поколения са идентифицирани в Северо-Източна България – Русенска и Великотърновска области. Ние изследвахме 3 засегнати пациенти и събрахме информация за други 10 пациенти, които са починали.
- * Средната възраст на началото е 33.6 г. (30 г. – 38 г.) в последното поколение. При мъжете възрастта на началото е по-ранна (30-32 г.), отколкото при жените (37-38 г.). Един от пациентите от последното поколение е починал на 33 г. В първото и второто поколения заболяването е започвало по-късно (средна възраст на начало – 40 г.) и трима пациенти са починали на 46 г. Налице е феномен на антиципация в тези семейства.

Ендемичната област за Glu89Gln

Юго-Западна България на граница с Република Северна Македония – над 30 населени места в Благоевградска и Кюстендилска области.



Gly47Glu

- * Водещите симптоми са болки в ходилата, гадене, повръщане, загуба на тегло до 50 кг., диария. Клиничният ход на заболяването е бързо прогресиращ.
- * Клиничният фенотип включва ранни и тежки гастроинтестинални прояви (тежко повръщане, алтерниращи констипация и диария), загуба на тегло, дистална мускулна слабост и хипотрофия в четирите крайници, сужожилна арефлексия, намален вибрационен усет, ранна импотентност, тежка ортостатична хипотония, рестриктивна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, микроалбуминурия.

Val30Met

- * 11 фамилии с 25 носители на тази мутация.
- * Най-много пациенти произхождат от Смолянска област.
- * Клиничният фенотип е с късно начало в не-ендемична област. Средната възраст на началото е 63.8 г. (55.4 г. – 76 г.). Всички пациенти имат аксонална полиневропатия, асоциирана с лявокамерна хипертрофия и задебеляване на лявото предсърдие. Повечето от тях имат алтернираща констипация и диария, ортостатична хипотония, еректилна дисфункция и ортостатична хипотония.

Ser52Pro

- * Една засегната пациентка от Велико Търновска област е изследвана. Пациентката е имала майка със същото заболяване, починала на 63 г.
- * Средната възраст на началото при пациентката бе 44.2 г. Тя почина на 53 г.
- * Клиничният фенотип включва аксонална сензо-моторна и автономна полиневропатия, диария, загуба на тегло, тежка ортостатична хипотония, рестриктивна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, албуминурия, бъбречна недостатъчност, вторична анемия.

Ser77Phe

- * 11 фамилии с 26 носители на тази мутация.
- * Всички фамилии с тази мутация произхождат от с. Вакарел, намиращо се на 25 км.
- * Клиничният фенотип е на АТТР амилоидоза с късно начало. Средната възраст на заболяването е 57.2 г. (52.3 г. – 61.8 г.). Всички пациенти имат аксонална сензо-моторна полиневропатия, асоциирана с рестриктивна кардиомиопатия. Също значителна част от пациентите имат и гастроинтестинални и автономни нарушения.

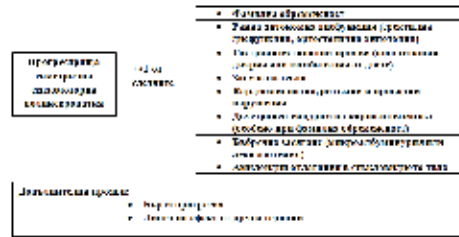
Топографско разпределение



Важността на ранната диагноза за качеството на живот на пациента.

- * Пътят до точната диагноза често е дълъг.
- * Пациентите често споделят техните фрустрации, свързани с многобройни безрезултатни посещения при лекари и хоспитализации.
- * Фрустрация, свързана с множество различни погрешни диагнози.
- * Фрустрация от прогресията на заболяването.
- * Фрустрация от липса на отговор от провежданите терапии.
- * Заболяването бързо влошава здравословното състояние, влошава качеството на живот и отнема способността за независимото функциониране на пациента.

Диагноза



Ранната диагноза е критично важна за ефективността на лечението и качеството на живот.

- * Пациенти с АТП амилоидоза се нуждаят от ранна диагноза за да се повиши възможността за ранно започване на подходящо лечение.
- * Как да подобрим пътя до диагнозата?
- * Как да осигурим по-добро качество на живот?

Оценка на стадия на херeditарната ТПА (Coutinho P. и сътр.,1980)

- * I Походката не е нарушена, леки сетивни, моторни или автономни нарушения в долните крайници
- * II Самостоятелната походка е възможна само с помощно средство, умерено тежко засягане на долни, горни крайници и трункус
- * III Самостоятелна походка- невъможна, пациентът използва инвалидна количка или е на легло

Както при всички редки заболявания, знанията са най-важни за поставянето на диагнозата

Регулярно проследяване състоянието на пациентите (всеки 6 месеца)

- * Определяне стадия на полиневропатията и системно неврологично проследяване
- * Системно кардиологично проследяване
- * Системно гастроентерологично проследяване
- * Системно офталмологично проследяване
- * Системно проследяване на бъбречните функции

Ръководство за пациента



* Проследяване на асимптомните носители

Предсимптомното тестване (ПСТ)

- * В последните години постепенно се промени виждането за необходимостта от предсимптомното тестване, както от пациентите, така и от лекарите. Това се дължи на променените терапевтични възможности, включващи лечение с различни медикаменти и чернодробна трансплантация.
- * Диагностицирането на заболяването в ранен стадий позволява навременно започване на лечение и предотвратяване прогресията на заболяването. И тъй като лечението на АТТР амилоидозата е най-ефективно в първия стадий на болестта, ранната диагноза е ключова за по-добрата прогноза.
- * Прогностичната стойност на предсимптомното тестване зависи от различни популации и мутации.

Симпатиков кожен отговор

- * **Симпатиковият кожен отговор** отразява активирането на потните жлези в отговор на подаване на електричен импулс или силен шум. Отвежда се от дланите и ходилата. Оценява се амплитудата, която е белег за запазен интегритет на судомоторните нервни влакна. При пациентите с херeditарната ТТРА амплитудата е снижена или липсва отговор (Conceição I. и сътр., 2014; Escolano-Lozano F. и сътр., 2017)

Проследяване на асимптомните носители

- * Физикално изследване
 - * Тегло и ръст,
 - * модифициран body mass index,
 - * Систолно и диастолно кръвно налягане,
 - * Пулсова честота,
 - * Респираторна честота,
 - * Температура
- * Клинико-лабораторни тестове:
 - * хематологични
 - * биохимични,
 - * Тироидни функции
 - * Изследване на урината

Sudoscan

- Судомоторният тест Sudoscan използва директна стимулация с нисък интензитет ($\leq 4V$) и обратна йонофореза, като начин за измерване на локалната проводимост между хлоридите в потната секреция и никеловите електроди на апарата. Електрохимичната проводимост (ExP) на кожата, осъществявана от немиелинизираните С-влакна, се изчислява в microSiemens (μS). За нормална ExP на ходилата се приемат резултати на $67\mu S$. При ExP на кожата на ходилата под $66\mu S$ чувствителността на този метод за потвърждаване на смутената автономна регулация е 76%, а специфичността е 85% (Castro J. и сътр., 2016).
- * **Количественият судомоторен аксонен тест (QSART)** оценява судомоторната функция, но поради голямата продължителност на изследването, не намира широко приложение в рутинната практика.

Системно неврологично проследяване

- NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлексии, и сетивност. Диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите
- ЕНГ включва перонеалните, тибиялните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви.

Вариабилност на сърдечния ритъм

- * **Вариабилността на сърдечния ритъм** (Heart rate variability HRV) се оценява по време на дълбоко дишане и при манювър на Valsalva, но оценява основно парасимпатиковата функция. Не е приложим при пациенти с постоянен кардиостимулатор (Escolano-Lozano F. и сътр., 2017).

Електроневрография

Електроневрография (ЕНГ) и електромиография (ЕМГ) с данни за аксонна сензомоторна полиневропатия с по-тежко засягане на периферните нерви на долните крайници и на сетивните спрямо моторните влакна. Възможни са следните комбинации:

- * Намалена амплитуда (А) на СНАП и СМАП при нормални скорост на провеждане (СП) и дистални латенции (ДЛ)
- * Нормална А и ДЛ при намалена СП
- * Намалени А и СП при нормална ДЛ
- * ДЛ са рядко удължени, с изкл. на ДЛ на p. medianus, която може да е удължена до 2 пъти над нормата, дори и без да са налице клинични прояви на синдром на карпалния канал.

Количествен тест за оценка на сетивността

- * **Количествен тест за оценка на сетивността (QST)**- оценява се вибрационния усет, прага на температурния усет за студено и прага на усета за топло-болка. Като при пациентите с херeditарната ТТРА се отчита повишен праг и при трите модалности на 95 перцентил (Escolano-Lozano F. и сътр., 2017).

Лазерни евокирани потенциали

- * **Лазерни евокирани потенциали (ЛЕП)** - използва се CO₂-лазер стимулатор за стимулация на гърба на ходилото (дължина на вълната 10,6 mm; интензитет 15–20 W, продължителност 15 ms). Междустимулният интервал варира между 10 и 20 s. N₂-P₂ ЛЕП комплекс се отвежда чрез подкожни иглени електроди от вертекса (Cz) и фронтален референтен (Fpz). Оценяват се пиковата латенция и амплитудата N₂-P₂ комплекса. При симптомните се установява удължена латенция на N₂.

Ехокардиография

- Трансторакалната ехокардиография е основен образен метод на изследване. Ехокардиографски промени включват: увеличена дебелина над 12 mm на ЛК и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда
- * Нормални или намалени размери на ЛК
 - * Различна по тежест диастолна дисфункция - от нарушена релаксация през псевдо нормален образ, до рестриктивен тип ЛК пълнене
 - * Запазена (>50%) или в напредналите стадии намалена ФИ
 - * Ранно нарушаване на лонгитудинална систолна функция
 - * Базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн с относително запазена деформация на сърдечния връх при STE.
 - * Дилатация на ляво предсърдие
 - * Дилатация на дясно предсърдие и долна куха вена
 - * Задебеляване на клапните платна, обикновено с лека до умерена по степен регургитация
 - * Задебеляване на междупредсърдния септум
 - * Малък перикарден излив (при около 50% от пациентите)

Проследяване на сърдечния статус

- Сърдечната структура и функции се оценяват чрез:
- * 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се оценяват: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал
 - * Ехокардиография
 - * Биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I
 - * Костна сцинтиграфия
 - * МРТ на сърце

Сърдечни биомаркери

- * **Сърдечни биомаркери**
- * BNP, NT-proBNP и тропонин са сърдечни биомаркери, които се позитивират съответно при сърдечна недостатъчност и миокардна некроза. Механизмът на повишаване на BNP и NT-proBNP е повишеното налягане на ЛК пълнене, докато повишеният тропонин е резултат на клетъчна смърт. Тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засягане, имат прогностично значение и могат да се използват за стадиране на заболяването (Panagiota Kyriakou 2018, González-López E, 2017, Krinsten 2014)

Сърдечно проследяване

		ЕКГ	ЕхоКГ	МРТ	Костна сцинтиграфия	NT proBNP	Тропонин	Холтер ЕКГ	Кръв/урина
Пациенти	диагноза	+	+	+/-	+/-	+	+	+	+
	проследяване	+	+	-	-	+	+	+	+
Носители	диагноза	+	+	+/-	+/-	+	-	-	-
	проследяване	+	+	+/-	+	+	-	+/-	-

Холтер ЕКГ

- * **Холтер ЕКГ**
- * 24-48 часов запис на сърдечния ритъм е необходим при съответни оплаквания или един път годишно за установяване на безсимптомно предсърдно мъждене или сигнификантни проводни нарушения.

ЕКГ

- * **ЕКГ** промените най-често са патологичен Q зъбец (псевдоинфарктен образ), ЛПХБ, нисък волтаж в периферните отвеждания и А-V блок I-ва степен. По-рядко се регистрират ляв и десен бедрен блок, предсърдно мъждене, ритъм от постоянен електрокардиостимулатор. Специфичен, но не задължителен белег е ниският волтаж на ЕКГ при данни за ЛК хипертрофия от образно изследване (O'Donnell E, 2013, Dunggu, J. et al. 2010).

Магнитно-резонансна томография на сърце (МРТ)

- * Дава информация за структурата и функцията на сърцето и тъканните характеристики на миокарда. Късното контрастно усилване с gadolinium има характерен образ при сърдечна амилоидоза с 80% чувствителност и 90% специфичност (Fontana, M. et al. 2014, 2015, Maceira, AM et al. 2009, Vogelsberg H, 2008).

Костна скъинтиграфия

Установено е, че ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD), ^{99m}Tc -pyrophosphate (^{99m}Tc -PYP) и ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc -HMDP) изотопи, които се използват при костна скъинтиграфия, се натрупват в миокарда на пациенти с транстиретинова сърдечна амилоидоза, както наследствена, така и „див тип“. Въведена е скала за визуална оценка на отлагането на изотопа в миокарда (0- липсва натрупване в миокарда, нормално натрупване в костите; 1 – леко натрупване в миокарда и нормално натрупване в костите; 2 – умерено натрупване в миокарда и отслабено натрупване в костите; 3 – силно натрупване в миокарда с минимално или липсващо натрупване в костите) (Regugini, E. et al 2005). Установяването на натрупване на изотопа в миокарда от 2-3 степен има много висока степен на чувствителност и специфичност, доближаваща се до 100% за транстиретинова амилоидна кардиомиопатия. При носители на заболяването е установено натрупване на изотопа в миокарда преди изява на ехокардиографските промени.

Кога трябва да започне проследяването?

- * Тестовите и изследванията, които се използват за проследяване на носителите на TTR мутации, трябва да се определят в зависимост от очакваните фенотипни прояви при специфичната мутация. Различните мутации имат различни клинични манифестации, така че е важно да се използват най-подходящите изследвания за носителите.
- * Проследяването следва да започне 10 години преди прогнозираната възраст за начало на заболяването. Честотата на проследяването трябва да бъде по-голяма при тези мутации, които са асоциирани с бърз прогресиращ ход. Носителите трябва да се образуват да познаят ранните клинични признаци, асоциирани със специфичните мутации.

Проследяване на бъбречните функции

* Проследяване на бъбречните функции

Препоръчва се мониториране на микроалбуминурия, протеинурия, изследване на серумен креатинин и урея при всички пациенти.

Минимални критерии за установяване на начало на заболяването

- * Диагнозата симптомна херидитарна АТТР трябва да се приеме при наличието на поне един обективен симптом или признак, дефинитивно свързан с началото на симптомната АТТР или поне на един вероятно свързан симптом плюс един абнормен резултат от потвърждаващи изследвания, или два абнормни резултата от потвърждаващи изследвания в отсъствие на клинични симптоми.
- * Веднъж след като мутацията, отговорна за заболяването, се идентифицира чрез генетично изследване, може да се прогнозира и възрастта на началото на заболяването, като се вземе предвид типа на мутацията, типичната възраст на началото на клиничния фенотип и възрастта на началото при засегнатите членове на фамилията.

Проследяване на очния статус

* Офталмологично проследяване

- * Целта е да се идентифицират очните прояви на заболяването: keratoconjunctivitis sicca, вторична глаукома, отлагания в стъкловидното тяло, зенични аномалии.
- * Офталмологичното проследяване включва изследване на зрителната острота, вътреочното налягане, изследване на преден очен сегмент /биомикроскопия/: корнеа, предна камера, ирис, зеница, леща, стъкловидно тяло – за амилоидни отлагания; изследване на очното дъно – за интраретинални амилоидни отлагания, периметрия, електроретинография.

“Червени флагове”

Невропатни признаци (засягат се първо малките влакна)

- * Загуба на усета за болка
- * Термоанестезия
- * Алодиния
- * Хипералгезия
- * Спонтанна провокирана болка

Автономни симптоми

- * Сексуална дисфункция
- * Нарушена функция на пикочния мехур
- * Ранно засищане
- * Ортостатична хипотония/замаяност/синкопи
- * Необяснима загуба на телло

Хистологично изследване

Целта е установяване на амилоидни депозити в различни тъкани, като слюнчени жлези, подкожна мастна тъкан, лигавица от гастроинтестиналния тракт, периферен нерв или други засегнати органи (сърце, бъбреци). Най-често се взимат биопсии от абдоминална подкожна мастна тъкан или слюнчена жлеза, следвани от биопсии на п. suralis и ректална лигавица. Биопсираната тъкан се оцветява с Конго червено и се изследва на поляризационен микроскоп, за да могат да се визуализират извънклетъчните амилоидни отлагания, които имат ярко зелен цвят. След установяването на диагноза амилоидоза при оцветяването с Конго червено, специфичният вид амилоид трябва да се определи чрез имунохистохимично изследване с използване на антисерум срещу TTR.

“Червени флагове”







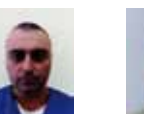

Сърдечни симптоми:

- * Диспнея при натоварване и в покой
- * Ортопнея
- * Синкопи
- * Палпитации
- * Белодробен оток

•Идентифициране на симптомните носители

•Ранно започване на лечението на носителите, които развиват клинични симптоми и признаци на заболяването.


Екипът на Експертния център по АТТР амилоидоза

 Проф. Албена Тодорова Молекулярен Биолог	 Д-р Андрей Киров Молекулярен Биолог	 Д-р Тихомир Тодоров Молекулярен Биолог	 Николай Божков Психолог
 Мария Танчева Специалист по здравни грижи	 Божана Рачева Специалист по здравни грижи	 Калоян Чобанов Ерготерапевт	 Огнян Каменов Асистент теренни проучвания



Експертен център по АТТР амилоидоза

- * Системното и ефективно проследяване на пациентите и асимптомните носители изискват мултидисциплинарен подход в специализиран и оборудван център за заболяването.
- * През 2016 г. е регистриран Експертен център за АТТР амилоидоза в УМБАЛ „Александровска“
- * Интедисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог, ерготерапевт, психолог проследява пациентите и асимптомните носители.

Благодаря за вниманието



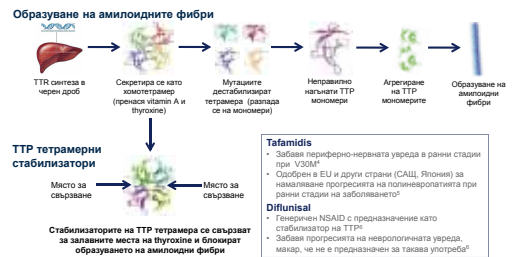
Екипът на Експертния център по АТТР амилоидоза

 Проф. Ивайло Търнев Невролог	 Д-р Стайко Сарафов Невролог	 Доц. Теодора Чамева Невролог	 Доц. Мариана Господинова Кардиолог
 Проф. Здравко Каменов Ендокринолог	 Проф. Людмила Матева Гастроентеролог	 Проф. Емили Паскалев Нефролог	 Проф. Силвия Черникова Невроофталмолог

НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА НАСЛЕДСТВЕНАТА ТРАНСТРИТИНОВА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Стайко Сарафов

hATTR - Патогенеза на образуване на амилоида и механизъм на действие на стабилизаторите на тетрамера 1-3



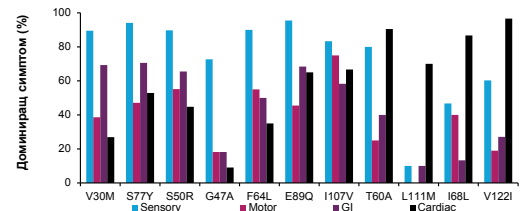
1. Delaney G & Gantha MJ. Chem Biol. 2012;19:337-354; 2. Nemeth C et al. Mov Disord. 2016;31:1704-1710; 3. Butler JS et al. Amyloid. 2016;23:109-118; 4. Coelho et al. Neurology. 2012;79:785-792; 5. Pfizer Limited. Vyndaqol. Summary of Product Characteristics 2017; 6. Berk et al. JAMA. 2013;310:2658-67; Coelho T et al. Presented at European Academy of Neurology (EAN) 2018; June 2018, Lisbon, Portugal

Оповестяване

Д-р Стайко Сарафов е лектор на Пфайзер и ARIA TTR-FAP Академия

hATTR Амилоидоза

Смесен клиничен фенотип за много от мутациите (THAOS регистър)



¹Tafamidis Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) is a Pfizer-supported registry. Warner et al. Orphanet J Rare Dis 2012;7:81

Наследствена Транстриптин-Медирана (hATTR) Амилоидоза

- Рядко наследствено бързо прогресиращо мултисистемно животозастрашаващо заболяване, резултат на мутации в гена за транстриптин и натрупване на разпадни продукти от транстриптин под формата на амилоид в нервните влакна, сърце и стомашно-чревен път¹⁻⁵
- Засяга приблизително 50,000 хора по света^{5,6}; средна преживяемост 4.7 години след поставяне на диагнозата, за болните с доминираща кардиомиопатия средната преживяемост е 3.4 години, преживяемостта варира от 7 до 18 години⁷⁻⁹. Val30Met най-честа в света
- Амилоида в нервите води до полиневропатия (TTR-FAP), автономна невропатия, натрупването в сърцето води до кардиомиопатия (TTR-FAC), бъбречно и очно засягане.
- Пенетрантността и бързината на прогресията зависят и от TTR генотипа и географския район.

1. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 2. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2013;18:102-107; 3. Adams DA. Neurology. 2012;79:102-107; 4. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 5. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 6. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 7. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 8. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107; 9. Benson CB. Curr Opin Neurol. 2014;19:102-107

hATTR Амилоидоза

Възможни терапевтични подходи (одобрени или в развитие)



SAP, serum amyloid P; TUDCA, tauroursodeoxycholic acid
1. Adams et al. N Engl J Med 2018;379:11-21; 2. Benson et al. N Engl J Med 2018;379:22-31; 3. Ando et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:3; 4. Said et al. Nat Rev Drug Dis 2012;11:185-186; 5. Berk et al. JAMA 2013;310:2658-2667; 6. National Amyloidosis Centre. ATTR Amyloidosis. 2014. Available from: <http://www.amyloidosis.org.uk/introduction-to-attr-amyloidosis/> [Accessed October 2016]; 7. Obici et al. Amyloid 2012;19(Suppl 1):34-6; 8. Richards et al. N Engl J Med 2015;373:1106-1114

hATTR – Рискови фактори и терапевтични възможности

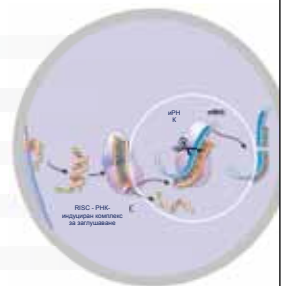
- Рискови фактори за лоша прогноза са:
- напредналата възраст,
 - non-V30M генотип с късно начало (>50 години),
 - сърдечно засягане (с високо ниво на NT-proBNP > 3000 pg/L в сравнение с болни имачи < 3000 pg/L),
 - задебеляване на миокарда и диастолна дисфункция

- Ограничени терапевтични възможности:
- Чернодробна трансплантация в ранните стадии
 - TTR стабилизатори на тетрамера
 - Tafamidis одобрен в ЕС и някой други страни за 1 стадий на hATTR amyloidosis¹¹ От скоро
 - регистрация и в САЩ,
 - Diflunisal (генерично NSAID) положителни данни в проучване фаза 3 в някой проучвания¹²

11. Adams et al. N Engl J Med 2018;379:11-21; 12. Nemeth C et al. Mov Disord. 2016;31:1704-1710

РНКИ терапия - Нов клас лекарства

- Впряга естествения път
- Каталитичен механизъм
- Заглушава всеки ген в генома
- Различна от стандартната терапия
- Клинично доказан подход



РНКИ, РНК интерференция; RISC, РНК индуциран заглушаващ комплекс

Тъканно и клетъчно въздействие

Допълнителни пътища за ефективно достигане на siRNA до черния дроб



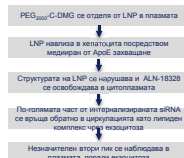
- LNP (patisiran)
- Мощно, бързо и трайно заглушаване на целевия ген
 - Технологиите на липидни наночастици (LNP) позволява чердробно поглъщане чрез взаимодействие с ApoE1
 - Интравенозно (IV) дозиране
 - Клинично валидиран ефект

- Създаване
- Конюгатната платформа GalNAc позволява чердробно поглъщане чрез взаимодействие с ASGPR2
 - Единично химическо образуване
 - Подкожно (SC) дозиране
 - Клинично валидиран

ApoE: Apolipoprotein E; GalNAc: N-Acetylgalactosamine; ASGPR: Asialoglycoprotein receptor
 1. Tam Y-Yu et al. (2013) Pharmacotherapy 33(3): 488-507; 2. Neimeitz et al. (2015) Molecules 20(5): 17944-17975

hATTR - Данни за заболяването и представяне на Patisiran, една RNAi терапия

- Бързо прогресиращо, инвалидиращо и фатално заболяване резултат от мутации в гена за транскретин, в резултат на неправилно нагъване на транскретин и отлагане на амилоидни фибри в периферни нерви, сърце, GI път^{1,5}
- siRNA (ALN-18328) и под формата на липидна наночастица (LNP) за намаляване чердробната продукция на дивия и мутантния транскретин.
- LNP е съставен от ALN-18328, 2 нови липидни помощни вещества (DLin-MC3-DMA и PEG₂₀₀₀-C-DMG) и 2 допълнителни такива (DSPC и cholesterol)^{6,7}.
- LNP е ефективен начин за защита и насочване на siRNA в черния дроб.
- Предложеният LNP PK е многогъвкавен процес, както е описано:



Abbott. 2019. Patisiran. Efficacy and Safety in Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/201803Orig1s001.pdf
 1. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(1):50-57. 2. Mohy D et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):828-840. 3. Adams D et al. *Neurology.* 2015;85(23):2123-2131. 4. Denny T et al. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(2):117-127. 5. Hawkins PN et al. *Ann Med.* 2015;47(9):625-636. 6. Swoboda K et al. *Amoyed.* 2015;2025:123-131. 7. Sathyanarayanan AJ et al. *Eur Heart J.* 2015;36(12):1250-7. 8. Gertz MA et al. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(5):428-430. 9. Corrochano J et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-8. 10. Strim SC et al. *BMJ Open.* 2015;9(10):e007346. 11. Nishi CB et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109. 12. Adams D et al. *Neurology.* 2017;88:16 Supplement S27-004 (NCT01590191). 13. Adams D et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 14. Sathyanarayanan AJ et al. *Neurology.* 2017;88:16 Supplement S27-004 (NCT01590191). 15. Adams D et al. *BMC Neurology.* 2017;17:101. 16. Adams D et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 17. Chhabria G et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 18. Alamyran Pharmaceuticals. ONPATIRO Summary of Product Characteristics.

hATTR - Преглед на заболяването, Patisiran и Tafamidis

Patisiran

- Изследване на терапевтичния отговор към RNAi
- Оценява се в рандомизирано плацебо-контролирано проучване на фаза 3 на APOLLO (NCT01960348) и показва значително подобрение в показателя +7 (mNIS + 7) и качество на живот (Norfolk QOL-DN) в сравнение с плацебо и като цяло се понася добре
- За характеристиките на фармакокинетиката на ALN-18328, DLin-MC3-DMA и PEG2000-C-DMG след дозиране на 0,3 mg / kg q3w за 18 месеца
- Да се оцени фармакодинамичният ефект на патисирани върху серумния TTR
- Да се пручи връзката между експозицията на ФК и понижаването на TTR, ефикасността и безопасността
- Да се оцени честотата на страничните ефекти и неговото въздействие върху ФК, ефикасността и безопасността
- Оценка на връзката между плазмените нива на ALN-18328 (siRNA) и нивата на TTR в серума след прилагане на Патисирани при здрави възрастни и пациенти с hATTR амилоидоза

Tafamidis

- TTR тетрамерен стабилизатор
- Одобрен в Европа и избрани страни за лечение на транскретин амилоидоза, в Европейския съюз е одобрен специално за лечение на транскретин амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия от етап 1 за забавяне на периферното неврологично уреджване⁸⁻⁸
- Във фаза 3 плацебо-контролирано проучване (EX-005, NCT0409175), оценката на невропатологията за нарушение на отговора на долните крайници (NIS-LL) (<2 увеличение на NIS-LL) и Norfolk QOL-DN не се отличават статистически значимо от плацебо популацията на 18 месеца^{9,10}
- Наблюдавани са статистически значими ефекти от лечението с използване на (NIS-LL отговор и Norfolk QOL-DN) при по-малката популация, подлежаща на оценка на ефикасността, състояща се от пациенти, завършили проучването съгласно протокол⁹

1. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(1):50-57. 2. Mohy D et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):828-840. 3. Adams D et al. *Neurology.* 2015;85(23):2123-2131. 4. Denny T et al. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(2):117-127. 5. Hawkins PN et al. *Ann Med.* 2015;47(9):625-636. 6. Swoboda K et al. *Amoyed.* 2015;2025:123-131. 7. Sathyanarayanan AJ et al. *Eur Heart J.* 2015;36(12):1250-7. 8. Gertz MA et al. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(5):428-430. 9. Corrochano J et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-8. 10. Strim SC et al. *BMJ Open.* 2015;9(10):e007346. 11. Nishi CB et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109. 12. Adams D et al. *Neurology.* 2017;88:16 Supplement S27-004 (NCT01590191). 13. Adams D et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 14. Sathyanarayanan AJ et al. *Neurology.* 2017;88:16 Supplement S27-004 (NCT01590191). 15. Adams D et al. *BMC Neurology.* 2017;17:101. 16. Adams D et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 17. Chhabria G et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 18. Alamyran Pharmaceuticals. ONPATIRO Summary of Product Characteristics.

Patisiran, един изследователски RNAi терапевтичен препарат

Предклиничните данни представят обосновка за клинично развитие

- Patisiran: Намалява TTR rPK в черния дроб, предотвратява синтеза на дивия и мутантния TTR протеин 1,2
- Намаляване на серумния TTR предотвратява отлагането на TTR протеин при предклинични изследвания³



MOA, mechanism of action; mRNA, messenger RNA; RISC, RNA-induced silencing complex; RNAi, ribonucleic acid interference; siRNA, small interfering RNA; WT, wild type.
 Some mice had complete ablation of mutant TTR protein deposition in tissues with multiple-dose patisiran
 1. Delevey G & Damha MJ. *Chem Biol.* 2012;19:937-954; 2. Neimeitz C et al. *Molecules.* 2015;20:17944-17975; 3. Butler JS et al. *Amoyed.* 2016;20(23):109-118. Olofin A et al. Presented at European Academy of Neurology (EAN) 2018; June 2018; Lisbon, Portugal

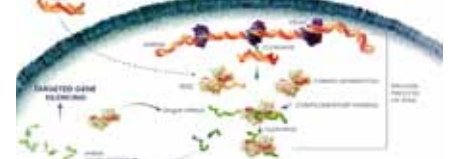
Механизъм на действие на RNA интерференцията (RNAi)

RISC-индуцирана деградация на mPKK

RNAi потенциално дава възможност за селективно и трайно заглушаване на всеки ген чрез насочване на siRNA за разграждане и предотвратяване експресията на протеини и тяхната функция при заболяване

RISC разглежда разграждащата се siRNA и предотвратява синтеза на протеин, кодиран от тази mPKK

Каталитичен процес, който може да намали нежеланата генна експресия с до 99%

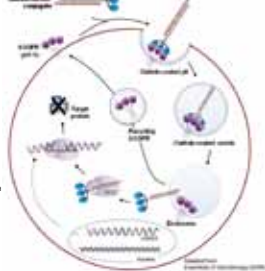


dsRNA, double-stranded RNA; mRNA, messenger RNA; RISC, RNA-induced silencing complex; siRNA, small interfering RNA

RNA заглушаване(RNAi): Тъканно и клетъчно въздействие

Достигане до черния дроб: GalNAc конюгати

- GalNAc-siRNA конюгати
- Тривалентният въглеводороден клъстер GalNAc има nM афинитет към ASGPR
- GalNAc лиганд, конюгиран с химически модифицирана siRNA за медиране на целево доставяне
- Приложение подкожно (SC)



ASGPR: Asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N-Acetylgalactosamine, зръчлив, синтетичен аналог на галактоза, липофилна
 1. Essentia of Glycology, 2nd Ed. Varki A, Cummings RD, Esko JD et al. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; (2009); 2. Neimeitz et al. (2015) Molecules. 20:17944-17975

Наследствена транскретин-медирана амилоидоза (hATTR)

Преглед на заболяването и представяне на Patisiran, изследователски RNAi терапевтичен препарат

- N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP)
 - NT-proBNP е серумен биомаркер, освободен в циркулацията от сърцето поради повишено разтягане на миокардната стена и стрес
 - Клиничните проучвания при пациенти с амилоидоза на легите вериги (AL) показват, че NT-proBNP предсказва клиничния резултат и преживяемостта при пациенти със същедневно засягане; като по този начин се предпоставя използването му като потенциален маркер за оценка ефикасността на лечението при болни с hATTR амилоидоза¹²
 - Скоростен анализ показва, че нивата на NT-proBNP имат прогностична стойност, не само при AL амилоидоза, но и при ATTR амилоидоза¹³
 - Преживяемостта при пациенти с ATTR същедневна амилоидоза със серумни нива на NT-proBNP > 300ng /L е по-лоша в сравнение с пациенти с NT-proBNP < 300ng /L¹²



1. Hanna M. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(1):50-57. 2. Mohy D et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):828-840. 3. Adams D et al. *Neurology.* 2015;85(23):2123-2131. 4. Denny T et al. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8(2):117-127. 5. Hawkins PN et al. *Ann Med.* 2015;47(9):625-636. 6. Swoboda K et al. *Amoyed.* 2015;2025:123-131. 7. Sathyanarayanan AJ et al. *Eur Heart J.* 2015;36(12):1250-7. 8. Gertz MA et al. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(5):428-430. 9. Corrochano J et al. *J Peripher Nerv Syst.* 2016;21(1):5-8. 10. Strim SC et al. *BMJ Open.* 2015;9(10):e007346. 11. Nishi CB et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109. 12. Adams D et al. *Neurology.* 2017;88:16 Supplement S27-004 (NCT01590191). 13. Adams D et al. *BMC Neurology.* 2017;17:101. 14. Adams D et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 15. Chhabria G et al. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):21. 16. Alamyran Pharmaceuticals. ONPATIRO Summary of Product Characteristics.

ONPATTRO™ (patisiran): първата одобрена RNAi терапия от FDA и EMA

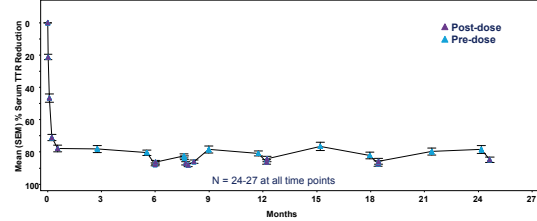
FDA одобри RNAi терапевтичен препарат за лечение на полиневропатия при наследствената транскретин-медирана амилоидоза при възрастни



- 1. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. N Engl J Med. 2013;369(9):819-829. 2. Suhr OB, Coelho T, Buares J, et al. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:109. 3. ClinCatalas.gov. NCT01961921. 4. Adams D, et al. N Engl J Med 2018; 379:1121. 5. ClinCatalas.gov. NCT02310281

Окончателни резултати от проучването на Патисиран от Фаза 2 ОЛЕ

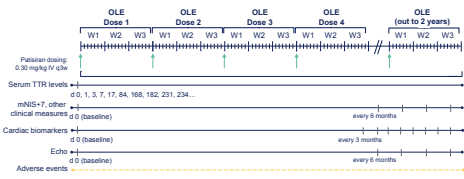
Спад на серумните нива на TTR



- Среден спад на серумния TTR: 82%
• Среден максимален спад на серумния TTR: 93%
• Максимален индивидуален (при отделен болен) спад след дозиране: 97%
• Стохастен спад на TTR при болни само на patisiran или на patisiran + TTR стабилизатор на трагера

SEM: Standard Error of the Mean
Adams et al. Neurology (2017); 88:16 Supplement S27.004

Дизайн на проучването на фаза 2 OLE с Patisiran



Болни с hATTR амилоидоза предварително дозирани във фаза 2 подходици за включване в проучване фаза 2 OLE

- До 2 години дозирани с 0.3 mg/kg всеки 3 седмици; клинична оценка на всеки 6 месеца
• Главна цел: безопасност и толерантност при дозирание на patisiran за дълъг период от време.
• Втора цел: Ефекти върху неврологичното прохождение (mNIS+7 and NIS), QoL, mBMI, инвалидизация, мобилност, сила на стигане с китка, автономни проവി, пътност на нервните влакна при кожна биопсия, съдечно засягане (при кардиачната подгрупа), нива на серумния TTR

Timothy et al. Neurology (2017); 88:16 Supplement S27.004

Проучване APOLLO - дизайн

- Многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на патисиран при пациенти с hATTR амилоидоза с полиневропатия
• Първична крайна точка беше промяната в модифицирания mNIS + 7 от изходната стойност на 18 месеца
• Вторичните крайни точки са показани са избрани за оценка на тежестта на заболяването при тези пациенти, включително качеството на живот, двигателната сила, инвалидността, скоростта на походката, хранителния статус и автономните симптоми.
• Кръвните проби за изследване включват оценка на фармакодинамиката (PD) чрез измерване на серумните нива на TTR, RBP и витамин А.
• Серумният TTR беше оценен с помощта на ELISA и серумният RBP беше количествено определен с помощта на нефелометрия
• Кръвни проби за серумни нива на витамин А са получени преди дозирание с изследваното лекарство и витамин А.



Copyright © 2018 by the American College of Neuromuscular Diseases (ACND), July 2018, Vienna, Austria

ONPATTRO™ (patisiran): първата одобрена RNAi терапия от FDA и EMA

Публикувани клинични данни: проучвания от Фаза 1, 2, и 3

Положителни резултати от фаза 1 при доброволци, публикувани в New England Journal of Medicine1

Положителни резултати от фаза 2 OLE при пациенти с hATTR амилоидоза с полиневропатия, публикувана в Orphanet Journal of Rare Diseases2

Положителни резултати от фаза 3 (APOLLO) води до подобрение на пациентите с hATTR амилоидоза с полиневропатия, публикувана в New England Journal of Medicine3

Лечението с Патисиран е довело до значително подобрение на полиневропатията спрямо плацебо

Ползи, наблюдавани при двигателна, сензорна и автономна невропатия

Положителни ефекти, наблюдавани в широк диапазон на тежестта на заболяването и TTR генотипове, включително пациенти със съдечно засягане

1. Coelho et al. N Engl J Med 2013;369:819-29; 2. Suhr et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:109; 3. Adams D et al. N Engl J Med 2018; 379:1121

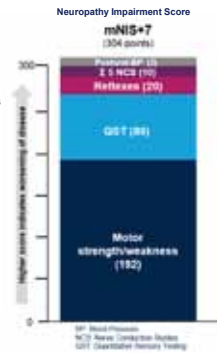
Проучване APOLLO – изследователски цели

Първична крайна цели

- mNIS+7: съществен показател за неврологична увреда
• По-висока оценка показва влошаване на невропатията.

Вторични крайни цели

- Norfolk QOL-DN: 35 QOL въпросник е чувствителен за невропатията и малките, средните влакна и невралната автономна функция.
• По-високата оценка означава влошаване на QoL
• NIS-W: моторна функция / определяне на силата
• По-висока оценка означава влошаване на силата.
• R-OOS: 24 въпросник попуван за определяне на активността и социалното участие (непълноценност)
• По-ниската оценка означава влошаване на възможностите.
• 10 метра ходене (m/sec): определяне на скоростта на ходенето.
• П-ниска оценка означава влошаване
• mBMI (kg/m2 x albumin [g/L]): хранителен статус
• По-ниската оценка означава влошаване на хранителния статус
• COMPASS-31: 31 въпросник за оценка съобщените от болния симптоми от автономната нервна система.
• По-високата оценка означава влошаване на проявите на автономната невропатия.



mNIS+7, modified neuropathy impairment score +7; QOL, quality of life; NIS-W, neuropathy impairment score-weakness; R-OOS, Rasch-built Overall Disability Scale; mBMI, modified body mass index; COMPASS-31, Composite Autonomic Symptom Score questionnaire Adams D, et al. N Engl J Med 2018; 379:1121

Определяне прогресията на заболяването

Модифицирана скала за невропатна увреда +7 (mNIS+7) и скала за определяне полиневропатната инвалидизация (PND)

mNIS+7

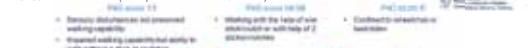
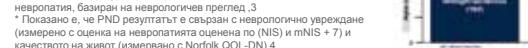
mNIS + 7 е разработен за оценка на прогресията на заболяването на полиневропатия при пациенти с hATTR амилоидоза с широк спектър на тежест на заболяването1

mNIS + 7 е многоизмерен композитен резултат (максимум 304 точки, което представлява максимално увреждане), който обхваща съвкупността от сензомоторна и автономна полиневропатия при hATTR амилоидоза и е здрава и клинично значима мярка за прогресия на невропатията

PND Score

* PND скалата (фигура 2) е мярка за hATTR стадия на амилоидната невропатия, базиран на неврологичен преглед. 3

* Показано е, че PND резултатът е свързан с неврологично увреждане (измерено с оценка на невропатията оценена по (NIS) и mNIS + 7) и качеството на живот (измервано с Norfolk QOL-DN) 4



Резултатът от PND скалата е клинично значима мярка за оценка на прогресия на невропатията

1. Coelho T, et al. JAMA Neurol 2017;74:1137-45; 2. Coelho T, et al. JAMA Neurol 2018;75:1137-45; 3. Adams D, et al. N Engl J Med 2018; 379:1121; 4. Coelho T, et al. Presented at European Neuromuscular Society (EUMS), July 2018, Valencia, Spain, 2018

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Редукция на серумното ниво на TTR

- В групата с патисиран средното намаление на TTR в % от изходната стойност е 73.5% през 3-та седмица (ден 22, преди втората доза патисиран), докато средното %-но намаление на 22-ия ден в плацебо групата е 9,3%
• TTR % намаление с > 80% се поддържа с патисиран по време на проучването
• Средното намаление на TTR е 82,6% и 84,3% съответно на 9 и 18 месеца
• Средното максимално намаление на TTR в серума за 18 месеца е 87,8%
• Подобно намаление на TTR процента се наблюдава както в генотипите V30M, така и не V30M

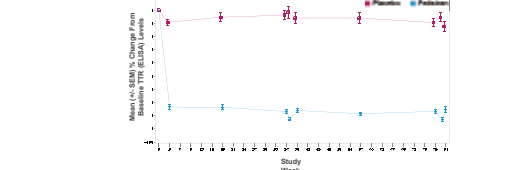


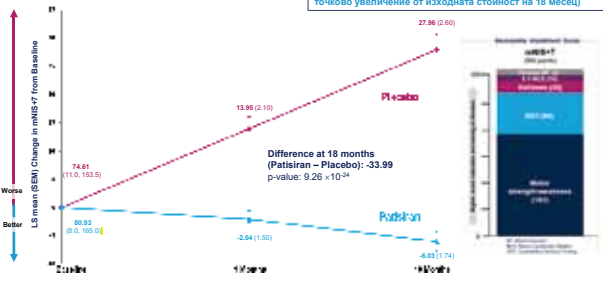
Table with 3 columns: TTR Change, Change from Baseline at 9 Months, Change from Baseline at 18 Months. Rows include Mean (SEM) Serum TTR Percent Reduction for Placebo (N=46), Patisiran (N=141), and Patisiran (N=120).

Coelho T et al. Presented at International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNDM), July 2018, Vienna, Austria

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

mNIS+7: промени от базовата оценка

56,1% от пациентите на Патизиран показват подобрение на mNIS+7 в сравнение с 3,9% от пациентите на плацебо (odds ratio: 39.9; p = 1.82 x 10⁻¹⁵; подобрение, определено като > тоचово увеличение от изходната стойност на 18 месеца)



MMRM, mixed-effects model repeated measures; mITT, modified intent to treat; mNIS+7, modified neuropathy impairment score + 7; LS, least squares; SEM, standard error of the mean; mNIS+7 reference range: 0-304 points. Adams D et al. Presented at American Academy of Neurology (AAN) 2018, April 2018, Los Angeles, CA, USA

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Демография на кардиачната субпопулация

Общо 225 болни с 39 различни мутации са били включени в проучването APOLLO, от които 126 (56%) са определени като принадлежащи към кардиачна субпопулация*

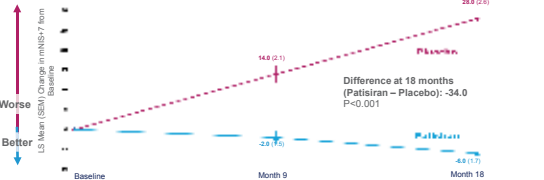
Характеристики, n (%)	Placebo (N=77)	Patisiran (N=143)
Кардиачна субпопулация	39 (46.8)	90 (60.8)
Среден възраст, години	62 (57.72)	60 (54.66)
Пол (мъже)	30 (83.3)	68 (75.6)
Non-V30M	24 (66.7)	68 (75.6)
V30M	12(33.3)	22 (24.4)
NYHA Class I	16 (44.4)	34 (37.8)
NYHA Class II	20 (55.6)	56 (62.2)
NT-proBNP (pg/mL)		
Средно	845.7 (373.2, 1581.7)	756.4 (285.4, 2432.4)
Геометрична средна стойност (CV%)	711.1 (190.8)	726.9 (220.3)
Ехокардиографски показатели		
Средно		
LV задълбавяване на стената (mm)	16.2 (14.9, 17.9)	16.4 (14.8, 18.6)
Глобален лонгитудинален стрейн (%)	-15.5 (-18.0, -12.8)	-15.1 (-17.2, -12.6)
LV маса (g)	243.7 (206.2, 341.0)	270.9 (216.0, 322.8)
Средно LVEF (%), (SD)	62.2 (8.6)	60.0 (9.9)

Blue, bolded text indicates >10% difference in either group. *Blue, bolded text indicates >10% difference in either group. *Blue, bolded text indicates >10% difference in either group. *Blue, bolded text indicates >10% difference in either group.

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Първа опорна точка: промени в mNIS+7 от началото и на 18 месеца

Статистически значимо подобрение на невропатията, измерено чрез промяна от изходната стойност в mNIS+7, е наблюдавано за патизиран спрямо плацебо на 18 месеца, средна разлика от -34.0 (3.0) точки



Втора опорна точка: Norfolk QOL-DN

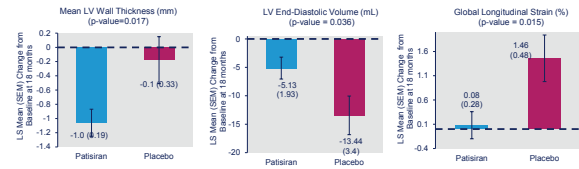
Лечението с Патизиран доведе до статистически значими подобрения в Norfolk QOL-DN в сравнение с плацебо на 18 месеца, със средна стойност на LS (SEM) от -21.1 (3.1) точки. Пациентите на плацебо са имали влошаване на QOL с течение на времето, демонстрирано средно с 14.4 (2.7) точово увеличение на Norfolk QOL-DN в сравнение с изходното ниво, докато групата на патизиран се подобрява в сравнение с изходната линия с промяна на средната стойност от -6.7 (1.8) точки на 18 месеца

1. Adams D, et al. N Engl J Med. 2018;379(1):11-21 Ajoy-Driss S et al. Presented at Peripheral Nerve Society (PNS); July 2018, Baltimore, MD, USA

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Цялостно подобрение на ехокардиографските показатели

Лечението с Патизиран доведе до значително подобряване на средната дебелина на стените на LV, крайния диастоличен обем на LV и глобалния надлъжен щам в сравнение с плацебо на 18 месеца. Подобрило се наблюдава при допълнителни ехокардиографски параметри на 18 месеца: дебелина на междувентрикуларната преграда, дебелина на задната стена, относителна дебелина на стената на LV, сърдечен изход и LV маса



LS, least squares; LV, left ventricle; SEM, standard error of the mean. Adams D et al. Presented at International Symposium on Rare Diseases (ISRD) 2019, March 2019, Karlsruhe, Japan

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Вторични крайни цели

Всички вторични крайни точки са постигнали статистическа значимост след 18 месеца

Лечението с Патизиран подобрява мускулната слабост, уверждаанията, скоростта на походка, хранителния статус и автономната функция

Вторични крайни цели*, Средна LS	Placebo (n=77)	Patisiran (n=143)	Разлика в лечението (patisiran-плацебо)	p-стойност
NIS-W (оценка на мускулната слабост)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	29.0 ± 23.0 17.9 ± 2.0	32.7 ± 25.2 0.1 ± 1.3	-17.9 ± 2.3 <0.001
R-ODS (оценка на уверждаването)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	29.8 ± 10.8 -8.9 ± 0.9	29.7 ± 11.5 0.0 ± 0.6	9.0 ± 1.0 <0.001
10-MWT, m/s (оценка на скоростта на походката)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	0.79 ± 0.32 -0.24 ± 0.04	0.80 ± 0.40 0.08 ± 0.02	0.31 ± 0.04 <0.001
mBMI, kg/m² + albumin [g/L] (оценка на хранителния статус)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	899.9 ± 214.2 -119.4 ± 14.5	969.7 ± 210.5 -3.7 ± 9.6	115.7 ± 16.9 <0.001
COMPASS-31 (оценка на автономната функция)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	30.3 ± 18.4 2.2 ± 1.9	30.8 ± 17.6 -5.3 ± 1.3	-7.5 ± 2.2 <0.001

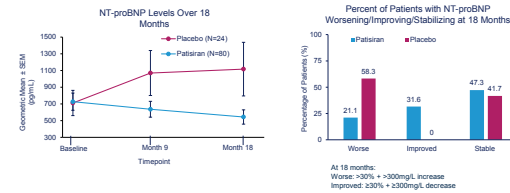
*LS да се интерпретира грешно от тип I, вторичните крайни точки бяха анализирани в предопределен ред (редът, показан в таблицата). *LS да се интерпретира грешно от тип I, вторичните крайни точки бяха анализирани в предопределен ред (редът, показан в таблицата). *LS да се интерпретира грешно от тип I, вторичните крайни точки бяха анализирани в предопределен ред (редът, показан в таблицата).

Adams et al. N Engl J Med 2018; 379:11-21

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Подобрение в нивата на NT-proBNP и скоростта на ходене

Патизиран значително понижаваше NT-proBNP спрямо плацебо на 18 месеца, като по-голям процент от пациентите в групата на патизиран се подобряват и в по-малка част се влошават. Патизиран има благоприятен ефект върху скоростта на походката от 0.35 m / s (95% CI 0.242, 0.466) в сравнение с плацебо



© 2019 by the author(s). All rights reserved. No reuse allowed without permission. Adams D et al. Presented at International Symposium on Rare Diseases (ISRD) 2019, March 2019, Karlsruhe, Japan

Проучване APOLLO - Фаза 3 резултати

Проучвателни крайни точки в сърдечната субпопулация

Лечението с Патизиран се свързва с по-добра сърдечна структура и функция от плацебо, включително значими разлики в средната дебелина на стената на лявата камера (P = 0,02) и надлъжното разтягане (P = 0,02) за 18 месеца

Проучвателни крайни точки в сърдечната субпопулация*, Средна LS	Placebo (n=39)	Patisiran (n=80)	Разлика в лечението (patisiran-плацебо)	p-стойност
Дебелина на стената на лявата камера (mm)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	16.4 ± 2.1 -0.1 ± 0.3	16.8 ± 2.6 -1.0 ± 0.2	-0.9 ± 0.4 0.02
Надлъжно разтягане на лявата камера (CFB)	Иходен резултат, средно (± SD) CFB за 18 месеца (± SE)	-15.66 ± 3.91 1.46 ± 0.48	-15.13 ± 3.41 0.08 ± 0.28	-1.37 ± 0.56 0.02
Средно геометрично NT-proBNP	711.1	726.9		
Конверсия на изменение (%)	190.8	220.3		
Съотношение към изходната стойност на 18 м.	1.97	-0.89	0.46 [†]	<0.001

*Сърдечната субпопулация включва пациентите с изходна дебелина на стената на лявата камера 13 или повече при липса на влошаване на симптомите в първата опорна точка. *Сърдечната субпопулация включва пациентите с изходна дебелина на стената на лявата камера 13 или повече при липса на влошаване на симптомите в първата опорна точка. *Сърдечната субпопулация включва пациентите с изходна дебелина на стената на лявата камера 13 или повече при липса на влошаване на симптомите в първата опорна точка.

Adams et al. N Engl J Med 2018; 379:11-21

Проучване APOLLO - резюме

hATTR амилоидозата е мултисистемно, прогресивно, инвалидиращо, животастрашаващо, често фатално заболяване с висока заболеваемост и смъртност и ограничени терапевтични възможности

Лечението с патизиран води до значително подобрение на полиневропатията спрямо плацебо

Наблюдавани са ползи при двигателна, сензорна и автономна невропатия. Положителни ефекти се наблюдават при широк спектър от тежест на заболяването и генотипи на TTR, включително при пациенти със засягане на сърцето. Значително намаляване на симптомите и уверждаването при заболяването, подобряване на качеството на живот, хранителен статус, сила и походка, наблюдавана при патизиран по отношение на плацебо. Благоприятни промени в проучвателните кардиологични мерки при пациентите, лекувани с патизиран в рамките на сърдечната субпопулация.

Подобряване на NT-proBNP, надлъжна деформация и дебелина на стените на LV и свързано с това подобрение на походката (10-MWT скорост на походката) спрямо плацебо. Патизиран като цяло се понася добре при пациенти с hATTR амилоидоза в продължение на 18 месеца

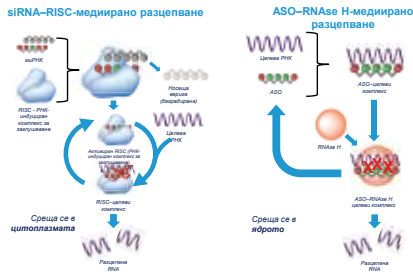
Подобна честота на смъртните случаи в групите на патизиран и плацебо; нито един не се счита за свързан с лекарството

Ключовите констатации за безопасност на пациентите включват леки до умерени периферни отоци и свързани с инфузата реакции (IR) само с едно преписване на лечението поради тези събития.

Няма сигнали за безопасност по отношение на тромбоцитопения, чернодробна или бъбречна дисфункция

Безопасността при сърдечната субпопулация е сравнима с общата популация на проучването 99% от допустимите пациенти на APOLLO са включени в проучването Global OLE

РНК разцепване при siRNA и ASO



1. Delleave & Damha. Chem Biol 2012; 19:937-54; 2. Niemietz et al. Molecules 2015;20:17944-75

Фаза 3 резултати от рандомизирани плацебо контролирани проучвания за Patisiran и Inotersen: Безопасност

Параметър	Резултат	Параметър	Резултат
НС	<ul style="list-style-type: none"> НС всички до прекъсване на лечението, са 60-места при плацебо (14%) в сравнение с всички на работен (2%) Най-честите нежелателни реакции са по-чести при плацебо: <ul style="list-style-type: none"> Удобеност на гърб (20% спрямо 21%¹) Избуввания реакция (13% спрямо 9%¹) 	НС	<ul style="list-style-type: none"> НС всички до прекъсване на лечението, са 50-места при плацебо (14%) в сравнение с пациентите на работен (2%) Най-честите нежелателни реакции, водещи до прекъсване на лечението, са: хронично обрив и катарална Общи нежелателни нежелателни реакции, 60-места в болестта, спонтанно при плацебо: <ul style="list-style-type: none"> Рисуване на местата на инжектиране (40% спрямо 10%) Гадене (31% спрямо 15%) Главоболие (26% спрямо 12%) Умора (25% спрямо 20%) Трибулационни (24% спрямо 2%) Повишена температура (20% спрямо 8%) Поневствие отен (19% спрямо 10%)
Средна нежелателна събития (СНС)	<ul style="list-style-type: none"> Patisiran (26%) плацебо (40%) 	Средна нежелателна събития (СНС)	<ul style="list-style-type: none"> Inotersen (22%) плацебо (22%)

Тъй като не са провеждани едно-срещу-друго проучвания, директното сравнение не е възможно

^1: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^2: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^3: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^4: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^5: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^6: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^7: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^8: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^9: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^10: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^11: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^12: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^13: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^14: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^15: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^16: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^17: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ^18: Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ^19: Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ^20: Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99.

Фармакология на олигонуклеотидни терапии

Малка интерферираща RNA (siRNA)	ASO
• Двойна верига ¹	• Единична верига ¹
• MW ~14,000 Da ^{2,a}	• MW ~7000 Da ²
• Само RNA некулотида ^b	• RNA или RNA-DNA хибрид ³
• Хидрофобна повърхност, заравена в спирала	• Изложени хидрофобни повърхности

¹Compared with conventional pharmacotherapies, which range from ~900 Da for small molecules (3) to ~150 kDa (4)
²Some may have DNA components (e.g., patisiran has thymine as part of sequence) MW, molecular weight
³ Delleave & Damha. Chem Biol 2012; 19:937-54; 2. Theinlischer Scientific. DNA and RNA. Molecular Weights and Conversions.
<https://www.theinlischer.com/content/reference-comparison-techn-supporting-tools-and-calculators-and-molecular-weights-and-conversions.html>
 (accessed on September 29, 2015); 3. Cooke. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications, 2nd ed. CRC Press; 2007

ОБОБЩЕНИЕ

- Patisiran е малка интерферираща РНК, която свързва кодирани зони на ТТР матричната РНК, като специфично супресира черноработната синтеза на транскриптин.
- Проведеното клинично проучване в 44 центъра в 19 страни с 225 пациенти /148 на интравенозно лечение с Patisiran (0,3 mg/kg телесно тегло) и 77 на плацебо¹ за 18 месеца показва, че Patisiran подобрява множество клинични прояви на херидитарната транскриптинова амилоидоза (D. Adams и сътр., 2018).
- След 18 месечно лечение 56% от пациентите на Patisiran показват подобрене в mNIS+7 скалата в сравнение с 4 % от пациентите, които са на плацебо.
- Patisiran също показва ефект върху скоростта на походката и модифицирания BMI.
- Анализът на клиничното проучване APOLLO показва, че Patisiran намалява дебелината на стената на лявата камера, глобалния лонгитудинален стрейн, съдечния биомаркер NT-ProBNP и нежеланите сърдечно-съдови събития. Тези резултати предпадат, че Patisiran може да спре прогресията на сърдечните прояви и дори да ги подобри (Adams D. и сътр., 2018; Solomon S. и сътр., 2018; Kristen A. и сътр., 2019).

Фармакология на олигонуклеотидни терапии

Silence interfering RNA - Patisiran Antisense oligonuclear therapy - Inotersen

siRNA	ASO
• Цитоплазмено действие ^{a,3}	• Ядрени или цитоплазмени действия ³
• RISC-медирано разцепване на тРНК	• РНК-за Н-медирано разцепване
• RISC – siRNA комплекс, образуван преди свързването с целта ¹	• ASO свързва мишена независимо от РНКазата N ¹
• RISC – siRNA остава свързана през многобройни цикли на разцепване ⁴	• ASO и RNA-за Н dissociране между разцепванията ¹
• Използва естествен каталитичен механизъм ⁵⁻⁷	
• Постоянно разцепване	• Вариабилно разцепване
– Винаги между нуклеотида 10 и 11 (see green above) ²	– Многобройни възможни места за разцепване (see green above) ²

^aPredominant mechanism
¹Depends on sequence, target, and desired mechanism (RNA repression vs RNA cleavage)
²mRNA, messenger RNA, ribosome, RNA-templated oligonucleotide complex, RNase H, ribonuclease H
³ Delleave & Damha. Chem Biol 2012; 19:937-54; 2. Cooke. Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications, 2nd ed. CRC Press;
⁴ Niemietz et al. Molecules 2015;20:17944-75; 4. Hulstberg & Zimov. Science 2002;297:656-60; 5. Nagai et al. Plant Cell 1990;2:279-89; 6. Fire et al. Nature 1998;391:806-11; 7. Eberhart & Tuschli. Nature 2001;411:434-8

ОБОБЩЕНИЕ

- В групата на пациентите, които са на лечение с Patisiran, се установява 81% понижние на серумното ниво на транскриптин, независимо от възрастта, пола и генотипа.
- Клиничното проучване показва, че понижаването на транскриптините нива може да бъде ефективен терапевтичен подход. Установява се, че Patisiran значително подобрява сензомоторните и автономните признаци на полиневропатията при пациенти с херидитарна транскриптинова амилоидоза.
- Допълнително, лечението с Patisiran значително подобрява качеството на живот, ходенето, хранителния статус и ежедневните дейности. При 8% от групата с Patisiran се установява преминаване от асистирано към неасистирано ходене.
- При плацебо групата заболяването има бърз, прогресиращ ход, влошаване на симптомите и понижена функционална активност.
- По отношение на безопасността на медикамента се установяват леки до умерени странични реакции при 20 % от пациентите, които получават Patisiran, като честотата им намалява с времето, и при 10% от пациентите, които са на плацебо. Най-честите странични реакции са периферни отоци, диария, гадене и свързани с инфузите. Смъртността е сходна в двете групи.

Фаза 3 резултати от рандомизирани плацебо контролирани проучвания за Patisiran и Inotersen: Ефикасност

Patisiran Фаза 3 проучване ¹	Inotersen Фаза 3 проучване ²																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметър</th> <th>Резултат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Популация</td> <td>• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n = 225; 148 работен, 77 плацебо)</td> </tr> <tr> <td>Групирване на пациентите</td> <td>• 95% от пациентите на работен плацебо¹</td> </tr> <tr> <td></td> <td>• 77% от пациентите на плацебо изключват проучването</td> </tr> <tr> <td>Първична крайна точка mNIS+7³</td> <td>• 34.0-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)</td> </tr> <tr> <td>Вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN</td> <td>• 21.1-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметър	Резултат	Популация	• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n = 225; 148 работен, 77 плацебо)	Групирване на пациентите	• 95% от пациентите на работен плацебо ¹		• 77% от пациентите на плацебо изключват проучването	Първична крайна точка mNIS+7 ³	• 34.0-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)	Вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN	• 21.1-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметър</th> <th>Резултат</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Популация</td> <td>• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n=71; 112 работен, 60 плацебо)</td> </tr> <tr> <td>Групирване на пациентите</td> <td>• 77% от пациентите на работен плацебо²</td> </tr> <tr> <td></td> <td>• 87% от пациентите на плацебо изключват проучването</td> </tr> <tr> <td>Съпътстваща първична крайна точка mNIS+7, 38 18 месеца⁴</td> <td>• 19.7-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)</td> </tr> <tr> <td>Съпътстваща вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN</td> <td>• 11.3-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)</td> </tr> </tbody> </table>	Параметър	Резултат	Популация	• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n=71; 112 работен, 60 плацебо)	Групирване на пациентите	• 77% от пациентите на работен плацебо ²		• 87% от пациентите на плацебо изключват проучването	Съпътстваща първична крайна точка mNIS+7, 38 18 месеца ⁴	• 19.7-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)	Съпътстваща вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN	• 11.3-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)
Параметър	Резултат																								
Популация	• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n = 225; 148 работен, 77 плацебо)																								
Групирване на пациентите	• 95% от пациентите на работен плацебо ¹																								
	• 77% от пациентите на плацебо изключват проучването																								
Първична крайна точка mNIS+7 ³	• 34.0-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)																								
Вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN	• 21.1-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)																								
Параметър	Резултат																								
Популация	• NAT1R амилоидоза с полиневропатия (n=71; 112 работен, 60 плацебо)																								
Групирване на пациентите	• 77% от пациентите на работен плацебо ²																								
	• 87% от пациентите на плацебо изключват проучването																								
Съпътстваща първична крайна точка mNIS+7, 38 18 месеца ⁴	• 19.7-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)																								
Съпътстваща вторична крайна точка NIS-L-L, QoL-DN	• 11.3-пункта разликата при работен спрямо плацебо (p<0.001)																								

Тъй като не са провеждани едно-срещу-друго проучвания, директното сравнение не е възможно

¹ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ² Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ³ Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ⁴ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ⁵ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ⁶ Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ⁷ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ⁸ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ⁹ Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ¹⁰ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ¹¹ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ¹² Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ¹³ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ¹⁴ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ¹⁵ Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ¹⁶ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ¹⁷ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99. ¹⁸ Adams et al. JAMA 2018;319:1989-99. ¹⁹ Adams et al. NEJM 2018;378:131-41. ²⁰ Adams et al. Lancet 2018;391:1989-99.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Лечението с Patisiran е одобрено от EMA и FDA през август, 2018 г. и е показано за лечение на първи и втори стадий на периферната невропатия.
- Липсват директни сравнителни клинични проучвания за ефекта от лечение с Patisiran и Tafamidis до момента. Насордо е проведено и публикувано индиректно сравнение на ефикасността на лечението на Patisiran и Tafamidis, като е приложен стандартизиран метод по двойки на Bisher за крайни точки, използвани в клиничните проучвания APOLLO и Tafamidis Fx-005: промяна от базисното ниво в Neuropathy Impairment Score-lower limbs (NIS-LL), въпросника Norfolk QoL-Diabetic Neuropathy (QoL-DN), NIS-LL отговора и mBMI спрямо плацебо.
- Анализът на данните за пациентите, които са в първи стадий на ФАП, лекувани с Patisiran, предполага по-добър терапевтичен ефект спрямо лекуваните пациенти с Tafamidis за всички крайни точки със значително подобрене в средната промяна в NIS-LL и QoL-DN на 18 месеца (Plante-Bordeneuve V. и сътр., 2019).

СЕСИЯ 3

Модератори: Валерия Калева, Людмила Ангелова

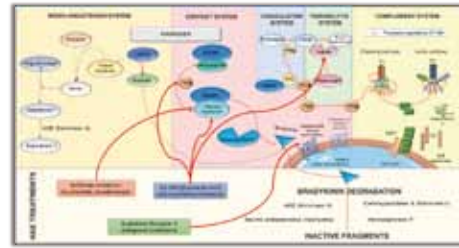
- ▶ **Наследствен ангиоедем в България: 47 години по-късно**
М. Стаевска
- ▶ **Актуални аспекти при диагнозата и проследяването на пациенти с рекомбинантен растежен хормон**
И. Стоева
- ▶ **Проблеми при децата с редки болести след навършване на 18 години**
Р. Тинчева
- ▶ **Къде са скрити микроделеционните синдроми?**
А. Савов
- ▶ **Какво ново при вродените метаболитни заболявания на черния дроб?**
Л. Матева
- ▶ **Di George синдром през погледа на детския кардиолог**
А. Кънева

НАСЛЕДСТВЕН АНГИОЕДЕМ (НАЕ) В БЪЛГАРИЯ: 47 ГОДИНИ ПО-КЪСНО

Мария Стаевска

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.



Алгоритъм на Вълков et al. 2014

Определение

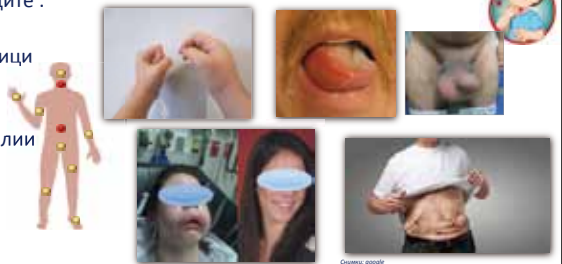
Ангиоедемът е хетерогенна съвкупност от различни състояния, водещи до локализиран пароксизмален хиперпермеабилитет и прояви на оток на дълбоките слоеве на кожата и/или субмукозата.



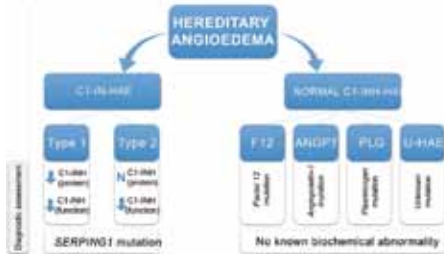
Симптоми на НАЕ с дефицит на C1-инхибитора

Рецидивиращ, самоограничаващ се оток на подкожието и лигавиците:

- Крайници
- Лице
- Език
- Гениталии
- ГДП



Наследствен ангиоедем (НАЕ)



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

Вълков, Стаевска, Калев, Димитров, Димитров, 2019

Глава 6: Алгоритъм за диагностициране и поведение при пациенти с прояви на ангиоедем

Характеристики АЕ	Хистаминергичен	Брадикинин-медиран	
		Придобит	Наследствен
Скорост на началото	Минути	Часове	Часове
Асоциация с уртикария	Често	Не	Не #
Време до спонтанно преминаване	Минути до часове	Дни	Дни
Възраст на появата	Всяка	След 4-та декада; След 6-та декада за ACEI-AE	1-2 декада от живота
Предимна локализация	Лице (клепачи, устни); Понякога длани и ходила (при ДПУ)	Устни, език, увула, дихателни пътища	Лице, периферни оточи, коремни кризи, дихателни пътища
Тригери, влошаващи фактори	Известни алергени или без ясен провокиращ фактор	Лекарства	Травма, инфекции, трес, хормонални колебания
Фамилна анамнеза	Не	Не	Да
Индукции / екзацербации лекарства	НСПВС	ACEI, ARB, глиптини, сакубитрил	ACEI, естрогени
Лекарства на избор	Антихистамини, кортикостероиди, адреналин	C1-INH*, Icatibant*, tranexamic acid*	C1-INH, Icatibant

Наследствен ангиоедем (НАЕ)



автоматно доминантно унаследяване



25% de-novo мутация



Глава 6: Алгоритъм за диагностициране и поведение при пациенти с прояви на ангиоедем



Вълков et al. 2018, Дисертационен труд

Началото...

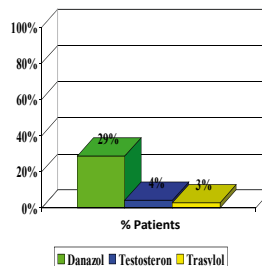


Проф. Божко Божков
(1930 - 2014)

Първият пациент е диагностициран от проф. Божко Божков през 1972 г.

Изследването на C1inh 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".



Проф. Божко Божков
Prof. Sir Peter Lachmann

Регистрация на специфична за
HAE терапия в България

	C1-INH дефицит	C1-INH нормален
Наследствен	C1-INH-AE	nC1-INH-AE
Придобит	C1-INH-AAE	InH-AAE

Наследствена на HAEK

Визуализация 2018, Дисертационен труд

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

Stanazolol: единственият избор...



Интернет фитнес сайтове...

Глава 3: Ретроспективна група: демографски характеристики

Пациентска група
Период 1972-2012

Период 1972-2012	Брой	%
Пациенти с АЕ	202	100%
Тип 1	171	85%
Тип 2	26	13%
Неизяснени	5	2%
Фамилни с АЕ	41	100%
Тип 1	28	68%
Тип 2	12	29%
Неизяснени	1	2%
Пол		
Жени	91	45%
Мъже	111	55%

Период 1972-2012		Брой	%
Фамилна анамнеза	Положителна	174	86%
	Отрицателна	20	10%
	Неизяснена	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%
	Загинали	56	27%
	Загубени от проследяване	100	50%

Резултати и обсъждане

Глава 3: Проспективна група: пациенти с редки форми на ангиоедем

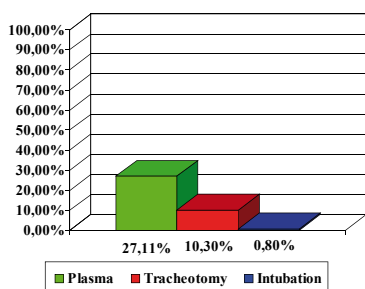
Период 2013-2018

Пациенти с АЕ	Общо	Брой	%
Общо	85	100%	
C1-INH-AE Тип 1	68	80.0%	
C1-INH-AE Тип 2	12	14.1%	
C1-INH-AAE	2	2.4%	
InH-AAE	1	1.1%	
nC1-INH-AE	2	2.4%	
Фамилни с C1-INH-AE	Общо	26	100%
Тип 1	22	84.6%	
Тип 2	4	15.4%	



Визуализация 2018, Дисертационен труд

Лечение на пристъпите преди 2013 г.



Глава 3: Проспективна група: демографски характеристики

Период 2013-2018			
Възраст (към 2018 г)		Средна	Обхват
	C1-INH-AE	43	(8-84)
	C1-INH-AAE	55	(48-62)
		Брой	%
Пол C1-INH-AE	Жени	43	53.7%
	Мъже	37	46.3%
Пол AAE	Жени	3	60%
	Мъже	2	40%

Период 2013-2018	C1-INH-AE	Брой	Процент %
Фамилна анамнеза (ФА)	Положителна ФА	64	80%
	Отрицателна ФА	16	20%
Възраст на проява	Средна (обхват)	10.4 години	(1-50)
Възраст при диагнозата	Средна (обхват)	27.2 години	(2-79)
Забавяне на диагнозата	Средна (обхват)	16.8 години	(0-74)
Продължителност на проследяването в Клиниката	Средна (обхват)	16.0 години	(1-42)

Резултати и обсъждане

НАЕ в България: карта на пациентите с редки форми на ангиоедем

Област	Брой	Процент	Средна възраст
Бургас	1	2.5%	38.0
Варна	1	2.5%	40.0
Велико Търново	1	2.5%	42.0
Видин	1	2.5%	45.0
Враца	1	2.5%	48.0
Габрово	1	2.5%	50.0
Добрич	1	2.5%	52.0
Дупница	1	2.5%	55.0
Елхово	1	2.5%	58.0
Кюстендил	1	2.5%	60.0
Ловеч	1	2.5%	62.0
Пазарджик	1	2.5%	65.0
Перник	1	2.5%	68.0
Плевен	1	2.5%	70.0
Пловдив	1	2.5%	72.0
Разград	1	2.5%	75.0
Русе	1	2.5%	78.0
Сливница	1	2.5%	80.0
Смолница	1	2.5%	82.0
Сопот	1	2.5%	85.0
Стара Загора	1	2.5%	88.0
Тевнополе	1	2.5%	90.0
Търговище	1	2.5%	92.0
Хасково	1	2.5%	95.0
Храстово	1	2.5%	98.0
Ямбол	1	2.5%	100.0

Съществуват 13 области, в които няма нито един диагностициран случай на НАЕ. Това прави липса на диагнозата в част от България с общо население около 2.5 млн. души, където се очаква да живеят между 40 и 250 пациенти с C1-INH-НАЕ. В други области, макар да има няколко диагностицирани случая на НАЕ, изчислената честота на болестта е много под очакваната (например Стара Загора, Шумен, Благоевград, Враца, Перник).

Смъртни случаи (2013-2018)

C1-INH-НАЕ	Брой	Възраст (средна)
Загинали пациенти	4 (3 мъже)	55.0
От НАЕ	0	-
От друго	4	55.0
Причини за смъртта		
Сърдечно-съдово заболяване	2	49.5
Злокачествено заболяване	1	47.0
Неврологично заболяване	1	74.0

Липса на смърт от НАЕ в семейството се наблюдава в увеличените 39%

България след 2013: Терапевтично поведение при НАЕ

Период 2013-2018	C1-INH-НАЕ	Случаи (n/76)	Процент %
Специфична терапия за C1-INH-НАЕ	При нужда		
	C1-INH концентрат	70	92.1%
	> pdC1-INH	11	14.5%
	> rhC1-INH	59	77.6%
Профилактика	Icatibant	2	2.6%
	Андрогени	7	9.2%
	Транексамова киселина	1	1.3%
	C1-INH концентрат	6	7.9%

Глава 3: Смъртни случаи (2013-2018) и продължителност на живота в България

Очаквана продължителност на живота в България и средна възраст на смърт при пациентите с C1-INH-НАЕ

Глава 3: Смъртни случаи в резултат на фатален ангиоедем

Загинали преди 2012 година са 27% от пациентите (56 пациенти: 28 жени и 28 мъже). Средната възраст на загиналите е 36.6 години.

Период 1972-2012	Брой	%	Възраст при смъртта (средна)
Загинали пациенти с НАЕ	56 (28 жени)	100%	36.6 години
От НАЕ	34 (18 жени)	60.7%	33.3 години
От друго	10 (6 жени)	17.9%	66.7 години
Неясна причина	12 (4 жени)	21.4	21.3 години

Начало на симптомите vs. Поставяне на диагнозата

Прави впечатление, че симптомите на НАЕ започват до 20 годишна възраст при 93.3% от пациентите, докато едва 45.3% получават диагноза преди навършване на тази възраст.

Забавяне на диагнозата	Средна (обхват)	16.8 години (0-74)
------------------------	-----------------	--------------------

Глава 3: Смъртни случаи и анамнеза за фатален ангиоедем в семейството

Сред загиналите в резултат на НАЕ: 75% получават фатална Л-атака преди поставяне на диагнозата.

Загинали в резултат на НАЕ	Брой	%
С поставена диагноза	8	23.5%
Без поставена диагноза	26	76.5%

Клинични прояви на НАЕ

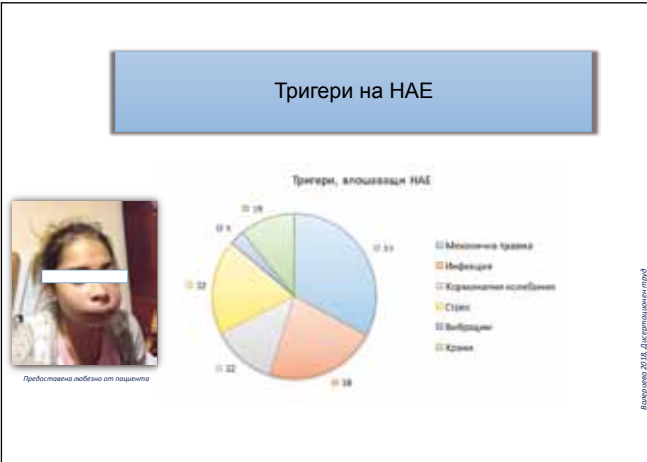
Локализация на НАЕ, %	Процент
Периферни отоци	98.8
Орал-фациални	98.7
Всички части	91.9
Ганглиозни	55.7
Паренхимален оток	44.3
Неврологични	27.8



Генетичното изследване при пациентите с ангиоедем

Идентификационен номер	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция	Секвенция
101	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
102	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
103	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
104	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
105	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
106	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
107	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
108	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
109	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
110	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
111	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
112	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
113	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
114	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
115	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
116	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
117	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
118	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
119	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
120	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
121	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
122	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
123	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
124	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
125	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
126	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
127	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
128	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
129	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
130	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
131	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
132	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
133	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
134	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
135	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
136	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
137	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
138	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
139	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
140	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
141	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
142	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
143	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
144	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
145	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
146	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
147	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
148	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
149	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG
150	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG	CTGAGGAGG

Валериева 2018, Дисертационен труд



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 първоначалната 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

Глава 3: Ятрогенни процедури

Пациент на 70 г. съобщава за

- 3 оперативни интервенции в миналото,
- 5 спешни ендоскопски изследвания, както и
- многократни хоспитализации по повод на коремни болки.

Валериева 2018, Дисертационен труд

НАЕ има непредвидим ход

Лечение при нужда	Краткосрочна профилактика	Дългосрочна профилактика
rhC1-INH / и.в	C1-INH / и.в	Androgens / п.о
icatibant / с.к	Androgens / п.о	C1-INH / и.в
ecallantide / с.к	Androgens / п.о	C1-INH / с.к
		lanadelumab /с.к

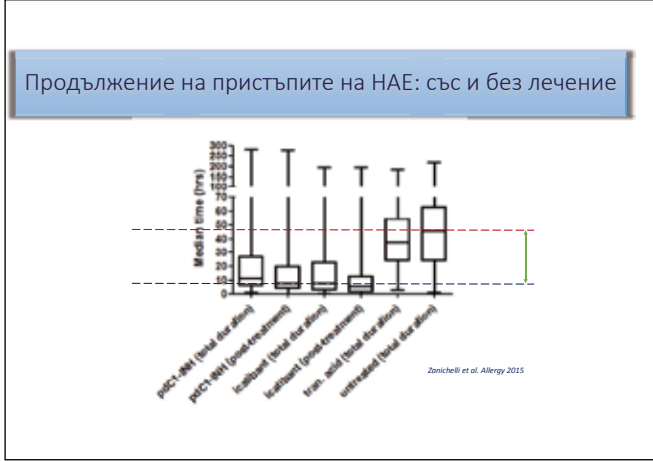
Валериева 2018, Дисертационен труд

Изследване приносите на генетичното изследване и биобанкирането при пациентите с ангиоедем

Това представлява най-голямото генетично изследване в българската популация на пациенти с брадикинин-медиранни форми на ангиоедем.

Осъществихме генотипизиране на 73% от всички диагностицирани семейства с НАЕ в България. При 13 от семействата бе открита патогенна мутация в *SERPINC1* гена, като 3 от тези мутации се откриха за първи път като причинни за C1-INH-НАЕ. Разпознатите мутации бяха описани и съобщени в публичната Human Genome Database.

Валериева 2018, Дисертационен труд



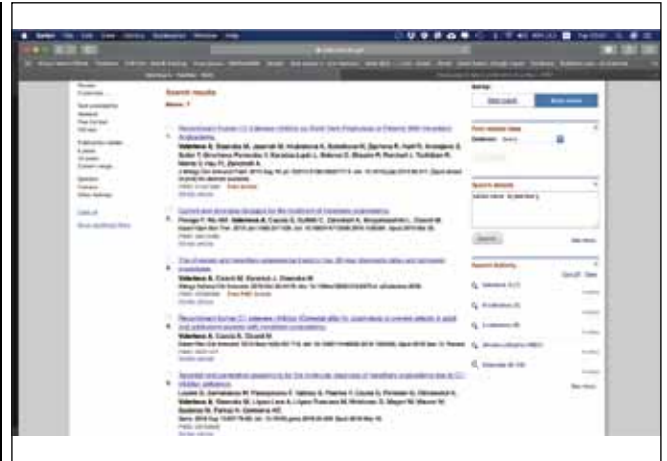
Поведение при симптоми на НАЕ

- 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 интубация, спешна трахеотомия или крикотомия !

- 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!



АКТУАЛНИ АСПЕКТИ ПРИ ДИАГНОЗАТА И ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ПАЦИЕНТИ С РЕКОМБИНАНТЕН РАСТЕЖЕН ХОРМОН

Ива Стоева

1. Редовно измерване на ръста и телото на децата от медицински специалисти
2. Информацията се нанася върху растежни криви
3. При откриване на отклонения от нормата се предприемат съответни изследвания
4. Резултат=поставяне на диагноза по-рано
5. Прогнозата се подобрява при по-ранно диагностициране

Garner, P et al Arch Dis Child 2000; 82, 197-201

Важни категории по отношение на индикациите за лечение с rhGH

- 1A.1 Клинично дефинирани синдроми
 - 1A1.a Синдроми, класифицирани другде:
 - 1a.17 Noonan
 - 1a.18 PWS
 - 1a.20 Silver Russel
 - 1a.21 Turner
- 1A.2 МГВ без или с недостатъчен catch up растеж (ICD 10 P05.1)
- 1B.3 Дефицит на растежен хормон (ICD10 E23.0)
- 1B.4 Други заболявания на оста Растежен хормон-IGF

International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED) ²

www.icped.org

Въпроси

- **Кои растежни криви** да се използват?
 - WHO 2006, CDC-NHCS, Prader-Largo, национални- напр. Станимирова? Значителни разлики в отделните страни
 - Повечето са трансверзални – недостатък
- **Кои заболявания** да бъдат диагностицирани?
 - Естествен ход с продължителен период на аукологични симптоми като водещи
 - Доказателства, че ранната диагноза обуславя по-добра прогноза
- **Как да се дефинира отклонения растеж?**
 - Прости критерии
 - Комплексни алгоритми

Необходимост от валидирани, основаващи се на доказателства алгоритми за дефиниране на отклонения растеж

Въвеждането им чрез софтуер е възможно

Необходимо предварително условие: широко разпространения на подобни програми

Препоръки за лечение NICE (National Institute for Clinical Excellence)

- **ДРХ** изолиран или като част от множествения тропен дефицит /МТД/
- **Синдром на TURNER**
- **Синдром на Prader-Willi**
- **Нисък ръст асоцииран с ХБН**

Off label use: кистична фиброза, възпалителни заболявания, леки форми на скелетни дисплазии
 “РХ не би трябвало да се прилага ‘off-label’ изключение са т.н. clinical trials при които може да се проучи ефикасността и сигурността съгласно предварително одобрен протокол. В някои страни е нелегално назначаването на РХ за off-label индикации”

DB Allen et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. European J Endocrinology 2016, 174:2, 1-9.

Ранна диагноза на заболявания с нисък ръст /1/

- **Финландия:** традиции в мониторирането на растежа от педиатрите над 30 години
- Наредба за минимум 20 измервания на ръста от раждането до 12 годишна възраст
- Обучение на сестрите в практиките на ОПЛ за прецизни антропометрични техники
- Наличие на популационни национални референтни растежни криви в съчетание с компютъризация на здравните прегледи при ОПЛ
- 3 правила за скрининг с оглед определяне на отклонен линеарен растеж:
 - Разлика между актуалния ръст и средната норма в SDS
 - Разлика между актуалния ръст и прицелния ръст в SDS
 - Промяна на SDS на ръста за определен период

Одобрени индикации за лечение с rhGH

Индикация	Европа (EMA)	България (МЗ, НЗОК) ¹	САЩ (FDA)	Япония
ДРХ (GHD)	+	+ 1993	+ 1985	+
ХБН (CRI)	+	+	+ 1993	+
Синдром на Търнер (TS)	+	+	+ 1997	+
Синдром на Прадер-Вили (PWS)	+	+	+ 2000	+
МГВ (SGA)	+	-	+ 2001	+
SHOX haploinsuff	+	-	+ 2006	+
Идиопатичен нисък ръст (ISS)	-	-	+ 2003	-
Синдром на Нунан (NS)	-	-	+ 2007	-

¹https://www.nhif.bg/get_file

Ранна диагноза на заболявания с нисък ръст /2/

- автоматизираната система за мониториране на растежа е тествана за 1 година при 241 000 деца като **ефективна**
 - Интегриране на алгоритъма за скрининг в електронното здравно досие
 - Автоматичен трансфер на отклонени данни към педиатър-ендокринолог за интерпретация на растежните данни ¹
- Насочването от ОПЛ за изследвания се базира на препоръките от педиатър-ендокринолог
- Постига се по-висок процент поставени диагнози за година в сравнение със стандартното мониториране - 28 vs 4 или честота на диагностицираните заболявания с нарушен растеж от 5.9 нараства на 13.4% /ESPE диагностична класификация/

Златен стандарт за мониториране на растежа = автоматизирано мониториране на растежа

¹Sankilampi,U et al JAMA 2013; 310, 1071-1072

Скрининг за нисък ръст - CrescNet опит

Средна възраст в началото на лечението \pm SD

	ДРХ общо 139
Не е партньор в CrescNet	9.5 \pm 3.78 (44)
	p 0.26
Crescent партньор	8.77 \pm 3.4 (95)
Пациенти без скрининг	9.28 \pm 3.39 (65)
	p 0.03
Пациенти след скрининг	7.67 \pm 3.2 (30)

W. Hoepfer et al. - Early detection of Growth disorders with the CrescNet System at the Leipzig Treatment Center. Dtsch Arztebl Int 2011, Feb 108(8):123-128

РХ стимулационни тестове не се изискват (2) (условно)

- Аукологични критерии
- Хипоталамо-хипофизарна патология (ектопична неврохипофиза, хипофизарна хипоплазия и абнормен инфундибулум, Ту или ирадиация)
- Дефицит на поне още един тропен хормон
- Новородени
 - Хипогликемии
 - РХ да не е $>$ 5 mcg/l
 - Дефицит на поне един допълнителен тропен хормон и/или класическата триада от образното изследване (ектопична неврохипофиза, хипоплазия на хипофизата с абнормен инфундибулум)
- **Save:** ниски РХ нива изолирано по време на спонтанна хипогликемия не са достатъчни!

A Grimberg et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency. Horm Res Paediatr 2016;86:361-397

Нисък ръст и ДРХ

- Нисък ръст се установява при около **2.5%** от децата
- Честа причина за консултиране на педиатър и/или пед.-ендокринолог
- ДРХ: 1:4000 – 1:10 000 ¹⁻⁴
 - България 1:19 000 новородени ⁵
- 6.82/100 000 (0-22 г); момчета 2x по-често: 8.96/100 000 vs. 4.56/100 000;
- Допуска "по-висока болестност, поне два пъти, ако е налице скрининг"
- Изолиран ДРХ при 26.4% vs множествен тропен дефицит 73.6%
- "идиопатичен" 63%
- Късна диагноза: обикновено след 6-7 г

¹ Lindsay, R et al. *J Pediatr* 1994;125(1):29-35; ² Rona, RJ et al. *Arch Dis Child* 1977; 52(3):197-208; ³ Vimpani, GF et al *Br Med J* 1977; 2(6084) 427-430; ⁴ Bao, XL et al *Chin Med J(Engl)*. 1992; 105(5) 401-405; ⁵ Peneva, L. Hyposomatotropism in childhood and adolescence, Dissertation, 1984, Medical Academy Sofia, p. 191-193

Кога задължително трябва да започне изследването за ДРХ ¹

1	Тежко изоставане в ръста (ръст $<$ -3 SDS)
2	Ръст под -1.5 SDS от среднородителския ръст
3	Ръст под -2 SDS и Скорост на растеж през последната година под -1 SDS или Намаляване на SDS на ръста с повече от 0.5 SDS през последната година
4	Скорост на растеж под -2 SDS за една година или под -1.5 SDS през последните 2 години
5	Признаци за интракраниална лезия
6	Признаци за множествен тропен дефицит
7	Неонатален период: симптоми за ДРХ – хипогликемии, жълтеница, микроцефалус, дефекти на срединната линия

¹ Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of GH deficiency in childhood and adolescence – summary statement *JCEM* 2000; 85(11):3990-3993

Диагноза при ДРХ /1/:

- Клиничната изява и аукологичията са най-важни диагностични фактори
- Резултатите от стимулационните тестове за РХ зависят от метода на изследване на РХ, пубертетния стадий, хранителния статус на детето, секреторната динамика на РХ; те са с недобра възпроизводимост
- Въпреки значителното припокриване на IGF-1 и IGFBP3 при деца с ДРХ спрямо здрави връстници, те са с приемлива специфичност и са полезни, ако са съчетани с други диагностични критерии
- Отклонения на хипофизата /ЯМР/ с висока вероятност насочват към персистиране на ДРХ и евентуално развитие и на други тропни дефицити
- **Деца с изолиран ДРХ и фамилна анамнеза за ДРХ би трябвало да се скринират за мутации в GH1 и GHRHR**

Stanley, T. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*. 2012, 19 (1) :47-52. doi:10.1097/MED.

Етиологична диагноза

- Молекулярно генетични проучвания: СБАЛДБ, ЦММ МУ София, НГЛ-МД (грантово проектно финансиране 2001-2015)
 - PROP-1, POU1F1, HESX-1, SOX2,3: само PROP-1 доказан, най-често 150delA ^{1,2}
 - aCGH за синдромните форми на ДРХ
 - GH1 анализ и MLPA като следващ етап; targeted NGS
 - Нова IGSF-1 мутация при за първи път при български пациент в сътрудничество с J.-M. Wit ³
- SRS диагностика Геника, ЦММ
- PWS

¹Stoeva, L. et al. First results of the PROP-1 mutational screening in Bulgarian patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res*, 58, 2003, Suppl 2, p.170. ²A. Arojo, I. Stoeva et al. Screening for POU1F1 mutations among Bulgarian patients with congenital hyposomatotropism. *Horm Res Paediatr*, 80, 2013, suppl1, 317-318. ³Stoeva, I., A. Arojo, D. Pencheva, S. Joutsa, R. Kanava, M. Loskoot, JM Wit. Fluctuating thyroid function, inconsistent spontaneous and stimulated GH secretion, and pituitary hypoplasia in a boy with a novel IGSF1 mutation. *Horm Res Paediatr* 88, 2017,152.

Стимулационни тестове за РХ

- Продължават да играят голяма роля
- Редица проблеми /нефизиологично, фармакологично обременяване, различни прагови концентрации 7, 8, 10 mcg/l дефиниращи ДРХ
- Инвазивни за деца
- Продължителност от 2-4 часа
- Потенциални рискове и редица странични действия
- Максималният РХ отговор зависи от пубертетния стадий /прайминг с полови хормони?, телесната маса, секреторната динамика преди стимулацията, продължителността на гладуването ...
- Най-често с инсулин, глюкагон, клонидин, аргинин /трудно се набава в РБ/, L-DOPA
 - GHRH рядко се прилага в ранното детство /хипоталамичните форми биха имали висок РХ отговор
 - GHRP-2 (GH releasing peptide 2) нов тест ¹
 - Липсват значими странични действия
 - Необходимост от натрупване на повече информация преди широко клинично приложение

¹ Asakura Y et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(5):473-480

МОНИТОРИРАНЕ

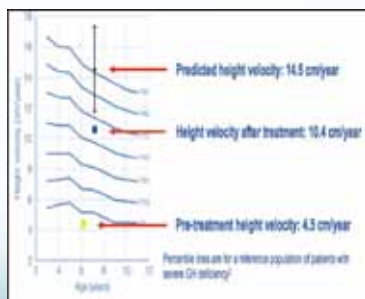
- Широко спектър от заболявания с нарушен растеж, при които се прилага растежен хормон;
- Изключителна вариабелност по отношение на фенотипната, биохимичната и молекулярната характеристика.
- Следователно, очаквана е и вариабелността в отговора /краткосрочен и дългосрочен/ по отношение на ръста в хода на лечението с растежен хормон.
- Някои от компонентите на тази вариабелност вече могат да бъдат прогнозирани, съобразени и така терапията да бъде индивидуализирана.
- Причините за други остават неясни; трябва да се приеме, че не всяко заболяване с нарушен ръст може да бъде лекувано успешно с растежен хормон.
- Много е важно да се търсят и идентифицират вероятните причини за вариабелния отговор спрямо растежния хормон;
- Особено **важни приоритети** е своевременно идентифициране на пациентите с липсващ отговор към растежен хормон

Широк спектър от възможни отговори към РХ

Зависимост от :

- изходните характеристики на пациента
- чувствителността му към лечението

Wit JM, Ranke MB, Albertsson-Wikland K et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models. *Horm Res Paediatr* 2013;79: 257–70.



Скорост на растеж

- Промяната след начало на лечение с рекомбинантен растежен хормон варира значително:
 - при един и същи пациент през различните години
 - между отделните пациенти с една и съща диагноза
 - между пациентите с различни диагнози

Ако тези разлики не бъдат взети под внимание

- някои пациенти могат да получат недостатъчна, или
- ненужно висока доза РХ,
- могат да не достигнат техния прицелен среден родителски ръст (СРР),
- съпътстващи патологии или незадоволително придържане към лечението могат да останат незабелязани.

Определения (1)

«Отговор»

- промяната в даден параметър, индуцирана от лечението
 - обикновено зависи от използваната доза
 - може да бъде изразено количествено чрез кривата „доза-растежен отговор“.

Възможност за отговор

- вродената способност на дадено лице да расте в отговор на РХ

Оценка

- чрез сравняване на прогнозирания растежен отговор на детето, базиран на неговите биологични характеристики, спрямо действителния отговор към РХ;
- Растежен отговор, който е по-малък от очаквания, показва, че пациентът има по-малък възможен отговор към РХ в сравнение с деца на същата възраст и със същите биологични характеристики.

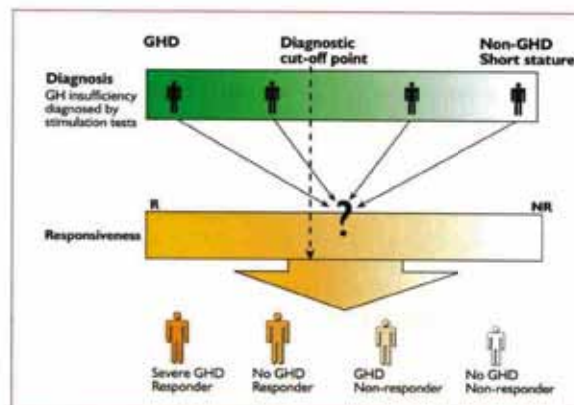
Определения (2) Индекс на възможен отговор (Index of Responsiveness, IoR)

Мярка за индивидуалната способност на дадено лице за отговор към РХ.

$IoR = \frac{\text{реална} - \text{прогнозирана растежна скорост}}{\text{CO на грешката за прогнозирания отговор}}$

Прицелен среден родителски ръст

- Прогнозираният ръст на детето според ръста на неговите родители.
- Изчислението на средния родителски ръст (СРР) дава представа за естествения генетичен потенциал на лицето и се изчислява, както следва:
 - $(\text{SDS}) \text{ на прицелния ръст} = (\text{SDS} \text{ на ръста на бащата} + \text{SDS} \text{ на ръста на майката}) / 1.61$



Моделите за прогнозиране на ръста

- Комбинират избрани диагностични променливи за прогнозиране на растежния отговор при дете на лечение с РХ
- Оптимизиране и персонализиране на РХ-дозата
- Подобряване на разход/ефективност (cost/effectiveness)
- Подобряване на риск/ползи (risk/benefit)
- Прогнозирането на отговора след краткотрайно приложение на РХ не е научно упражнение-приложено умело е извънредно полезно средство в диагностично-лечебния план

Видове модели за прогнозиране/в зависимост от вида на променливите/

Тип 1

- Въз основа на променливи преди начало на лечението
- „to treat or not to treat”
- “how to start treatment”

Тип 2

- Въз основа и на ранния отговор в променливите по време на терапията
- Помага при взимане на решение за:
 - Продължаване
 - Прекъсване
 - Персонализиране, промяна на терапията

Фази на растеж в отговор на лечение с РХ и значими индикатори измерващи резултата

Фаза	Индикатор в зависимост от възрастта при началото на лечение	
	Малки деца	Перипубертетни и юноши
Начален catch up	Параметри за скорост и продължителност /коригирани за възраст, разстояние до прицелния ръст и тежестта на ДРХ/; интегриран отговор (SDSh-SDS TH)	Параметрите за скорост, продължителност и достатъчност са смесени с пубертетния растежен скок; много трудно се поддава на анализирание
Поддържаща	Дефинирана от SDSh-SDS TH	липсва
Пубертетен растежен скок	Пубертетен прираст/коригиран за пол и възраст при начало на лечението/	Смесен с catch up, трудно изчисляване, зависи от пубертета, индукцията му, прилагането на GpRHa
Краен ръст	SDS Краен ръст- SDS TH	SDS Краен ръст- SDS TH

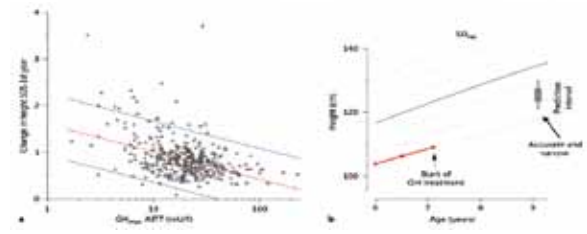
JM Wit, MB Ranke et al. Personalized approach to Growth hormone treatment: Clinical use of Growth Prediction Models. *Horm Res Pediatr* 2013, 79, 257-27

Тип 1 променливи

4 основни категории

- **Статус при раждане:** тегло, дължина, пол, ранен постнатален растеж
- **Генетичен потенциал:** CPP, прицелен ръст, диагноза- напр. TURNER синдром
- **Актуални биологични променливи:** диагноза, възраст, пубертетен стадий, тегло, степен на изоставането в линейния ръст, растежна скорост преди лечението, костна възраст, биохимични маркери /GHmax, IGF1, IGFBP3, костни маркери/
- **РХ:** доза, честота инжекции, възраст при начало на лечението

Отговор към рекомбинантен РХ Gothenburg Prediction Models



a) Промени в SDSr през първата година от лечението спрямо максималния стимулиран (Arg-HCL) отговор на РХ

b) Прогностичен интервал на ръста
 Kriström B, Albertsson Wikland K: Growth prediction models, concept and use. *Horm Res* 2002;57(suppl 2):66-70.

Тип 2 променливи

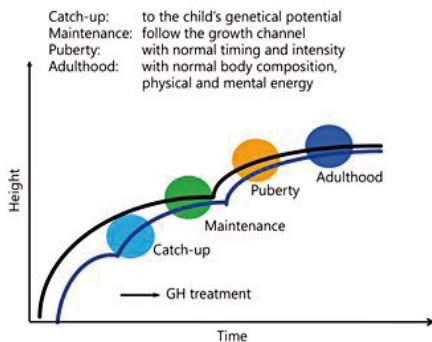
2 основни категории:

- **Ръст и растежна скорост**
- **Биохимични маркери** на растеж: серумни и/или маркери в урината на **костния метаболизъм**, IGF1, IGFBP3

Отговор към рекомбинантен РХ Cologne Model

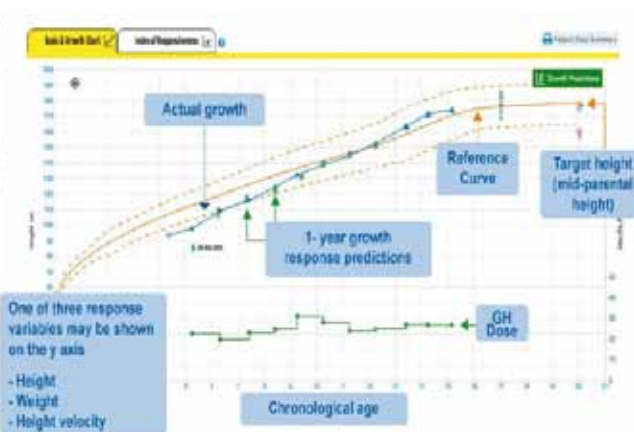


Schonau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Bramswig J, Blum WF: A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001;144:13-20.

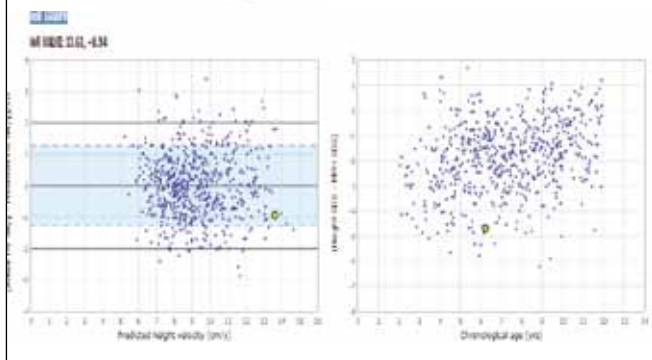


Концепция за лечение с РХ през целия живот по Kriström B, Albertsson Wikland K: Growth prediction models, concept and use. *Horm Res* 2002;57(suppl 2):66-70.

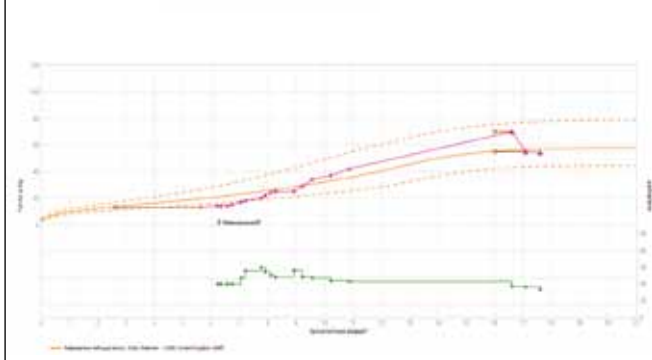
Теоретично, отговорът към РХ може да бъде проучван през различни фази (начален catch-up, поддържаща, пубертетен растежен скок и краен ръст при възрастните), чрез различни измерващи резултатите индикатори



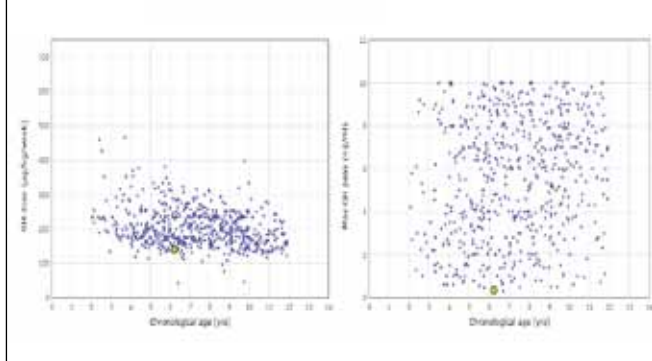
CPHD_MKM iGRO data



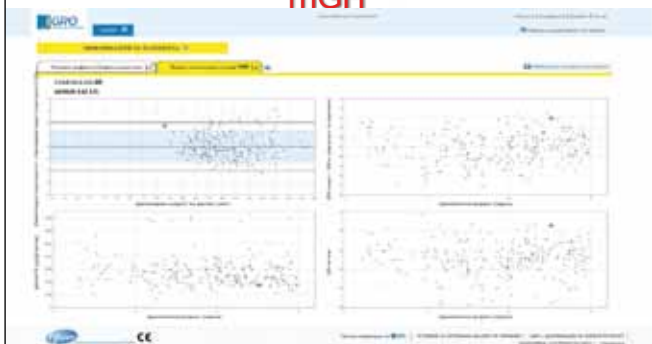
МКМ_СРНД тегло



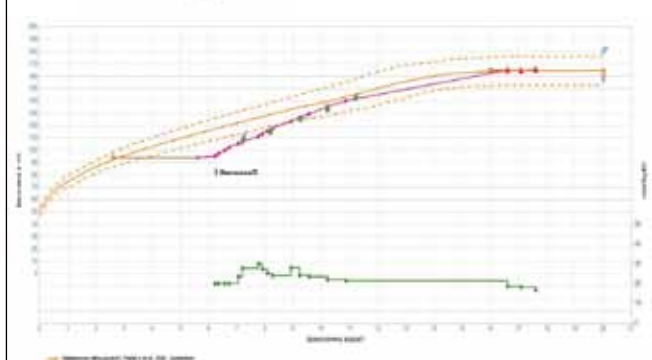
МКМ_СРНД 2 iGRO



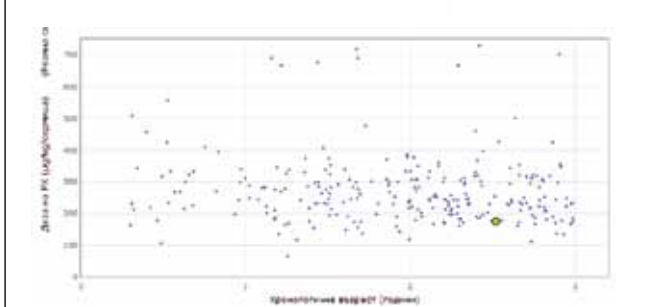
ЕРР_СРНД Промяна терапевтична стратегия старт rhGH



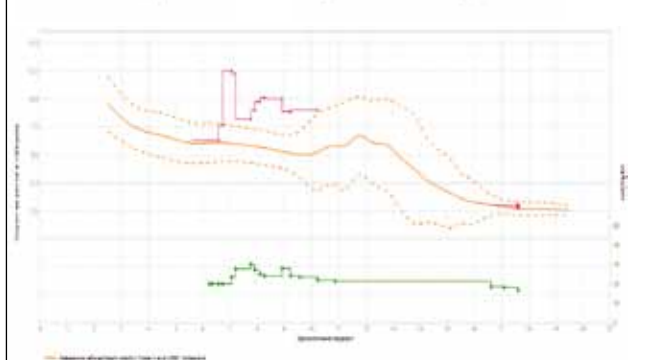
МКМ_СРНД Линеарен ръст



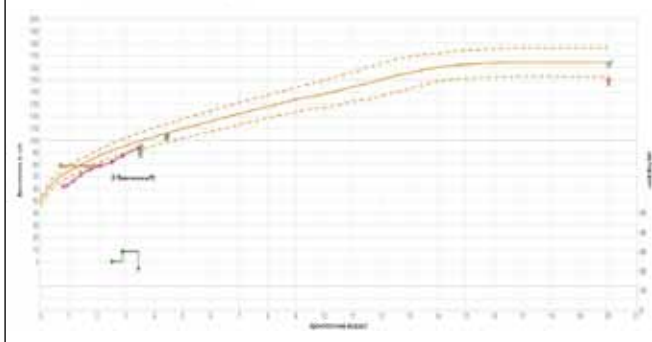
rhGH доза 175 mcg/kg/седмично или 25 mcg/kg/d



МКМ_СРНД Скорост на растеж



Линеарен ръст ЕРР_СРНД



- iGRO™ прогностичните алгоритми могат да обяснят до 70% от вариабелността на отговора към чрРХ:
- 30–70% за децата с идиопатичен ДРХ
- 30–68% момичетата със синдром на Turner
- 30–52% децата без catch up growth, родени МГВ

Тръвна юни 2019: 10 години сдружение



Потенциално подобрене и разширение на моделите за прогнозиране

- IGFBP-3, IGF-I and GHR Polymorphisms
- PREDICT Study
 - SNPs и експресия на генетични профили свързани с промени в биомаркерите и растежа се различават принципно между ДРХ и синдром на TURNER;
 - (2) гени, свързани с растежа принципно се различават през първата година от последващите години, което подсказва, че генетичните фактори регулиращи CUG вероятно се различават от тези които участват в поддържането на скоростта на растеж;
 - (3) значими SNPs не са открити в класическата GH-IGF ос, но включват гени контролиращи клетъчния цикъл, обмяната, както и различни транскрипционни фактори
- NESTEGG Study
 - Network of European Studies in Genes in Growth (NESTEGG) е насочено към проучването дали малки промени (SNPs) в 10 свързани с растежа гени, могат да обяснят фенотипа на 1,437 деца (345 SGA-short, 288 SGA-catch-up, 410 ISS и 394 контроли).
 - Предварителните резултати сочат, че някои от SNPs в различни гени са свързани с параметри на растежа и отговора към чрРХ [De Graaff et al., in preparation].

Охрид август 2019 училище по покана на пациентската организация в Македония



Transitional phase: 7 pts >18<25

Permanent congenital GHD (CPHD and Isolated GHD): 1 stop of rhGH without re-introduction (isolated, partial GHD)

- No GH stimulation tests performed by adult endocrinologists

CPHD 6 pts (2f, 4m): 3 (GH, TSH, LH&FSH, ACTH) tried to stop hormonal substitution after reaching FH (one with PROP-1, 1 with IGSF1 mutation, 1 with Koolen de Vries syndrome);

All expressed tiredness, "not fit enough compared to the time before stop" therefore reinstitution of treatment by themselves; wish to have a **"week" of oral rhGH** ;

Became also interested in "Reproductive clinics", most of them have established partnerships; higher education (outside BG also a focus);

Need for development of materials tailored to the questions of the patients by pediatric and adult endocrinologists together. The focus is now the former "child"

Проф. д-р Стефан Ватев (председател на Съюза за закрила на децата в България), Андрей Ляпчев, Н.В.Княгиня Евдокия, Екзарх Стефан, Констанца Ляпчева и др. наблюдават шествието по случай Деня на детето 1-ви юни от балкона на Офицерския клуб в София, 1931 г.



Партньори за растеж МУ София /СБАЛДБ, Токуда/-Пловдив-Плевен-Варна, БПА,



5 диагностично-лечебни центъра за пациенти с rhGH -3 нови от април 2019

С подкрепата на фармацевтичната индустрия за разширяване и прецизиране на диагнозата и проследяването при заболявания подлежащи на лечение с rhGH

ПРОБЛЕМИ ПРИ ДЕЦАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18 ГОДИНИ

Рагжа Тинчева

Редки болести- засягане на много органи

- Висок риск от усложнения в бъдеще
- Зависимост от специална апаратура
- Чести обостряния, кризи
- Голям брой медикаменти, някои със сериозни странични действия
- Често изоставане в НПП в различна степен
- Инвалидизиране с напредване на заболяването
- Поведенчески аномалии

От педиатрията към интерната!

- Да се осигури планирано, предварително подготвено и времево адекватно преминаване на децата с редки заболявания от педиатричните клиники, където са диагностицирани, лекувани и проследявани в съответни клиники за възрастни.

Clinical Report—Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home—Pediatrics 2011;128:182–200

Защо е важен проблема?

- Ако не се планира своевременно- пропуски в лечението и наблюдението
- Повишават се морбидността и леталитета
- Повишени разходи за медицински грижи- честа хоспитализация в спешни отделения
- Сериозен психологичен ефект – липса на вниманието от педиатричните клиники
- На преден план- дългосрочни психосоциални проблеми, липсващи в педиатрията



Lost in Transition: Bridging the Gap Between Pediatric and Adult Medicine- Julie A. VencI Departments of Medicine and Pediatrics University of Colorado, School of Medicine

За кого говорим?

Възраст: след 18 год. възраст

120-240 000 деца за България

10-20% от детската популация

ДЦП
Тип I диабет
Муковисцидоза
Трансплантирани
Редки заболявания
Тежка астма
Хронични бъбречни заболявания
Лупус
Нервно-мускулни заболявания
И редица други

Проблеми при прехода

- Мултиорганно засягане- в коя клиника да бъде насочен пациента
- Висок риск от усложнения и спешни състояния
- Необходимост от високо специализирани изследвания
- Проблеми с лечението- лекарства сираци, специализирана диета
- Тежко изоставане в НПП
- Сериозно нарушение във физическото развитие
- Поведенчески проблеми

Едно заболяване

- Сравнително нисък риск от бъдещи медицински проблеми
- Не зависи от специална апаратура
- Медицински стабилен
- Малък брой прилагани медикаменти
- Няма изоставане в НПП
- Няма инвалидизиране
- Няма поведенчески проблеми


В момента

- Няма предвидени средства по подготовката на преминаването
- Ограничен брой специалисти с възможности да приемат тези пациенти
- Недостатъчно подготвени специалисти
- Неподготвеност на самите пациенти



Педиатрична клиника

- Тесни връзки с детето и неговото семейство
- Ограничен контакт с клиниките за възрастни
- Липса на опит кога и как да стане преминаването



Viner R. Transition from paediatric to adult care: Bridging the gaps or passing the buck? Arch Dis Child 1999;81:271-275

Уникални предизвикателства пред програмата

- Три групи пациенти:
 - Пациенти с рядко, хронично, но относително стабилно, рядко заболяване с нормална продължителност на живот- M.Gaucher
 - Рядка болест с лоша прогноза- Zelweger s-me
 - Рядко заболяване, при което се очакват проблеми- метаболитни кризи, инвалидизация, критично засягане на органи и системи, прогресиращо изоставане в НПР, нужда от палиативни грижи- МПЗ

Проблеми



Thought bubbles include: Самостоятелност на пациента, Проблеми със здравната система, Проблеми със семейството, Координация на преминаването, Професионална компетентност, Психологични проблеми на пациента.

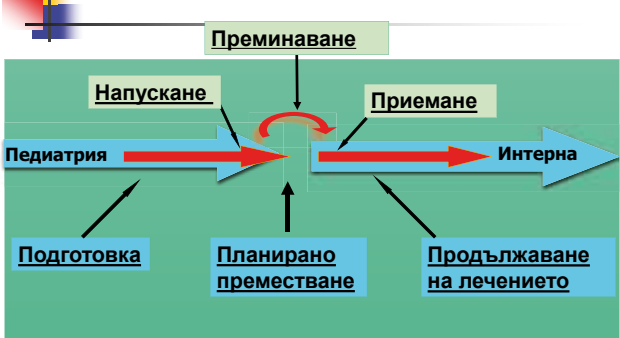
Pediatrics 2002; 110:1304

Подготовка на пациента в педиатрията

- Какво е постигнато с лечението в педиатричната клиника и какви са целите след това
- Подробна писмена документация за историята на заболяването с всички съпътстващи проблеми
- Писмени указания за поведението при спешни състояния
- Директна комуникация с клиниката която приема пациента

Reiss J, R Gibson-Health Care Transition: Destinations Unknown, PEDIATRICS Vol. 110 No. 6 December 2002

Планиран, продължителен процес- медицински екипи, пациенти, родители




The diagram shows a central 'Преминаване' (Transition) box. Above it are 'Напускане' (Departure) and 'Приемане' (Arrival). Below it are 'Подготовка' (Preparation), 'Планирано преместване' (Planned relocation), and 'Продължаване на лечението' (Continuation of treatment). A red arrow points from 'Педиатрия' (Pediatrics) to 'Интерна' (Internal Medicine).

Една до две години преди преминаването

- Кога
- Къде
- Запознаване с медицинския екип
- Ред в новата клиника
- Подготовка на необходимата документация:
 - епикризи
 - изследвания
 - медикаменти




- Голям брой редки болести-неспецифичен документ
- Всяко заболяване изисква специфичен подход
- Интегрирани грижи- роля на експертните центрове с наличие на мултидисциплинарни екипи
- Над 70% от редките болести се наблюдават в педиатрията
- Редките болести не се ограничават само в педиатрията- над 90% от пациентите с т.н.фатални заболявания преминават 18 год.възраст
- Планът включва специфични здравни проблеми, психосоциални, образователни нужди



Клиника за възрастни

- Посещение без родителите
- Изработване на самостоятелно поведение на пациента към заболяването
- Обсъждане на заболяването, протичането, лечението, очаквани проблеми
- Стабилизирано заболяване или очакван летален изход
- Обучение на пациента- въпроси към медицинския персонал, проследяване на лечението



Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions J of adolescent health care 2003,33,309-311

- Подчертана нужда от самостоятелност на пациента-неадекватна самостоятелна грижа себе си, свръхпротекция
- Трудности при пациенти с ИНПР
- Необходимост от повече време за контакт
- Среща с нов медицински екип
- По- високи очаквания от страна на семейството,искане за повторно доказване на диагнозата
- Наличие на допълнителни проблеми-психолог, логопед, рехабилитатор
- Липса на дневни центрове за възрастни
- Сексуално здраве, професионална ориентация



Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions J of adolescent health care 2005;33:209-211

- Национален план за редки болести 2014-2018 год. Ирландия
- Разработване на клинична и организационна рамка за управление на прехода
- Изработен е клиничен документ касаещ най-общо проблема
- Въпросът за прехода е залегнал като основна препоръка в Националната програма за редки болести

Клиника за възрастни

- Няма опит-професионална подготовка на медицинския екип- лекари, сестри
- Документация за лечение и проследяване
- Осигуряване на необходимата медицинска апаратура
- Високоспециализирани лабораторни изследвания и тяхната интерпретация
- Посещение в клиниката 1 година преди преминаването

Reiss J, R Gibson-Health Care Transition: Destinations Unknown, PEDIATRICS Vol. 110 No. 6 December 2002

- Наредба No 16 от 30 юли 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания

Подкрепа от институциите



- Законово регламентиране на преминаването на пациентите от педиатричните клиники към интернистите- наредба за всички етапи
- Професионална подготовка на приемащия медицински екип- обучение, включено в програмите за следдипломно обучение
- Времето за преминаване да бъде индивидуално определено- невъзможно при нас поради определен обект на дейност на болниците
- Да бъде в състояние на ремисия на заболяването
- Изработване на съвместна документация и брошури за пациентите

Какво сме направили до сега

22.11.2016 год.



- 2002, Американската академия по педиатрия, Американската академия на общопрактикуващите лекари и Американското дружество на интернистите- консенсус за необходимостта от специална подготовка за преминаване на пациентите от педиатрия към интерна
- Консенсусът предлага стандарт за преминаване на пациентите от педиатрия към интерна който включва всички споменати проблеми
- Mazur, A., Dembinski, L., Schrier, L., Hadjipanayis, A., & Michaud, P.-A. (2017). European Academy of Paediatric consensus statement on successful transition from paediatric to adult care for adolescents with chronic conditions. Acta Paediatrica, 106(8), 1354–1357
- Ирландия, Великобритания, Австралия



A Consensus Statement on Health Care Transitions for Young Adults With Special Health Care NeedsPEDIATRICS Vol. 110 No. 6 December 2002

Какво трябва да се промени?



- Национален план за прехода
- Отделни експертни центрове за деца и възрастни или експертни центрове за отделно заболяване
- Клиничните пътеки- за деца и възрастни отделно
- Финансиране на специализираните изследвания
- Специалност клинична генетика за интернисти, невролози и др.специалности

КЪДЕ СА СКРИТИ МИКРОДЕЛЕЦИОННИТЕ СИНДРОМИ?

Алексей Савов, Стоян Бичев,
Камелия Керчева, Ирена Брадинова

Микроделеционните синдроми се дължат на хромозомна делеция, по-малка от 5 милиона базови двойки (5 Mb), обхващащи няколко гена, които са твърде малки, за да бъдат открити с конвенционални цитогенетични методи.

Синдром на Диджордж делеция 22q11.2

Най- характерни фенотипни белези:

- недоразвита брадичка
- ниско поставени уши
- раздалечени очи
- тясна гънка на филтрума
- дефекти на небцето
- нисък ръст
- сърдечни аномалии



Синдром на Диджордж делеция 22q11.2

Ехографски находки:

- сърдечни аномалии
- тетралогия на Фало
- прекъсната аортна дъга
- трункус артериозус
- дефекти на небцето



За периода 2011-2018 година 1600 пациента са насочени за изследване на микроделеционни синдроми и са **поставени 193 диагнози**

Синдром на Уилямс делеция 7q11.23

Най- характерни фенотипни белези:

- широко чело
- къс нос с широк връх
- пълни бузи
- широка уста
- плътни устни
- суправалвуларна аортна стеноза



Диагностицирани микроделеционни синдроми

Синдром	Брой и % от намерената патология	Популационна честота
Диджордж	27 (14.0 %)	1 / 4 000
Уилямс	22 (11.4%)	1 / 7 500
Прадер - Вили	10 (5.1 %)	1 / 10 000
1p36 синдром	6 (3.1 %)	1 / 5 000
Cri du Chat	4 (2.1 %)	1 / 50 000
Милър Дикър	3 (1.6%)	1 / 100 000
Волф - Хиршхорн	2 (1 %)	1 / 20 000
Смит - Магенис	2 (1 %)	1 / 15 000

Синдром на Уилямс делеция 7q11.23

Ехографски находки:

- лицева дисморфия
- сърдечно съдови аномалии (суправалвуларна аортна стеноза)
- стеноза на клоновете на белодробната артерия
- ехогенни черва



Синдром на Прадер - Вили делеция на бащина 15q11-13

Най- характерни фенотипни
белези:

- тясна слепоочие
- тясна основа на носа
- тънка горна устна
- увиснала уста
- бадемовидни очи
- затлъстяване



fppt.com

Cri du Chat 5p делеционен синдром

Най- характерни фенотипни
белези:

- микрогнатия
- микроцефалия
- хипертелоризъм
- къси пръсти
- сърдечно съдови аномалии



fppt.com

Синдром на Прадер - Вили делеция на бащина 15q11-13

Ехографски находки:

- вяли фетални движения
- неправилна позиция на плода
- ретардация
- полихидрамнион



fppt.com

Cri du Chat 5p делеционен синдром

Ехографски находки:

- микроцефалия
- микрогнатизъм
- енцефалоцеле
- липсна на ностни костици
- VSD
- ASD



fppt.com

1p36 делеционен синдром

Най- характерни фенотипни
белези:

- микроцефалия
- брахицефалия
- дълбоко поставени очи
- прави вежди
- дълъг филтрум
- ниско поставени уши



fppt.com

Милър – Дикър делеция 17p13.3

Най- характерни фенотипни
белези:

- малка глава
- къс нос с вдълбана основа
- гладък филтрум
- гънка на епикантуса
- хипертелоризъм



fppt.com

1p36 делеционен синдром

Ехографски находки:

- микроцефалия
- брахицефалия
- къси крака
- костни аномалии – брахидактилия, клинодактилия



fppt.com

Милър – Дикър делеция 17p13.3

Ехографски находки:

- абнормно развитие на мозъка
- лизенцефалия
- ретардация




fppt.com

Волф-Хиршхорн делеция 4p16.3

Най- характерни фенотипни белези:

- микроцефалия
- микрогнатия
- хипертелоризъм
- диспластични уши



ppt.com

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика


Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
<ul style="list-style-type: none"> ➢ Сърдечно съдова система ➢ Засягане на ЦНС ➢ Кистична хигрома / хидропс ➢ Лицев дисморфизъм ➢ Гастро-интестинален тракт ➢ Отделителна и полова система ➢ Бял дроб, торакс ➢ Аномалии на крайниците ➢ Аномалии на бял дроб, торакс ➢ Олиго или полихидрамнион ➢ Situs inversus 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Възрастов риск ➢ Риск от биохимичен скрининг ➢ Наличие на меки ехографски маркери <ul style="list-style-type: none"> - Липсва / хипопластична NB - Кисти на плексус хороидеус - Ехогенни черва - Ехогенен интракардиален фокус - Ретардация - Пиелектази - Единична пъпна артерия

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: **Is karyotyping really sufficient?** Sara B. Hay et.al. 2018

Волф-Хиршхорн делеция 4p16.3

Ехографски находки:

- IUGR
- хипоспадия
- деформитети на ходилата
- ренална дисплазия
- олигохидрамнион



ppt.com

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
1475 жени	1748 жени

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: **Is karyotyping really sufficient?** Sara B. Hay et.al. 2018

Смит Магенис делеция 17p11.2

Най- характерни фенотипни белези:

- широко и квадратно лице
- дълбоко поставени очи
- плътни устни и широка уста
- издадена челюст



ppt.com

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
1475 жени	1748 жени
Сравнителна геномна хибридизация aCGH	

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: **Is karyotyping really sufficient?** Sara B. Hay et.al. 2018

Смит Магенис делеция 17p11.2

Ехографски находки:

- Увеличена нухална гънка
- лека латерална вентрикуломегалия
- трикуспидална регургитация
- дясна аортна дъга с ляв дуктус артериозус



ppt.com

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
1475 жени	1748 жени
Сравнителна геномна хибридизация aCGH	Кариотип или aCGH



ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: **Is karyotyping really sufficient?** Sara B. Hay et.al. 2018

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
<p>1475 жени</p> <p>Сравнителна геномна хибридизация aCGH</p> <p>8% CVS</p> <p>92% амниоцентеза</p> <p>Средна гестационна възраст 21±4</p> <p>Норма 78%</p> <p>Патология 18%</p> <p>VUS 4%</p>	<p>1748 жени</p> <p>Кариотип или aCGH</p> <p>36% CVS</p> <p>64% амниоцентеза</p> <p>Средна гестационна възраст 17±4</p> <p>Норма 86%</p> <p>Патология 9%</p> <p>VUS 5%</p>

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? Sara B. Hay et.al. 2018

Разпределение на намерените при дородова диагностика генетични аномалии

Типове аномалии	%	Методи за диагностика
Бройни хромозомни аномалии	92	- ДНК анализ за анеуплоидии - Кариотипиране - aCGH
Транслокации и мозайки	5	- Кариотипиране - aCGH
Микроделеции и дупликации	2	- ДНК анализ за микроделеции - aCGH
Моногенни заболявания	1	- Секвениране - Алел специфична хибридизация

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Изводи – 2.5% от пациентките ще имат плод с клинично значима аномалия, която ще бъде изпусната, ако се приеме, че без ехографска находка кариотипирането и сравнителната геномна хибридизация имат еднаква диагностична стойност.

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? Sara B. Hay et.al. 2018

Ехографски находки насочващи към генетична диагностика

Една или повече структурни аномалии установени ехографски	Липса на структурни аномалии
<ul style="list-style-type: none"> Сърдечно съдова система Засягане на ЦНС Кистична хигрома / хидропс Лицев дисморфизъм Гастро-интестинален тракт Отделителна и полова система Бял дроб, торакс Аномалии на крайниците Аномалии на бял дроб, торакс Олиго или полихидрамнион Situs inversus 	<ul style="list-style-type: none"> Възрастов риск Риск от биохимичен скрининг Наличие на меки ехографски маркери Липсва / хипопластична NB Кисти на плексус хороидеус Ехогенни черва Ехоген интракардиален фокус Ретардация Пиелектази Единична пъпна артерия

ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? Sara B. Hay et.al. 2018





Основни въпроси пред генетичните тестове

- **Достъпност**
- **Технологично време**
- **Необходимост от потвърдителни анализи**
- **Чувствителност**
- **Себестойност**



NGL@ abv.bg

02 91 72 468

02 91 72 473

The illustration shows a 3D model of a DNA double helix structure in dark grey. To its left, a yellow microscope arm is positioned as if to examine the DNA. The background is a light blue gradient with a faint city skyline at the bottom.

КАКВО НОВО ПРИ ВРОДЕНИТЕ МЕТАБОЛИТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ?

Люгмила Матева

Честотата на свързаните с ХХ полиморфизми на гена HFE

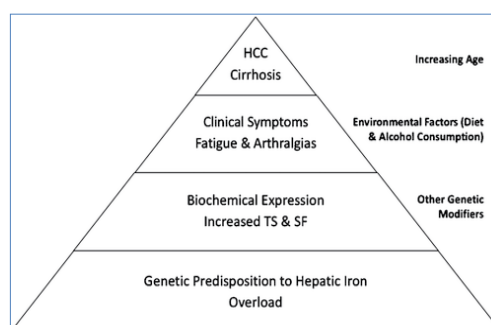
- Нови данни в общата популация
 - 36 скринингови проучвания
- Честота на C282Y хомозиготност е значително по-висока от очакваната
- Значителни разлики в честотите на алела C282Y между различни географски региони в Европа
 - 12,5% в Ирландия до 0% за Южна Европа
- Честотата на H63D полиморфизмът показва по-малка географска вариация
- Общо 10-15% в северните страни, 9,5% - бяла раса САЩ



Luke C Pilling, 2019, Kong et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:171,4 - 24

Херeditарна (наследствена) хемохроматоза

Пенетрация и еволюция



Кръвопускане: 400 - 500 mL 1-2 пъти седмично

Херeditарна хемохроматоза (ХХ)

- ХХ е автосомно рецесивно заболяване
 - повишено натрупване на желязо в черния дроб и другите паренхимни органи →
 - органна токсичност: клетъчна смърт - фиброза
- Чернодробно заболяване (хепатит/стеатоза, цирроза, ХЦК)
- Кардиомиопатия
- Захарен диабет
- Артропатия, остеопения и остеопороза
- Аменорея, импотентност, хипогонадизъм
- Бронзова кожа / хиперпигментация, косопад, койлонихия
- Повишена сатурация на трансферин
- Повишен феритин



Kong et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:1714 – 24.

Носителство на мутации и прогресиращо заболяване

- Ранни проучвания
 - Ниска пенетрация
 - по-малко от 1% от HFE C282Y хомозиготите развиват клинично заболяване

ХХ

- Повишена абсорбция на желязо, въпреки нормалния хранителен прием
 - Мутации в най-малко 5 гени (*HFE*, *HJV*, *TFR2*, *SLC40A1*, *HAMP*)
- Мутации в HFE гена на късото рамо на хромозома 6
 - C282Y (основен) и H63D - най-често срещаните мутации; S65C
 - C282Y хомозиготност или сложна хетерозиготност C282Y / H63D - при повечето пациенти с ХХ- тип 1: класическа ХХ (*HFE1*)
- Тип 2: а) мутации на гена на хемоювелина (*HJV*) и б) мутации на гена на хепсидин (*HAMP*) – *HFE2*
- Тип 3: мутации на гена на трансфериновия рецептор (*TFR2*) – *HFE3*
- Тип 4: мутации на феропортиновия ген (*SLC40A1*); *SLC11A3* ген мисенс мутация – автосомно доминантна ХХ

Porter J L, P Rawla. Nilesch L et al. 2019; *World J Hepatol.* 2019; 11(2): 186–198.

- Нови данни (2019 г.) – САЩ: 22 центъра, участващи в биобанката във Великобритания
- Клинична болест – честа при носителство на генетични варианти на ХХ
 - C282Y/р.Н63D хетерозиготите – най-висока смъртност
- При хомозиготни и хетерозиготни индивиди
 - Дори лекото претоварване с желязо може да повиши рисковете за напреднало чернодробно заболяване, артропатия и диабет, особено при лица, които имат други общи рискови фактори

Wl. Boggs, Clinical Disease Common With Hereditary Hemochromatosis Genetic Variants, Reuters Health Information © Jan 25, 2019. Luke C Pilling et al. *BMJ* 2019;364:k5222 | doi: 10.1136/bmj.k5222

- Ранната диагноза на мутациите на гена на ХХ и последващата навременна терапия - флеботомии
 - за постигане и поддържане на изчерпването на желязо
 - значимо намалява повишения риск от чернодробно заболяване, артропатия или диабет
 - води до нормална продължителност на живота

Болест на Wilson

- ### Мутации на HFE и ХЧЗ, свързани с пренатоварване с желязо
- ХЧЗ: вирусен хепатит С, НАСБ, алкохол и други, свързани с пренатоварване с желязо на черния дроб
 - Днес - носителство на мутации на HFE
 - По-тежко заболяване
 - По бърза прогресия към напреднала фиброза и цироза
 - По-често хепатоцелуларен карцином
 - Навременни флеботомии
 - за извличане на желязото от черния дроб до нормално ниво

Същност

- Автозомно рецесивно заболяване
 - нарушен метаболизъм на медта
- Мутации на АТР7В гена
 - Намалено свързване на Cu с церулоплазмина и нарушена жлъчна екскреция

Ефекти на АТР7В мутации

Мутации на HFE и метаболитни нарушения

- Нови данни – наличие на множество мутации, свързан с ХХ
- Вариантът HFE H63D е идентифициран като нов locus, свързан с повишен риск от артериална хипертония
 - Senthil Selvaraj et al. *Hypertension*. 2019; 73: 68-74; DOI: 10.1161 / HYPERTENSIONAHA.118.11730.
- Флеботомия - за извличане на желязото от черния дроб до нормално ниво

- ### Клинична характеристика
- Повишено отлагане на Cu в черния дроб и други тъкани и органи
 - ЦНС (неврологични и психиатрични прояви)
 - Корнея
 - Бъбрек, сърце, стави и кости, кръвносна с-ма
 - Други
 - широк спектър от клинични прояви
-



- ### Диагноза
- Повече от един век след първото описание на заболяването от сър К. Уилсън разбирането и поведението драстично се подобриха, но предизвикателствата при диагностицирането му остават
 - изключително важна е ранната диагноза - лечимо заболяване
 - Да се разпознаят атипични или редки симптоми на БУ
 - Да се изключат други заболявания
 - Бързо да се потвърди диагнозата
 - да не се забави започването на лечението
 - Да се разшири семейният скрининг
 - генетичното разпространение е по-голямо от очакваното по-рано

Трудна диагноза

- Наподобява широк спектър чернодробни, неврологични, психични и по-рядко други заболявания
- Ниска чувствителност на различните диагностични тестове, особено при чернодробно увреждане
- Изключване на всички възможни други заболявания при липса на най-честите мутации
- Мултидисциплинарен подход
- Терапевтичен тест с купренил –
– влошаването на заболяването – изключва болест на Wilson

Shribman et al., *Ann Transl Med* 2019;7,S60, 12-15.

Лечение

- Фатално без лечение
- Ранното лечение
 - може да предотврати тежко органно увреждане и развитието на симптоми
- При всички пациенти лечението продължава през целия живот
- Стандартна терапия – ефективна
 - Хелатори: D-пенициламин или триентин - увеличаване на екскрецията на мед
 - Цинкови соли - намаляват приема на мед
- Без нови терапевтични възможности от години

Балова система за диагноза БУ -Leipzig Score (Ferenci P et al., 2003), EASL 2012

Типични клинични симптоми	Оценка	Други	Оценка
Пръстен на КФ		Чернодробна мед (при липса на хелатори)	
Наличие	2	>5х ГРГ (>4 µmol/g)	2
Отсъствие	0	0-5 µmol/g	1
Неврологични симптоми**		нормал (<0.8 µmol/g)	-1
Талас	2	Исторически-позитивни резултати*	1
Липса	0	Клинична картина (при липса на КФ)	
Липсват	0	нормал	0
Церулоплазмин		1-2х ГРГ	1
нормал (>0.2 g/L)	0	>2х ГРГ	2
0.1-0.2 g/L	1	нормал, но >5х ГРГ след D-пенициламин	2
<0.1 g/L	2	Мутации	
Според негативна хематологична анализа		2 хромозомни	4
Наличие	1	1 хромозомни	1
Липса	0	не	0
ОБЩО SCORE	Оценка:		
4 или повече	5/		
3	възможна, още изследване		
2 или по-малко	малка или вероятна		

Контрол на терапията

- 2-4 пъти годишно
- Серумна мед (свободна)
- Церулоплазмин
- Мед /урина
- Чернодробни функционални тестове / INR
- ПКК
- Пръстен на Кайзер-Флайшер
- МРТ мозък ?
- Невропсихиатрични тестове

Балова система за диагноза БУ - Leipzig Score (Ferenci P et al., 2003)

Typical clinical symptoms and signs	Score	Other tests	Score
KF ring		Liver copper (in the absence of chelators)	
Present	2	High LCN (>4 µmol/g)	2
Absent	0	0-4 µmol/g	1
Neurologic symptoms**		Normal (<0.8 µmol/g)	-1
Present	2	Historically-positive results*	1
Absent	0	Unlikely disease (in the absence of acute hepatitis)	
Thalas	1	Normal	0
Lack	0	1-2x LCN	1
Lack	0	High LCN	2
Ceruloplasmin		Normal, but high LCN after D-penicillamine	2
Normal (>0.2 g/L)	0	Mutation analysis	
0.1-0.2 g/L	1	OK (no chromosomal detected)	1
<0.1 g/L	2	OK 1 chromosomal detected	1
Genetically-negative hematology analysis		No mutations detected	0
Present	1		
Absent	0		
TOTAL SCORE	Classification:		
4 or more	Diagnosed definitively	Genotyping result	
3	Diagnosis possible, more tests needed	ATP7B: H1069Q / H1069Q	
2 or less	Diagnosis very unlikely		

Оценка на придържането към терапията

- Рецидив, влошаване или поява на нови симптоми
- Оценка на размер/наличие на КФ пръстен
- Мониторинг на чернодробна функция / INR, ПКК
- Мониторинг на свободната (несвързана с церулоплазмина) мед
- Контрол на медната екскреция/урина



Прогностичен индекс при БУ

(модифициран от Dhawan A et al., 2005) EASL 2012

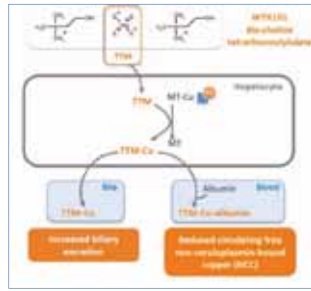
	1	2	3	4
Билирубин (µmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
ACT (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Левкоцити [10 ⁹ /L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Албумин[g/L]	34-44	25-33	21-24	<21
Скор ≥11 – висок риск от смърт без чернодробна трансплантация				

Бъдеща терапия

- Нови Си модулиращи агенти
- Клетъчна трансплантация
- Генна терапия – корекция, замяна

Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101)

- Орален, 1-ви от клас Cu модулиращи агенти
- Специфичен, с висок афинитет
- Извлича отложената Cu от интрацелуларните металотионеини чрез формиране на ТТМ- Cu комплекси
- Увеличава билиарната екскреция
- Разширява ендегенния меден буферен капацитет
 - Чрез стабилна ТТМ-Сu-албумин комплексна връзка в циркулиращата кръв



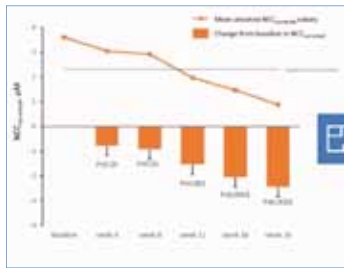
Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101)

- Добра поносимост
 - Повечето нежелани реакции- с лека или умерена интензивност

Treatment-emergent AEs by preferred term reported by the investigator (in 21 patients)	WTX101 (n=20) n (%)
Patients reporting AE	17 (85.0)
ALT increased	8 (28.6)
AST increased	8 (28.6)
AST increased	7 (25.0)
Hepatic enzyme increased	4 (14.3)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (10.7)
Headache	3 (11)
Tremor	2 (7.1)
Nausea	2 (7.1)
Dry skin	2 (7.1)
Leukopenia	2 (7.1)

Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101)

- Намалена не-церулоплазмин свързаната мед



The Lancet Gastroenterology & Hepatology @LancetGastroHep_5.10.2017.
New Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101) in patients with Wilson's disease: a phase 2 trial.
<http://ow.ly/ERF530EC8> #hepatology

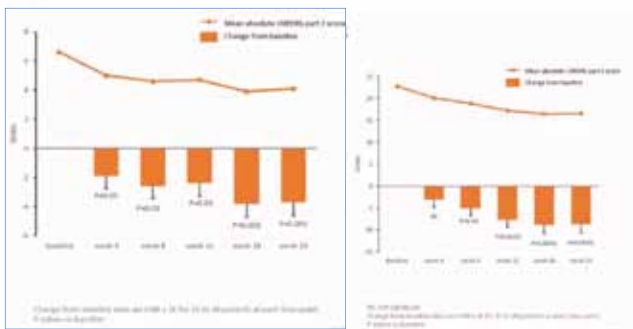
DPM-1001

- DPM-1001 - малка молекула, хелатор на медта с висока специфичност
- Силно намалява нивата на мед
 - в клетъчни култури, взети от проби от пациенти с БУ
 - в миши модел на БУ
- В миши модел
 - Подобрява чернодробни усложнения, включително увеличен размер на клетките, чернодробна структура
 - драматично понижаване нивата на тъканната мед и намалени симптоми на заболяването.
- Работата по оптимизиране на съединението продължава

Krishna N et al. 2019, DPM-1001 decreased copper levels and ameliorated deficits in a mouse model of Wilson's disease. *Genes & Development*, June 25, 2018.
Cold Spring Harbor Laboratory. "Progress toward improved Wilson's disease drug." *ScienceDaily*, ScienceDaily, 27 June 2018. www.sciencedaily.com/releases/2018/06/180627160546.htm.

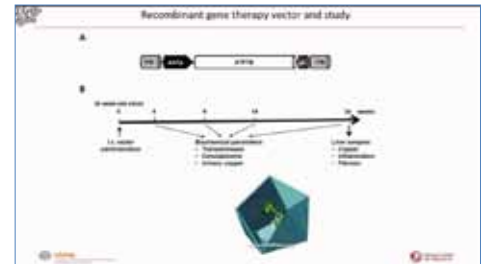
Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101)

- Подобрява неврологичната инвалидизация и статус



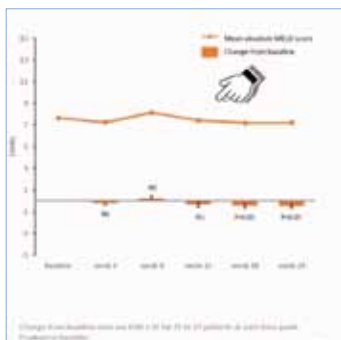
Генна терапия

- Генетичен трансфер на ATP7B в черния дроб (Adenoassociated virus (AAV))
 - Миши модел с БУ



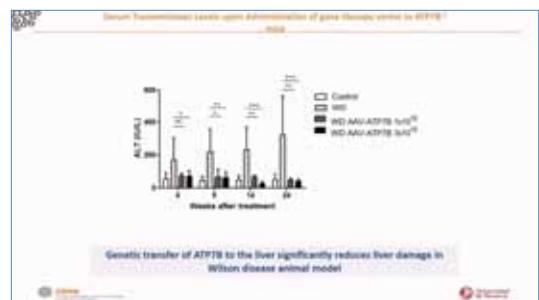
Bis-choline tetrathiomolybdate (WTX101)

- Стабилна чернодробна функция - MELD score



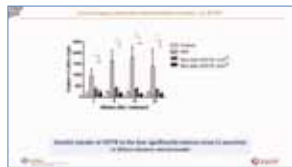
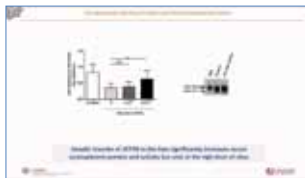
Генетичен трансфер на ATP7B в черния дроб

- Намалява чернодробното увреждане - ALT



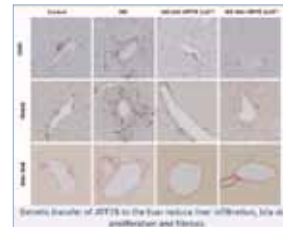
Генетичен трансфер на АТР7В в черния дроб

- Повишава серумния церулоплазмин и активността му (само при високи нива на вектора)
- Намалява екскрецията с урината



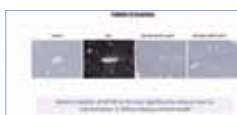
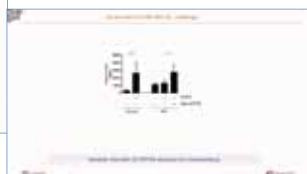
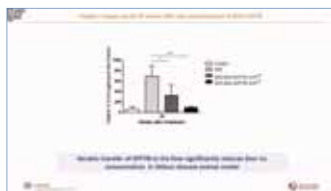
Генетичен трансфер на АТР7В в черния дроб

- Подобрява чернодробните хистологични промени
 - Намалява възпалението, пролиферацията на жлъчните каналчета и фиброзата



Генетичен трансфер на АТР7В в черния дроб

- Намалява чернобната концентрация на мед
- Увеличава екскрецията през жлъчката



DI GEORGE СИНДРОМ ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ДЕТСКИЯ КАРДИОЛОГ

Анна Кънева

Юни 2019 – 10 год.



Тегло - 20 кг- Z sc. -3,78
(1 перцентил)
Ръст - 123 см - Z sc. -
2,78 (1 перцентил)
ИТМ -13,2

ПРЕДСТОЯТ
Интервенционална
процедура и
реоперация
(реоперации??)

Имунологичен статус юни 2019

Лекостепенна лимфопения
Долнограничен % на наивни CD4 и T Лум
Понижен % В Лум; леко понижени NC клетки
Относителен и абсолютен дефицит на хелперно-
индусерни Т лимфоцити с преобладаване на
централнопаметов отговор към протеинови АГ



История

- ▶ 1829
 - първи опит за описание (липса на тимус)
- ▶ 1955 Sedlackowa, 1959 Lobdell
 - Липса на тимус + хипопаратиреоидизъм
- ▶ 1965 Angelo DiGeorge
 - Имунен дефицит (Липса на тимус)
 - хипокалцемиа (хипопаратиреоидизъм)
 - вродена сърдечна малформация
- ▶ 1982 Elaine Zackai
 - Триада на Ди Джордж + лицева цепка + гастроинтестинална аномалия
липсваща част на 22q хромозома – 25% а останалите 75% ?
- ▶ Dr. Beverly Emanuel-1992 г.
 - Микроделеции – fluorescence in situ hybridization (FISH)

А.Л.К. – ДР 19.07.2009

- ▶ II патологична бременност – роден в районна б-ца с вакуум екстракция в тежко депресивно състояние с гърчове и цианоза
- ▶ 3-дневна възраст – превеждане в СБАЛДБ
 - Гърчове → хипокалцемиа → калций
 - Цианоза + шум → ЕхоКГ → ВСМ + липса на тимус
 - Лошо моделирани уши
 - Генетика??
- ▶ 20 – дневна възраст – превеждане в НКБ с клинична диагноза синдром на Ди Джордж

Фенотипна хетергенност на 22q11.2

- ▶ Velocardiofacial syndrome¹
- ▶ Conotruncal anomaly face syndrome
- ▶ Opitz G/BBB syndrome
- ▶ Cayler cardiofacial syndrome
- ▶ CATCH 22 syndrome²
 - Cardiac
 - Abnormal face
 - Tymic hypoplasia
 - Cleft palatae
 - Hypocalcaemia

1. Motzkin J Pediatr 1993; 2. Hou J Formos Med Assoc 1997;
2. Mc Donald-Mc Gin, Medicine 2011

А.Л.К. – Кардиологична и клинична анамнеза

- ▶ ВСМ – Дясна камера с двоен изход, тежка пулмонална стеноза, хипоплазия на БА
 - 2 сърдечни операции + 6 катетеризации/интервенции
 - Помощна (анастомоза) на 50-дневна възраст
 - Радикална на 1 година (липса на тимус)
 - Имплантиране на стентове в БА на 7 год.
 - „остатъци“ и „следствия“
 - Инстенг рестеноза (предстояща реимплантация на стент)
 - Високостепенна пулмонална невоастатъчност (реоперация в следващите години)
 - Белодробни инфекции с бронхообструктивен синдром
 - Многократни хоспитализации до 18-месечна възраст
 - GER
 - Морбили – 9 мес
 - Носов говор
 - Изоставане във физическото и нервно-психическото развитие

Съвременна номенклатура

22q11.2 micro deletion syndrome
(генетично потвърдена диагноза)

Синдром на Di George (клиничен фенотип
без доказан генен дефект)

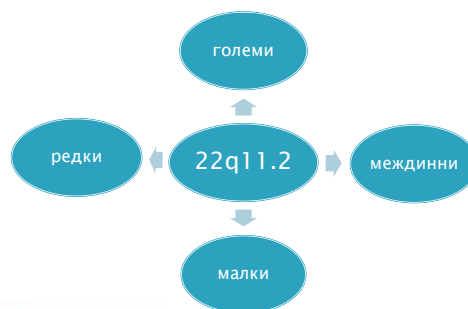
OMIM - 188400

Демографска характеристика

- Честота 1:4000¹ (1:3000 – 1:6000²⁻⁴)
 - Вероятно подценена
 - Тенденция за увеличение⁵
 - Подобрена преживяемост след хирургия на ВСМ
 - Подобрена диагностика
 - Достигане на пациенти след успешна ВСМ хирургия до детородна възраст

1. Wilson, J Med Genet 1993.
2. Tzetzanis J Med Genet 1996
3. Oskarsdottir Arch Dis Child 2004
4. Botto Pediatrics 2003
5. McDonald-McGinn Genet Med. 2001

Фенотипна изява



McDonald-McGee :Medecine, 2011

22q11.2 микроделеционен синдром

- Де ново мутация - в около 90% от случаите
 - Автомомно-доминантно унаследяване - около 10%
 - 50% от децата на пациентите са с риск
 - Фамилните случаи < 10%
 - До 80-те години преживяемостта след операции за типичните ВСМ е ниска
 - Предполага се, че фамилните случаи ще се увеличават

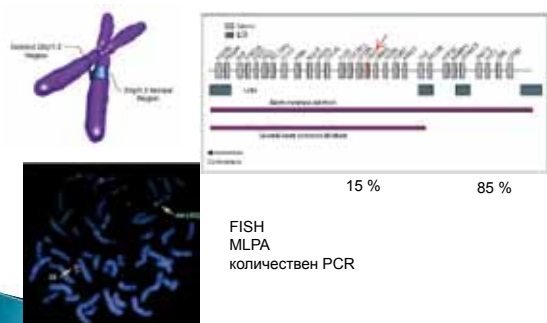
Медио-генетична консултация и пренатална диагностика на засегнатите семейства

- Амниоцентеза в 15-18 г.с
- Фетална морфология + ехокардиография

Големи фенотипни признаци (СНОР -906 сл.)

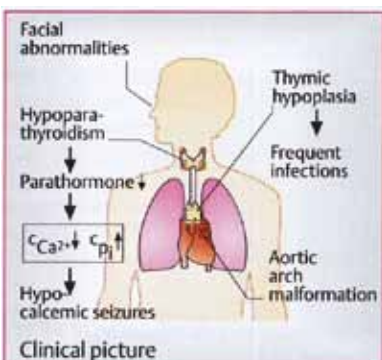
Признак	%
Вродена сърдечна малформация	77
• Тетралогия на Фало	20
• Междукламен дефект	20
• Прекъсната аортна дъга	6
• Общ артериален ствол	6
• Съдов пръстен	6
Имуен дефицит	77
• Т-клетъчна лимфопения	67
• Забавена продукция на Ig G	10
• Аплазия на тимус с липса на Т клетки	< 0,5
Дефекти на небцето	
• Велофарингеална недостатъчност	42
• Цепка на меко небце	16
• Цепка на устна и твърдо небце	13
Коефициент на интелигентност	
• Среден	18
• Под средно ниво	20
• Граничен	32
• изоставане	30

Патофизиология, генетика, диагноза



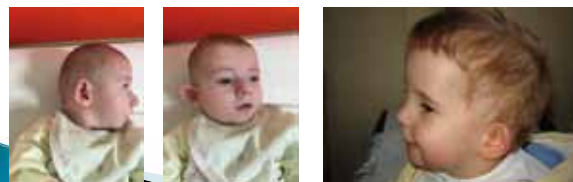
Средни (междинни) фенотипни признаци (СНОР -906 сл.)

Признак	%
Нарушен мотилитет на хранопровода	36
Хипокалцемиа	49
Бъбречни аномалии	36
Нарушения в гълтане и хранене	35
Зъбни аномалии	32
Аномалии на гръбначния стълб	30
Очни - нагънати артерии на ретината	34
УНГ - нарушение на слуха	31
Поведенчески/психиатрични отклонения	
• Фобии	49
• Синдром на хиперактивност, нарушено внимание	54
• аутизъм	14



Малки признаци - дизморфични стигми (СНОР - 906 сл.)

- Епикантус - 25%
- подут (луковица) връх на носа - 60%
- микромегалия - 21%
- Микроглия - 12 %
- Изместени назад ушни миди - 13 %
- Полидактилия - 6%



Кардиопатоморфогенеза

- Абнормна миграция на клетките от невралния гребен
- Участват в междуклетъчното взаимодействие
 - при формирането на конотрункциалните структури
 - При формирането на аортната дъга между лявата каротидна артерия и лявата субклавия
- TBX 1 – основна роля в предаването на сигнала



Най-чести ВСМ в рамките на 22q11.2



Сърдечно-съдово засягане

- ВСМ, налагащи хирургична корекция в периода на новороденото и кърмаческа възраст с честа необходимост от реоперации (интервенционални процедури) в еволюцията
- Основна причина за фатален изход
- Влияние на еволюция и изхода от операцията
 - Хипокалцемиа
 - Имунна недостатъчност
 - Коморбидност от съпътстващи дефекти
- ! Стратегии за справяне

Имунна система при 22q11.2

- Засягане в 75% от случаите (хипоплазия на тимуса)
 - ↓ Т лимфоцити при 75–80% от децата
 - В 3/4 леки-умерени, без необходимост от специални грижи
 - < 1% без Т клетки
 - Клиничен аспект
 - ↓ антивирусна защита → протрахиран вирусни инфекции; ? Прилагане на живи ваксини; реакции при трансфузия
 - Нарушен хуморален имунитет с производство на Иг (ИгА); по-тежко протичащи инфекции
 - автоимунни заболявания – 10%

Markert Blood 2003; Sullivan Clin Labor Diag Immunol 1999; Chinen J All Clin Immunol 2003; Jawad J Pediatr 2001

Имунен дефицит

- Степента на имунен дефицит не корелира с останалите фенотипни белези и трябва да се изследва при всеки пациент с 22q11.2 с-м¹
- Размера на тимуса корелира лошо с броя на Т лимфоцити в периферна кръв² и степента на имунен дефект^{3,4}
- аплазия на тимуса в под 1%

1. Sullivan Clin Immunol Immunopathol 1998
2. Collard Clin Immunol 1999
3. Kornfeld J All Clin Immunol 2000
4. Kanaya Clin Exp Immunol 2006

Основни проблеми при пациентите с 22q11.2 синдром в различните възрастови периоди

ВИСОКО НИВО	СЪРДЕЧНИ ХРАНЕНЕ КАЛЦИЙ	РАЗВИТИЕ ХРАНЕНЕ НЕБЦЕ	ПОЗНАНИЯ ПОВЕДЕНИЕ	РАБОТА ПСИХИЧНИ ИНФЕКЦИИ
СРЕДНО НИВО		ИНФЕКЦИИ СЪРДЕЧНИ	ИНФЕКЦИИ СЪРДЕЧНИ	СЪРДЕЧНИ
	КЪРМАЧЕ	ДЕТЕ	УЧЕНИК	ВЪЗРАСТЕН

McDonald-McGinn and Sullivan, Medicine 2011

Препоръки за оценка на 22q11.2 Basset, 2011

оценка	диагноза	До 1г	1–5г	6–11г	12–18г	>18г
Калций, паратхормон, TSH	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ПКК с диф.броене	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Имунологичен статус*	✓	✓	✓			
Оценка на небце и слух	✓	✓	✓			✓
ЕКГ и Ехо КГ	✓					✓
Бъбречен ултразвук	✓					✓
Сколиоза, цервикален гръбнак	✓		✓			✓
Зъбен статус			✓	✓	✓	✓
Развитие	✓	✓	✓			
Изява в училище социализация	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Психика/поведение	✓		✓	✓	✓	✓
Генетична консултация	✓				✓	✓
Генет. Изследване на	✓					

наблюдение, проследяване, лечение

- Проследяване система по система
- ПКК с дифененциално броене – 1 х годишно;
- Рутинно (серумен Са, щитовидни хормони)
- Имунологичен статус
 - Преди сърдечна операция
 - Преди прилагане на живи ваксини
- Регулярни прегледи (УНГ, офталмолог, логопед, психолог)
- Профилактика на усложнения + заместителна Т
 - Преливане на облъчена кръв
 - ? Живи ваксини
 - Антибиотично лечение на бактериални инфекции
 - Доживотно Вит Д и Калций при хипопаратиреоидизъм

McDonald-McGinn; Gen Reviews 2013

Във фенотипното разнообразие на 22q11.2 микроделеционен синдром за всеки пациент от различните възрастови групи е необходима индивидуализирана стратегия за поведение с координирани грижи от специалисти от различни специалности.

В България сме длъжници към пациентите с Di George синдром

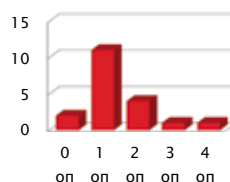
McDonald-McGinn and Sullivan, Medicine 2011

- ▶ Лицев дизморфизъм – 100 %
- ▶ Аплазия на тимус – 68%
- ▶ Хипокалцемиа – 62%
- ▶ Забавено говорно развитие – 80% (над 3 г.)

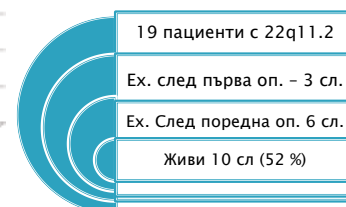
22q11.2 с-м в България

- ▶ 2004–2007 год. 19 доказани с FISH случая
 - 5 МУ София, катедра по медицинска генетика
 - 14 Ц-р за човешки геном, Льовен, Белгия
- ▶ Показание за генетично изследване
 - 15 сл. липса на тимус при сърдечна операция
 - 13 периперативна находка
 - 2 описание от предишни операции
 - 4 фенотипни белези на Ди Джордж

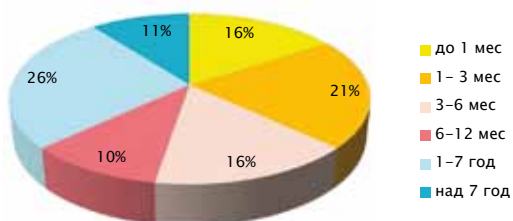
Брой сърдечни операции



Изход



Възраст на вземане на пробата



РЕТРОСПЕКТИВЕН ПРЕГЛЕД НА 183 ДЕЦА, ОПЕРИРАНИ В НКБ ПРЕЗ 2014-2019

ДИАГНОЗА	БРОЙ	ДИЗМОРФИЧНИ СТИГМИ (%)	ГЕНЕТИКА
К-С ФАЛО	128	18 (14)	4 + 2*
ПУЛМ.АТРЕЗИЯ	32	2 (6)	0
ТРУНКУС	16	1 (6)	0 + 1*
ПРЕКЪСНАТА АО	7	1 (14)	1
ДЪГА			
ОБЩО	183	22 (12)	5 + 3*

* Взета проба, липсва резултат

Кардиологично засягане





Детския кардиолог и 22q11.2

- ▶ Има ли ВСМ? Каква е тя?
- ▶ Кои са съпътстващите лезии и как биха повлияли лечението и прогнозата на ВСМ?
- ▶ Какъв е оперативният риск?
- ▶ Каква е необходимостта от допълнителни изследвания, консултации?
- ▶ Специални предупредителни мерки?
- ▶

ВГД – ДР. 21.09.2002 г.

атрезия на БА с МКД
 Хипокалцемия
 Лицев дизморфизъм

- ❖ 3 сърдечни интервенции
 - ❖ Системна аорто-пулмонална анастомоза, радикална корекция, стентирание на БА
- ❖ Повтарящи се тежки инфекции
 - ❖ 2 септицемии, инфекциозен ендокардит, пневмония, отит, офталмит
- ❖ Автоимунен и имунопролиферативен синдром
 - ❖ Тромбцитпения, хепатоспленомегалия, хемолитична анемия

Специфични групи пациенти, показани за генетично изследване

Сърдечни лезии	%
Конотрункални ВСМ	7 – 50%
• Прекъсната аортна дъга	50–60%
• Пулмонална атрезия с междукламерен дефект	33–45%
• Тетралогия на Фало	11–17%
Аномалии на а.субклавия	25%
Велофарингеална недостатъчност	64%
Велофарингеална недостатъчност след аденомотомия	37%
Хипокалцемия при новороденото	74%
Шизофрения	0–6%
Хипо/аплазия на тимус	

Fokstuen Clin Genet. 1998; Gerdes Am J Med Genet. 1999; McDonald-McGinn Genet Couns. 1999; Murphy Arch Gen Psychiatry 1999; Ryan J Med Genet. 1997; Vantreppe Gen Couns. 1999; Yan m J Med Genet 1998

Имунологично изследване- комбиниран предимно Т клетъчен имуен дефицит с нарушена В клетъчна функция

↑ абсолютен брой лимфцити с нарушено % съотношение между основните лимфоцитни популации

- ↓ Т регулаторни клетки
- ↑ ↑ автореактивни Т клетки
- Дисрегулация на В клетки
- ANA, RF, кардиолипинови АТ, антирмбцитни АТ

Т-клетъчно опосредствена имунна дисрегулация с лимфпролиферативен синдром и автоимунни синдроми с патологична податливост към инфекции

Комплексно лечение – субституираща терапия (и.в. Иг); профилактично антибиотик; имunosупресори, кардиотоник, заместителна терапия

Фатален изход в хода на поредна тежка инфекция на 9-год. възраст

Патофизиология, генетика, диагноза

Наследствени имунодефицитни заболявания

A. Examples of hereditary immune deficiency diseases

Dr. Angelo Mari DiGeorge MD PhD

СЕСИЯ 4

Кръгла маса

Редките болести в имунологията

- ▶ **Първични имунни дефицити в България – постижения и предизвикателства**
Е. Наумова

- ▶ **Молекулярен фон на ПИД в Турция**
У. Озбек (Турция)

- ▶ **Редки заболявания с имунна етиопатогенеза**
М. Балева

- ▶ **CD4+ идиопатична лимфоцитопения – играта на имунната система в отсъствие на ХИВ/СПИН**
М. Мурджева

- ▶ **Цитокинов профил при пациенти с общ вариабилен имунен дефицит – характеристика и терапевтично повлияване**
Н. Иванов

ПЪРВИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ В БЪЛГАРИЯ – ПОСТИЖЕНИЯ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Елисавета Наумова

Първични имунни дефицити

- Редки заболявания, при които мутациите на определени гени могат да повишат податливостта към инфекции, автоимунни заболявания и неоплазии.
- Установени са над 300 мутации предизвикващи дисфункция или увредена диференциация на клетките на имунната система, проявени в различна степен на тежест.
- Взети заедно тези болести представляват значителен социален и икономически проблем.



Българска асоциация по клинична имунология

- Ето защо усилията на голяма част от българските клинични имунолози са насочени към подобряване на диагнозата и лечението на ПИД в България.
- Една от главните задачи на Българската Асоциация по клинична имунология (БАКИ) от самото ѝ основаване през 2005 г. е да повиши вниманието на обществото, специалистите, правителствени структури и НЗОК към първичните имунни дефицити.

Какво постигнахме?

- 2005г. - станахме част от програмата "J Project", целяща подобряване на диагнозата на ПИД в Централна и Източна Европа.
- Сформира се национална работна група по ПИД.
- 2013г. - стартира клинична пътека и се осигури заместителна терапия на пациентите, напълно реимбурсирана от НЗОК.
- Обособиха се на функционален принцип два Експертни центъра в Университетските болници „Александровска“ в София и „Св. Георги“ в Пловдив.
- 2015 г. - подписа се договор за сътрудничество с американската фондация „Джефри Модел“ за разкриване на Експертен център „Джефри Модел“ в България, част от световната мрежа.

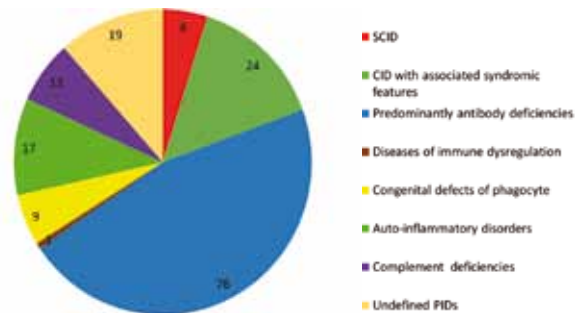
Какво постигнахме?



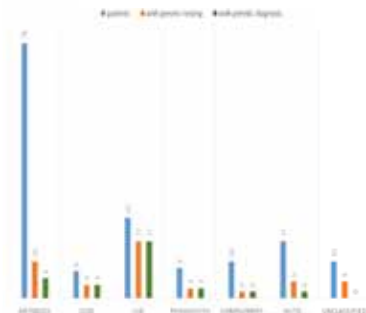
- 2016г.-ПИД експертният център в УМБАЛ „Александровска“ беше вписан в регистъра на МЗ с решение на Комисията за редки болести в България и съгласно Закон № 16/2014 № 31 за условията и реда за регистриране на редки болести, експертни центрове и референтни мрежи за редки болести.
- 2017г.- стартира Национален регистър на пациентите с редки заболявания, в който са включени и ПИД.



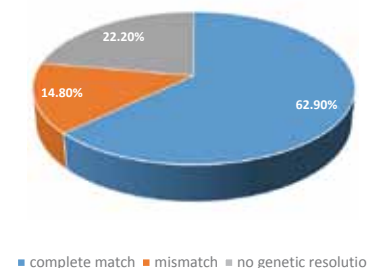
Национален ПИД регистър 166 регистрирани пациента разпределени според IUIS класификацията



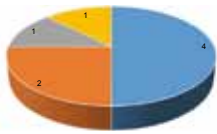
33,5 % от регистрираните пациенти са изследвани и генетично



Корелация между фенотипна и генотипна диагноза



Примери за фенотип/генотип несъответствие



- SCID/CID
- Auto-inflammatory disorders
- Congenital defects of phagocyte number, function or both
- Complement deficiencies

#	Diagnosis before	Diagnosis after	Gene defect
1	PFAPA	FMF	MVK
2	PFAPA	FMF	MEFV heteroz. mutation in exon 10 (c.2040G>C)
3	CID	Atypical/leaky SCID	RAG1 hypomorphic mutation
4	Nijmegen breakage syndrome	SCID (T-B-NK+) Ceruinno-XLF deficiency	NHEJ1
5	Omnenn syndrome	X-linked SCID	IL2RG, CASP10, MVK
6	CGD carrier	MPO deficiency	MPO
7	Hypogammaglobulinemia	HIGM syndrome	CD40L
8	aHUS	-	No mutation in aHUS genes

Значително се подобри информираността на обществото и медицинските специалисти относно диагнозата, ранната откриваемост и навременото, адекватно лечение на пациентите с ПИД



Колаборация между ПИД центровете у нас и в чужбина

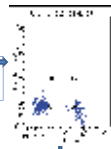
Клиничен случай:

12 м момче, неродствени родители, здрава по-голяма сестра
 - на 2 м – пневмония
 - умерена лимфопения
 - на 6 м – **Pneumocystis jirovecii pneumonia, diarrhea (ПИД ЕЦ Пловдив)**
 - на 12 м – **хронична салмонелоза**

Имунодиагностика- ПИД ЕЦ София

Cell population	Patient's results: Ly-2.87x10 ⁹ /µl at the age of 6 mo (during pneumonia); 11/8/17	Patient's results: Ly-4.15x10 ⁹ /µl At the age of 12 mo 8/1/2018
CD3+	19 545	32 1328
CD3+DR+	0.2 6	0 0
CD3+CD4+	11 316	18 747
CD3+CD8+	8 230	13 540
CD4/CD8	1.4	1.4
CD19+	78 37	38 1577
CD3-16+56+	1.3 139	32 1328
CD3-16+56+	1 29	3 125
CD57+CD8+	0.6 17	3 125
CD57+CD8+	0.1 3	2 83

HLA Class II Or IL2GR



Генетично изследване RFXANK gene mutation (JM Center Vienna)

Лечение
HSCT от майка(хеплоидентична) New Castle, England

Предизвикателства

- Идентифициране на пациентите (деца) с имуен дефицит – първичен и придобит. Рискови групи
- Насочване към Специализирани структури за потвърждаване на диагнозата
- Включване в националния ПИД регистър
- Проследяване на пациентите – в доболничната помощ и специализираните структури.
- Персонализирана ваксинална програма за ПИД пациенти
- Включване на TREGs и KREG скрининга в националната скринингова програма

Лятно училище за пациенти с първични имунодефицити, Цигов чарк



2016г.



2018г.



2017г.



2019г.

Предизвикателства

1. Очертаване на пътя на пациента – от доболничната до специализираната помощ
 - 2.1. Минимален диагностичен набор от изследвания преди насочване на детето към специализирана помощ
 - 2.2. Идентифициране на специализираните центрове за диагностика и лечение на пациенти с имуен дефицит
3. Специализирани изследвания
4. Лечение – основни принципи и методи
5. Методика на проследяване на пациентите – в доболничната помощ и специализираните структури.



Експертна среща между педиатри и имунолози, Цигов чарк, 2018 и 2019г.



Световна седмица на ПИД 22-29 АПРИЛ

Ежегодно организиране на дни на отворените врати за ПИД



Безплатни консултации със специалисти педиатри и клинични имунолози на суспектни за ПИД пациенти



Национална кампания за превенция на имунното здраве в рамките на програмата на БАКИ "Имунология за по-добро здраве"

В колаборация с **IVD**

Проект 2019г- вх.№ 8286/21.11.2019г МУ,София

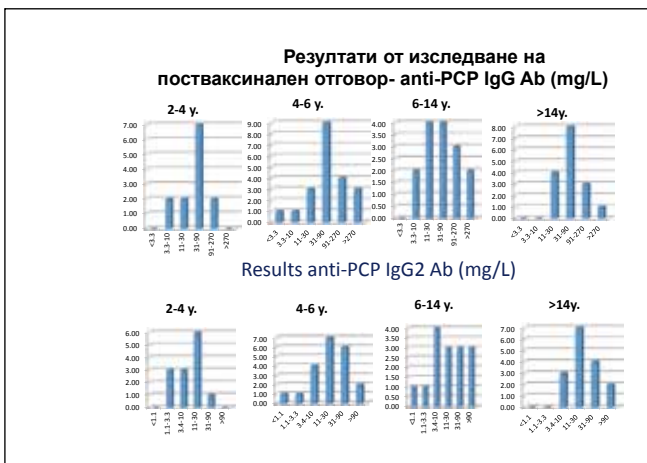
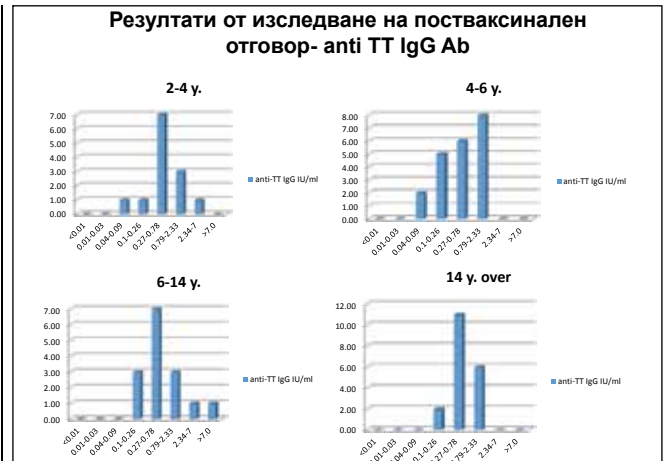
Цел:

Безплатно изследване на основните имуноглобулини, техните субкласове и постваксинален отговор към белтъчни и полизахаридни антигени (пневмококова ваксина) на 240 деца от различни възрастови групи (0-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-12, 12-14, 14-18 г.) с оглед:

- Референтни стойности
- Скрининг за дефицит на ИгГ субкласове
- Скрининг за специфичен антителен дефицит
- Персонализирана ваксинална програма

Серумната концентрация на IgG субкласовете (g/L) е възрастово зависима
От 68 изследвани : 10%IgG1;3%IgG2;13%IgG4 deficiency

Age	IgG 1 Mean \pm SD 95%ile range	IgG 2 Mean, g/L \pm SD 95%ile range	IgG 3 Mean, g/L \pm SD 95%ile range	IgG 4 Mean, g/L \pm SD 95%ile range	Total IgG Mean, g/L \pm SD 95%ile range
2-4 years (n = 13)	5.378 \pm 2.20 3.25 – 11.52	1.619 \pm 0.695 0.737 – 3.351	0.570 \pm 0.320 0.229 – 1.349	0.130 \pm 0.083 0.009 – 0.290	8.42 \pm 3.48 5.3 – 18.5
4-6 years (n = 21)	6.007 \pm 2.25 2.47 – 12.20	2.249 \pm 0.92 0.587 – 4.476	0.641 \pm 0.320 0.192 – 1.415	0.354 \pm 0.343 0.016 – 1.336	9.75 \pm 3.42 4.2 – 19.3
6-14 years (n = 15)	5.847 \pm 1.94 3.40 – 9.83	2.834 \pm 1.39 1.347 – 5.965	0.722 \pm 0.295 0.320 – 1.412	0.503 \pm 0.559 0.011 – 1.787	10.00 \pm 3.16 6.04 – 17.5
>14 years (n = 19)	4.806 \pm 1.33 2.510 – 6.97	4.677 \pm 1.74 1.679 – 8.173	0.719 \pm 0.308 0.291 – 1.19	0.497 \pm 0.355 0.076 – 1.157	10.44 \pm 2.52 6.87 – 14.37

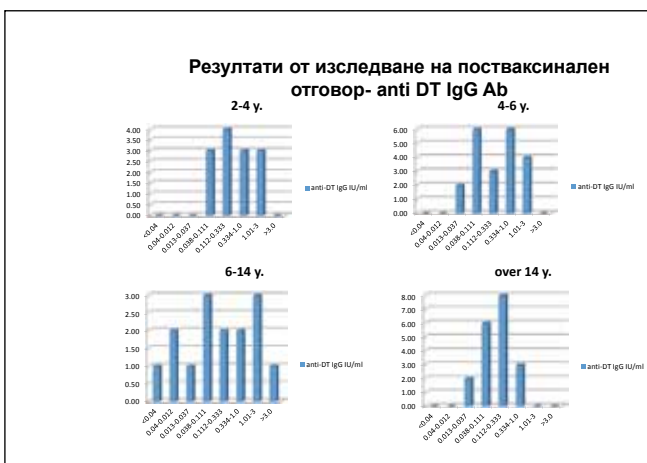


Национална кампания за превенция на имунното здраве в рамките на програмата на БАКИ
"Имунология за по-добро здраве"

В колаборация с **LKB**

Пилотно проучване на TRECs скрининг
Предстои стартиране на KREG скрининг

Над 2000 новородени от страната **IN PROGRESS!**



Благодарности

Експертен Център по редки заболявания-ПИД
Клиника по клинична имунология
 Сн. Михайлова П. Янкова
 Н. Гешева Д. Маринова Н. Христова
 С. Лесичкова Н. Иванов

Клиника по анестезиология и интензивни грижи
 А. Темелков, Маринова

Клиника по детски болести
 София: П. Переновска, Г. Петрова, Д. Митева
 Пловдив: М. Спасова, Х. Бурнузов

Клиника по микробиология и имунология, МУ-Пловдив
 М. Мурджева и екип

Клиника по детска хематология и онкология, София
 Д. Константинов и екип

J Project
колаборатори
L. Marodi

Пациентски организации
 Пациенти

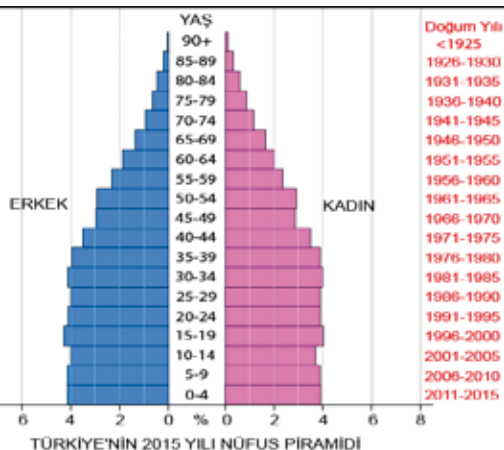
МОЛЕКУЛЯРЕН ФОН НА ПИД В ТУРЦИЯ

Узур Озбек (Турция)

Global prevalence of consanguinity
(www.consang.net)



Less than 1%: North America, Europe, Russia, Australia
1-10%: South America, North India, Japan
20-50%: Arab countries, Turkey, Iran, Pakistan, South India.



Consanguineous Marriage Rates in Turkey (TNSA, 2013)

Regions	%
West	17.8
North	19.7
Central	23.6
South	29.9
East	40.1
Turkey	21.1

TOP 20 LARGEST COUNTRIES BY POPULATION (LIVE)

1	China	1,419,050,027	11	Japan	126,921,278
2	India	1,365,766,106	12	Ethiopia	109,606,662
3	U.S.A.	328,623,099	13	Philippines	107,783,219
4	Indonesia	268,981,907	14	Egypt	100,804,933
5	Brazil	212,084,645	15	Vietnam	97,239,373
6	Pakistan	203,828,686	16	D.R. Congo	86,172,059
7	Nigeria	199,927,007	17	Turkey	82,750,220
8	Bangladesh	167,722,490	18	Iran	82,657,135
9	Russia	143,909,481	19	Germany	82,409,369
10	Mexico	132,010,436	20	Thailand	69,281,365

<http://www.worldometers.info/world-population/>



Turkey Demographic Indicators

Newborn mortality rate	5,9	deaths per 1,000 live births
Infant mortality rate	10	deaths per 1,000 live births
Child mortality rate	11,6	deaths per 1,000 live births
Maternal mortality ratio	16	deaths per 100,000 live births
Life expectancy	75,8	years
Health expenditure as a share of GDP	4,1	%
Incidence of tuberculosis	17	cases per 100,000 people
Female obesity prevalence	39,2	%
Male obesity prevalence	24,4	%

<https://knoema.com/atlas/Turkey/Health-expenditure-per-capita>



MISSION

- Produce academic information and data
- Establish data center for patients, clinicians, health authorities, stake holders
- Coordinate interdisciplinary services for patients
- Facilitate multidisciplinary research studies for researchers

The screenshot shows the RARE website with a header containing navigation links like 'Home', 'About RARE', and 'Contact Us'. Below the header, there are several announcement cards for courses and events, including 'CLINICAL GENOMICS AND NGS Hybrid Course' and 'NADIR'.

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
(a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*

CD19 NL : SCID T- B+		CD19 ↓ : SCID T- B-	
SCID T-B-NK	SCID T-B-NK	SCID T-B-NK	SCID T-B-NK
IL2R γ deficiency IL2RG	WPA, MFR	ADA def., ADA	Myeloablative ?
AR, CD132 α JAK3 def.	CD3 ϵ , CD3D, CD3E, CD3F, CD3G	Chondrodysplasia EVD302	Yes
JAK3	Wiscott Aldrich Syndrome WAS, WASL, WASP, WASP2	Infantile, congenital thymic aplasia DiGeorge DiGeorge 2 DiGeorge 3 DiGeorge 4	No
	IL7R α T cell- CD25 def.	Neutropenic dysplasia Kostmann Kostmann 2 Kostmann 3	Yes - Wiskott-Aldrich syndrome - DiGeorge syndrome - DiGeorge 2 - DiGeorge 3 - DiGeorge 4
	PTPNC	Neutropenic dysplasia Kostmann Kostmann 2 Kostmann 3	No - Wiskott-Aldrich syndrome - DiGeorge syndrome - DiGeorge 2 - DiGeorge 3 - DiGeorge 4

Bousfiha et al. J.Clin Imm, 2018

The Immune System

- Host defence system against potential pathogens such as bacteria, parasites, fungi and viruses.
- The immune system is composed of two major subdivisions, the innate or non-specific immune system and the adaptive or specific immune system

Innate	Adaptive
antigen non-specific	antigen specific
antigen independent	antigen dependent
lack of immunological memory	immunological memory
Immediate maximal response	lag time between exposure and maximal response

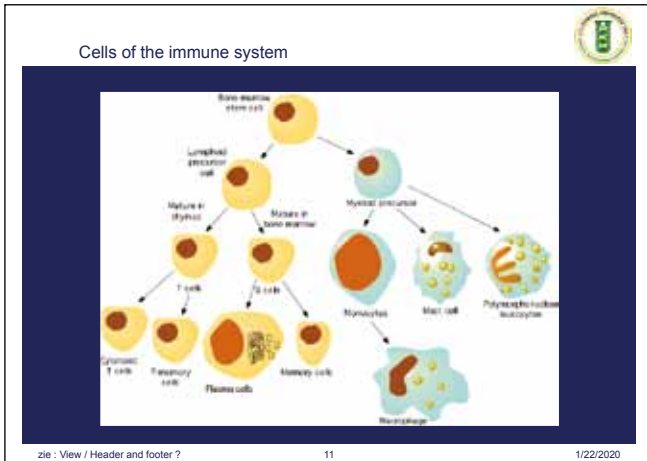
zie : View / Header and footer ? 10 1/22/2020

(b) Combined immunodeficiencies Generally Less Profound than Severe Combined Immunodeficiency

The diagram is a complex flowchart showing various immunodeficiency types and their genetic causes. It includes categories like 'Low CD4', 'Low CD8', 'Low BCL', 'Low IgG', and 'Normal IgG but Poor Specific Antibody Response'. It lists numerous genes and conditions such as 'ADA def.', 'Wiskott-Aldrich Syndrome', 'DiGeorge Syndrome', etc.

More than 200 genes
More than 300 candidate genes

Bousfiha et al. J.Clin Imm, 2018

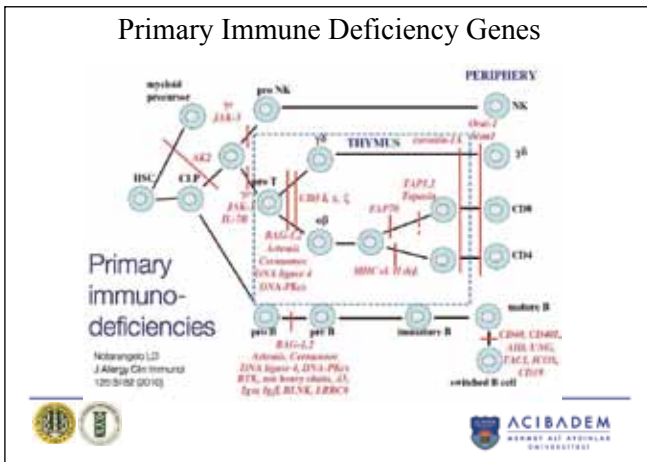


Time to diagnosis for PIDs

The chart shows a timeline from 0 to 15 years. Key points are: 'TANI ZAMANI' at 0, '4.4 YIL SONRA İÇE BAĞLI' at 4.4 years, and 'ORTALAMA 14.1 YIL SONRA PRİMER İMMÜN YETERSİZLİK TEŞHİSİ' at 14.1 years. A note states: '14 YIL SONRA ANTİKOR YETERSİZLİKLERİ'.

- BMT is life saving in first **6 months** for PIDs and in **3.5 months** for CVIDs

ACIBADEM HENKAT A&D ANadolU UNIVERSITY



A Diagnosis of Primary Immune Deficiency Disease: What Took So Long?

The frame shows a woman speaking, with a red text overlay: 'Symptoms starts at age 4 Diagnosis is at age 56'. Below the video, there is a testimonial text: 'What took so long? MDs who did not understand Primary Immune Deficiency Disease or PIDO? doctors who should have sent me to Boston (1 hour away) where in 1950 at Boston Childrens, (when I was age 4) children were treated successfully with IM shots of IgG by Dr Rosen. It was 2004 before I received IVG and in 2012- subq Hizenrta gamaglobulin. I'm now being treated by a Boston Immunologist. My greatest regret is that my mother never lived to see my diagnosis, even though she was right all along.'

Primary Immunodeficiencies

- Clinical symptoms may vary depending on the type of the disorder, however the most common problems are recurrent respiratory tract infections such as sinusitis, bronchitis, pneumonia, and repeated ear infections, but also persistent diarrhea, malabsorption, meningitis, severe systemic bacterial or chronic skin infections occur.
- More than 200 genes have been identified to cause primary immunodeficiencies.
- The treatment of PID depends on the nature of the genetic abnormality. This may range from Ig replacement therapy to hemopoietic stem cell transplantation.

PID diagnostics in Aziz Sancar-DETAE, Istanbul University (2006-2010)

- PID research started in Aziz Sancar DETAE, Genetics Department with the initiation of
- Prof. Dr. Işıl Barlan (HlgE *STAT3* variations)
- Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu (BTK variations)
- Prof. Dr. Uğur Özbek

DETAE= Institute for Experimental Medicine

Primary immunodeficiency classification

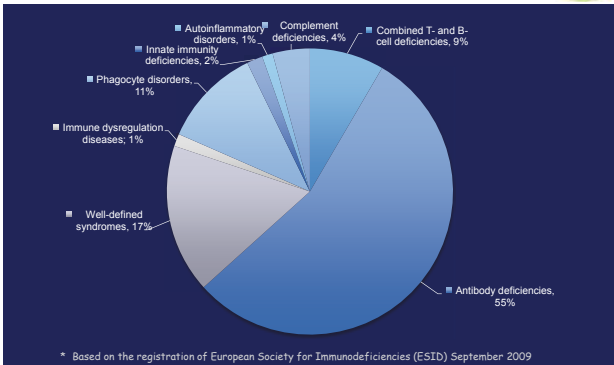
- Eight PID categories classified by WHO/ESID*
 1. Combined T- and B-cells immunodeficiencies
 2. Antibodies deficiencies
 3. Well-defined immunodeficiency syndromes
 4. Immune dysregulation diseases
 5. Phagocyte disorders
 6. Innate immunity deficiencies
 7. Auto-inflammatory disorders
 8. Complement deficiencies

ESID = European Society of immunodeficiencies

PID diagnostics in Aziz Sancar-DETAE, Istanbul University

- At the end of 2010
- Development of gene therapy for XLA
- Flow cytometry applications
 - intracellular detection of BTK
 - Calcium-Flux analysis
 - B-cell subgroup detections
- We started to screen the *BTK* gene mutation
- In mid 2011, molecular diagnostics for PID have been set up at the department of Genetics in the Institute of Experimental Medicine (DETAE)
- In collaboration with the dept. of Immunology, flow cytometry analysis are performed for the PID patients (agamma/CVID/SCID)
- All of the molecular tests are covered by the state health insurance (SSK/SGK)
- We provided molecular diagnostic services for PID patients among Marmara Region

Registration of primary immunodeficiencies in Europe*



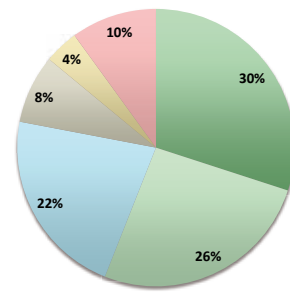
zle : View / Header and footer ?

19

1/22/2020

Molecular diagnostic in PID (2011-2016)

■ Marmara ■ Cerrahpaşa ■ İTİF ■ Kayseri ■ Konya ■ Diğer



Collaboration with 16 research centers

8 categories of PID

PID	Known candidate genes
Combined T- and B cell immunodeficiencies	<i>CD132yC*, JAK3, IL7RA, CD45, CD3d, CD3e, CD3z, CORO1A, RAG1, RAG2, DCLRE1C, DNA-Pkcs, ADA, AK2, LIG4, XLF, CD40L*, CD40, PNP, CD3G, CD8A, ZAP70, ORAI1, TAP1/2, CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK/RFXB, FOXP1, IL2RA, STAT5B, ITK, DOCK8</i>
Antibody deficiencies	<i>BTK*, IGHM, CD178B/IGLL1, CD79A/IGA, CD79B/IGB, BLNK, ICOS, CD19, TACI, BAFFR, CD81, CD40L*, CD40, AICDA, UNG, IGH, IGH</i>
Well-defined immunodeficiency syndromes	<i>WASP*, ATM, MRE11, NBS1, BLM, DNMT3B, PMS2, TSB1, RMRP, SMARCA1, SPINK5, STAT3, TYK2, DOCK8, CARD9, SP110, DKC1*</i>
Immune dysregulation diseases	<i>LYST, RAB27A, AP3B1, PRF1, MUNC13d, STX11, SH2D1A*, XIAP*, ITK, TNFRSF10, TNFSF10, CASP10, CASP8, NRAS, AIRE, FOXP3*, IL2RA</i>
Phagocyte disorders	<i>ELA2, GFI1, HAX1, G6PC3, G6PT1, WASP*, MAPBP1P, INTG2/CD18, ITGB2, FUCT1, KINDLIN3, RAG2, ACTB, FPR1, OTSC, CIEBPE, SBDS, CYBB*, CYBA, NCF1, NCF2, IL12RB1, IL12BD4, IFI44R1, IIN4YR2, STA1, STAT3, TYA2, CSIR2A*, MPO, IL18, G6P4*</i>
Innate immunity deficiencies	<i>NEMO, IKBA, IRAK4, MYD88, CXCR4, EVER1, EVER2, UNC93B1, TLR3, CARD9, APOL-I, CD54/FCGR1, CD32/FCGR2A, CD32/FCGR2B, CD16A/FCGR3A, CD16B/FCGR3B, FCRN</i>
Auto-inflammatory disorders	<i>MEFV, TNFRSF1A, MVK, CIAS1 (PYPA11/NALP3), CIAS1 (NLRP12), CIAS1, PSTPIP1 (C2BP1), NOD2 (CARD15), LPIN2, IL1RN</i>
Complement deficiencies	<i>C1NH, CFI, CFH, PFC*, MBL, MASP2, ITGB2/MCP, CD59, PIGA*, FCN3</i>

Van Dongen et al.

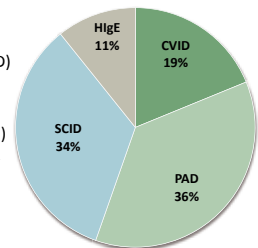
zle : View / Header and footer ?

20

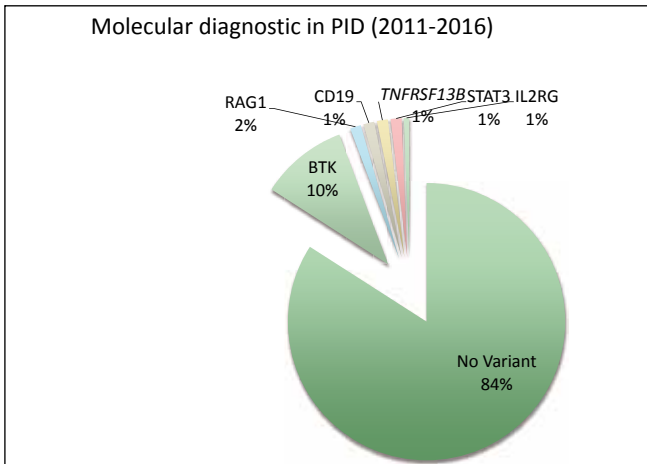
1/22/2020

Molecular diagnostic in PID (2011-2016)

- Agammaglobulinemia
BTK, IGHM
- Common variable immunodeficiency (CVID)
TNFRSF13B, ICOS, CD19
- Severe combined immunodeficiency (SCID)
IL2RG, ADA, JAK3, RAG1, RAG2, Artemis
- Hyper IgE
STAT3



N=157
Total 3138 amplicons



Exome sequencing for PID

- In recent years, next generation sequencing has represented as a promising molecular diagnostic tool for inherited diseases, especially for discovery of potential new candidate genes in PIDs.
- In collaboration with the department of Advanced Genomics and Bioinformatics Research Center at TUBITAK and department of Pediatrics and Adolescent of University of Hong Kong (Prof. Dr. Y.L. Lau), nine agammaglobulinemia patients who have been previously demonstrated without BTK mutation, were further analyzed by exome sequencing (NGS).

Exome sequencing for PID

Patient	Candidate gene	Comment
1	<i>IGLL/ CD179B</i>	Exonic_stopgain;c.C379T: Q127X
2	<i>BTK</i>	intronic_splice_site BTK
3	<i>RAG1</i>	Homozygous missense mutation, c.G1682A: p.R561H
4	<i>RAG1</i>	Compound Heterozygous, c.736delG.A246fs; c.C1331T.A444V
5	<i>CHD7</i>	Heterozygous: c.G8197A:p.A2733T
6	<i>NHEJ1</i>	c.C413T:P138L
7	<i>ATM</i>	IVS43-1G>T (ATM)
8	<i>WAS</i>	c.T995T:c.p.V332A
9	<i>CD19</i>	IVS7+1G>T

Difficulties in molecular diagnostics of PID

- Phenotype and genotype heterogeneity
- Sanger sequencing is laborious and time-consuming, moreover it is not suitable in a diagnostic setting to screen for several genes simultaneously.
- Moreover, exome sequencing is still too expensive to be used in every patients

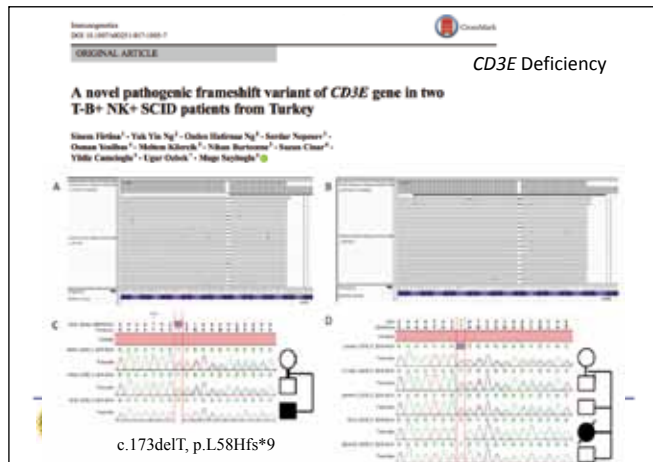
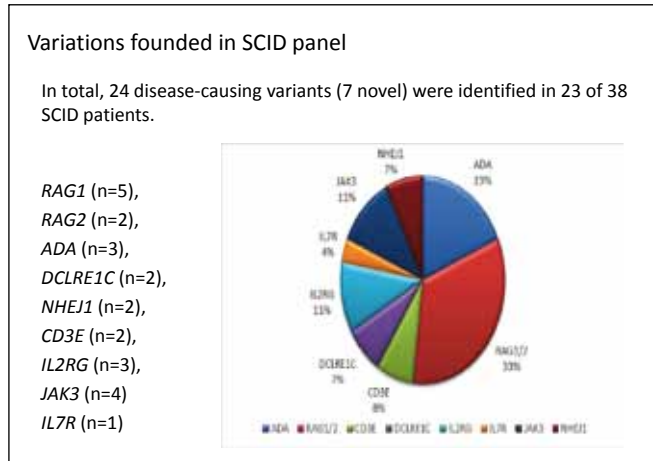
PID targeted amplicon panels

	PAD PANEL	SCID panel
GENE LIST	BTK, IGHM, IGLL1, CD79a, CD79β, BLNK, PIK3R1, TCF3, ICOS, CD19, CD81, MS4A1, CD21, TNFRSF13B, LRBA, TNFRSF13C, TWEAK, NFKB2, CD40LG, CD40, AICDA, UNG, TRNT1, TTC37	IL2RG, JAK3, IL7RA, PTPRC, CD3D, CD3E, CD3Z, CORO1A, DCLRE1C, PRKCD, AK2, ADA, RAG1, RAG2, NHEJ1, Lig4, PNP, ZBTB24
Target Size (bp)	234,975	167,092
Amplicon number	555	432
TLEN (median)	423 (253-646)	386 (250-450)
Chip Capacity (sample)	8	12
NGS enrichment kit	WaferGen Smartchip TE	WaferGen Smartchip TE
Sequencing Method	Illumina Miseq, V2 kit, 250 cycle	Illumina Miseq, V2 kit, 250 cycle

SCID panel (18 genes; n=38)

Patient ID	Gene	Genotype	Coding change	Protein change	Type of Variation	dbSNP/HGMD/ reference
SC42	ADA	Homozygous	c.302G>A	R101Q	Missense	rs121908714
SC44	ADA	Homozygous	c.58G>A	G20R	Missense	rs121908724
SC31	ADA	Compound het	c.704G>A	R235Q	Missense	rs79281338
SC31	ADA	Compound het	c.454C>A	L152M	Missense	rs121908728
SC38	ADA	Homozygous	c.478A>T>C	IVS5-2 as	Splice donor	novel
SC21	CD3E	Homozygous	c.173delT	L58Hfs*9	Deletion	Firtina et al.2017
SC22	CD3E	Homozygous	c.173delT	L58Hfs*9	Deletion	Firtina et al.2017
SC04	DCLRE1C	Homozygous	c.560T>G	L187*	Stop gained	novel
SC37	DCLRE1C	Homozygous	c.717delC	P239Lfs*46	Deletion	novel
SC17	IL2RG	Homozygous	c.855C>T	R289*	Stop gained	rs137852508
SC34	IL2RG	Homozygous	c.-105C>T	Promoter	Deletion	Chandra et al.2016
SC43	IL2RG	Homozygous	c.115G>A	D39N	Missense	Di Santo et al.1994
SC36	IL7R	Homozygous	c.616C>T	R206*	Stop gained	rs201559094
SC20	JAK3	Homozygous	c.2080G>T	E694*	Stop gained	novel
SC29	JAK3	Homozygous	c.2324G>A	R775H	Missense	novel
SC39	JAK3	Homozygous	c.1868G>A	W623*	Stop gained	rs773308335
SC19	NHEJ1	Homozygous	c.532C>T	R178*	Stop gained	rs118204453
SC49	NHEJ1	Homozygous	c.532C>T	R178*	Stop gained	rs118204453
SC01	RAG1	Compound het	c.1186C>T	R396C	Missense	rs104894289
SC01	RAG1	Compound het	c.940C>T	R314W	Missense	rs121918568
SC13	RAG1	Compound het	c.736delG	A246Pfs*18	Deletion	novel
SC13	RAG1	Compound het	c.1331C>T	A444V	Missense	rs199474685
SC15	RAG1	Homozygous	c.1175G>A	G392E	Missense	Matangkasombut et al. 2008
SC41	RAG1	Homozygous	c.2326C>T	R776W	Missense	rs121918572
SC47	RAG1	Homozygous	c.1767C>G	Y595*	Stop gained	CM4010077
SC16	RAG2	Homozygous	c.475C>T	R159C	Missense	rs764485070
SC24	RAG2	Homozygous	c.1442A>G	H481R	Missense	novel

In total, 24 disease-causing variants (7 novel) were identified in 23 of 38 SCID patients (60%).



A NOVEL PDV1 VARIANT IS IDENTIFIED IN TWO SIBLING WITH NUDE SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY

Running title: A novel PDV1 variant in SCID

Simen Fiksel, Frank Cipek, Yuh Wu Ng, Ayca Kizilcan, Oksana Hristova Ng, Tapan Subramanian, Cigdem Aydinoglu, Selda Baki, Duygu Ozbek, Esra Aydin, Ahmet Guler, Muge Seyhanli

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

BTK GENI VARYANTLARI

Hasta	Gen	Genotip	Değişim (HGVS)	Protein	Varyant tipi	dbSNP/HGMD/reference	Mutation Tas.	PolyPhen	SIFT	CADD
PAD5	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1234C>T	Q412*	Anlamsız	Chen XF 2016	dis causing	NA	NA	38
PAD6	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1732T>C	S578P	Yanlış anlamli	Lopez-Herrera et al 2008	dis causing	pro. dam	del.	28.4
PAD12	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.718G>T	p.E240*	Anlamsız	rs128621191	dis causing	NA	NA	38
PAD30	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1240G>T	G414W	Yanlış anlamli	Yeni	dis causing	pro. dam	del.	31
PAD29	CD40L	Homozygot	NM_000074.2:c.755G>A	G252D	Yanlış anlamli	N Rezaei 2013	dis causing	pro. dam	tol.	24.1
PAD22	ICOS	Homozygot	NM_012092.3:c.171_172insG	Q60Afs*8	İnserisyon	Yeni	dis causing	NA	NA	32
PAD10	IGHM	Homozygot	ENSG00000211899:c.56C>A	p.S19*	Anlamsız	Yeni	dis causing	NA	NA	25.2
PAD27	TCF3	Heterozygot	NM_001136139.2:c.1541C>T	S463L	Yanlış anlamli	rs372168347	dis causing	benign	tol.	21.7
PAD50	CD19	Homozygot	NM_001770.4:c.1084+1G>T	NA	Kirpılma bölgesi	Yeni	dis causing	NA	NA	25.1
PAD61	PIK3R1	Heterozygot	NM_181523.2:c.*3596C>T	NA	3'-UTR	rs181054297	dis causing	NA	NA	12.4

16 yaş ♂
AE YOK
AŞI YANITI YOK
B LENF %1
Tüm Ig DÜŞÜK
TEKRARLAYAN PNÖMONİ
ZONA BRONŞEKTAZİ
Aile öyküsü yok

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

ADA gene variants (n=5)

Hasta	Gen	% KAFIYAM	% BIZON	MUTASYON İFİ	PROTEİN	dbSNP/ECOD	Mutation Tas.	PolyPhen	SIFT	CADD	
SC-42	ADA	103	99	2	MİSSENSE	G101G	r121988714	DIS CA	probably damaging	deleterious	31
SC-44	ADA	816	99	2	MİSSENSE	G20K	r121988724	DIS CA	probably damaging	deleterious	34
SC-31	ADA	108	52	8	MİSSENSE	G25S2	r121988538	DIS CA	probably damaging	deleterious	35
SC-29	ADA	890	93	3	MİSSENSE	G420V	r121988226	DIS CA	probably damaging	deleterious	25.4
EC-38	ADA	1748	99	İntron	KIRILMA BÖLGEİ	V55_2:del	NOVEL	DIS CA	NA	NA	25.3

4 ay ♂
T-B-NK-ALC 300
BGG var
AE var

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

ICOS GENI VARYANTLARI

Hasta	Gen	Genotip	Değişim (HGVS)	Protein	Varyant tipi	dbSNP/HGMD/reference	Mutation Tas.	PolyPhen	SIFT	CADD
PAD5	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1234C>T	Q412*	Anlamsız	Chen XF 2016	dis causing	NA	NA	38
PAD6	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1732T>C	S578P	Yanlış anlamli	Lopez-Herrera et al 2008	dis causing	pro. dam	del.	28.4
PAD12	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.718G>T	p.E240*	Anlamsız	rs128621191	dis causing	NA	NA	38
PAD30	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1240G>T	G414W	Yanlış anlamli	Yeni	dis causing	pro. dam	del.	31
PAD29	CD40L	Homozygot	NM_000074.2:c.755G>A	G252D	Yanlış anlamli	N Rezaei 2013	dis causing	pro. dam	tol.	24.1
PAD22	ICOS	Homozygot	NM_012092.3:c.171_172insG	Q60Afs*8	İnserisyon	Yeni	dis causing	NA	NA	32
PAD10	IGHM	Homozygot	ENSG00000211899:c.56C>A	p.S19*	Anlamsız	Yeni	dis causing	NA	NA	25.2
PAD27	TCF3	Heterozygot	NM_001136139.2:c.1541C>T	S463L	Yanlış anlamli	rs372168347	dis causing	benign	tol.	21.7
PAD50	CD19	Homozygot	NM_001770.4:c.1084+1G>T	NA	Kirpılma bölgesi	Yeni	dis causing	NA	NA	25.1
PAD61	PIK3R1	Heterozygot	NM_181523.2:c.*3596C>T	NA	3'-UTR	rs181054297	dis causing	NA	NA	12.4

14 yaş ♀
AE YOK (ayrı köy)
Aşı yanıtı neg
B lenf %11

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

PAD panel (24 genes)

64 cases (19 Agammaglobulinemia, 41 CVID, 4 HlgM)

Patient	Gene	Genotype	Variants (HGVS)	Protein	Type of variant	dbSNP/HGMD/reference	Mutation Tas.	PolyPhen	SIFT	CADD
PAD5	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1234C>T	Q412*	Nonsense	Chen XF 2016	dis causing	NA	NA	38
PAD6	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1732T>C	S578P	Missense	Lopez-Herrera et al, 2008	dis causing	pro. dam	del.	28.4
PAD12	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.718G>T	p.E240*	Nonsense	rs128621191	dis causing	NA	NA	38
PAD30	BTK	Homozygot	NM_000061.2:c.1240G>T	G414W	Missense	novel	dis causing	pro. dam	del.	31
PAD29	CD40L	Homozygot	NM_000074.2:c.755G>A	G252D	Missense	N Rezaei, 2013	dis causing	pro. dam	tol.	24.1
PAD22	ICOS	Homozygot	NM_012092.3:c.171_172insG	Q60Afs*8	Insertion	novel	dis causing	NA	NA	32
PAD10	IGHM	Homozygot	ENSG00000211899:c.56C>A	p.S19*	Nonsense	novel	dis causing	NA	NA	25.2
PAD27	TCF3	Heterozygot	NM_001136139.2:c.1541C>T	S463L	Missense	rs372168347	dis causing	benign	tol.	21.7
PAD50	CD19	Homozygot	NM_001770.4:c.1084+1G>T	NA	Splice site	novel	dis causing	NA	NA	25.1
PAD61	PIK3R1	Heterozygot	NM_181523.2:c.*3596C>T	NA	3'-UTR	rs181054297	dis causing	NA	NA	12.4

We have identified a PAD related variation in 18% of the patients (12/64). Four novel variations were observed.

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

KREC and TREC analysis

TREC Cig DNA
KREC Cig DNA

Patients Healthy

B neg SCID B pos SCID HEALTHY

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

PAD PANEL

A

B

N=63, diagnosis success 14.2%

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI

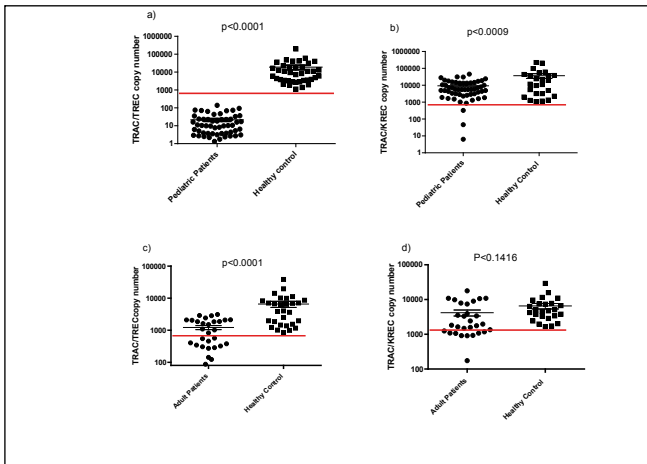
KREC and TREC analysis of the PAD panel

A

TREC Cig DNA
KREC Cig DNA

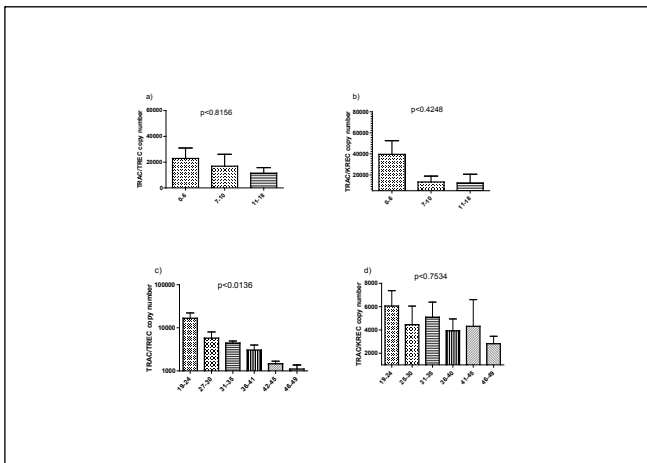
TCF3 ICOS PIK3R1 CD19 CD40L BTK

ACIBADEM HARBIRI ALLIYUENLARI UNIVERSITETI



Summary of our target amplicon panel study

- SCID panel quite successful. Molecular diagnosis were done in 60% of all cases
 - This might be increased by extending the gene number in the panel
 - ADA patients were lead to gene therapy
 - Negative patients are studied by exome seq
-
- PAD panel success was 18%
 - A more complex genetic background (CNVs, multifactorial)
- Overall we were able to;
- Diagnose and help the patients in their treatment
 - Genetic counseling and preimplantation genetic diagnosis were possible for the diagnosed patients



Thank You-Blagodarya-Teşekkürler



РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ИМУННА ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Марта Балева



Abul Abbas

- Имунната система е включена във всички физиологични процеси, но всички учебници по физиология се фокусират само върху анатомията на лимфните органи и участието на имунната система в борбата срещу инфекциите.
- Този факт буди недоумение, тъй като автоимунните заболявания представляват вече 10 % от всички болести.



Everything is autoimmune
until proven otherwise.

Обект на интереса на специалистите по клинична имунология са следните заболявания:

- Автоимунни
- Алергични (в много случаи включват и автоимунен компонент)
- Имунни дефицити – първични и вторични
- Злокачествени заболявания



Редките болести в имунологията

- Редките заболявания, дължащи се на разнообразни причини, свързани с имунната система представляват определен интерес поради това че са малко познати, трудно се диагностицират и понякога възможностите за лечението им са ограничени.
- На първо място това са ПИД. Освен тях обаче има огромен брой редки **автоимунни, хематологични, неврологични, ендокринологични, белодробни, кардиологични, алергологични, гастроентерологични, гинекологични, очни, ушни, онкологични и дори хирургични болести**, които не се познават от лекарите с различни специалности.



Малко история

- Като направим кратък исторически преглед на автоимунните заболявания ще видим че ако преди 50 години те са били не повече от 30-40, в момента са ни известни повече от 100 и броят им нараства
- Определен напредък има в изучаването както на честите, така и на редките автоимунни заболявания:
- чести - RA, Hashimoto thyroiditis, APS
- редки -SLE, SD, уртикария васкулит, DM/PM, Raynaud, Behterew, системни васкулити, болест на Sogan, алергична бронхопулмонална аспергилоза, Behchet и др.



Ретроперитонеална фиброза
(РПФ)

- Рядко имунно-медирано възпалително заболяване. Описано е за първи път през 1905 г. от френския уролог J. Albarran.
- През 1948 г. J. K. Ormond го описва като **“двустранна обструкция на уретерите с обхващане и компресия от възпалителен процес в ретроперитонеалното пространство”**(болест на Ormond)
- Честота - 1:200 000.



Клиничната имунология като
мултидисциплинарна специалност

- Тези факти определят мултидисциплинарния характер на специалността **клинична имунология**, като някои автори предлагат да се оформи отделна специалност **“автоимунология”** (Abul Abbas and Yehuda Shonfeld)

Хипотези

- Неконтролиран имунно-медиран фибро-инфламаторен отговор в рамките на **системна автоимунна болест** – установени са **ANCA, ANA, aCL, хипокомplementемия**,
- отговор на организма към изтичане на **цериод** (оксидиран липопротеин, съдържащ се в атеросклеротичните плаки) от атеромните плаки в аортата към ретроперитонеалното пространство и последващо развитие на перианевризмална фиброза. При голяма част от пациентите с аортосклероза и аортна аневризма са открити **авто-антитела към цериод и оксидирани-LDL**
- клинично подобрене** след кортикостероидно и/или цитостатично лечение с негативиране на автоантителата

Хипотези

- Съчетанието с аутоимунни заболявания - SD, SLE, псориазис, артериит на *Takayasu* и други системни васкулити, първична билиарна цироза и първичен склерозиращ холангит, синдром на *Sjogren*, болест на *Bechterew*, мембранозна нефропатия, имунокомплексен, бързопрогресиращ и ANCA-асоцииран гломерулонефрит, хроничен лимфоцитарен тиреоидит на *Hashimoto* и тиреоидит на *Riedel*, контрактури на *Dupuytren*, саркоидоза, болест на *Peyronie*, склерозиращ панкреатит, мезентериален паникулит, паникулит на *Weber-Christian*

Лечение

- **Dehydrocortison** 40 mg дневно – 6 месеца
- След стабилизиране на бъбречната функция и липса на хидронефроза – стентовете са свалени
- След 1 г. – КАТ – регресия на фиброзните промени, ANCA – отр.,
- **Dehydrocortison** 10 mg дневно в продължение на месеци

Хипотези

- Вторичната РПФ често има връзка с:
- неоплазми,
- хеморагии,
- чуждо тяло,
- хирургични интервенции
- лъчетерапия,
- инфекции (туберкулоза, актиномикоза, шистозомиаза) в ретроперитонеалното пространство, малкия таз или в други органи и тъкани,
- прием на медикаменти (бета-адренергични блокери, ерготамин, метисергид, бромокриптин, хидралазин, метилдопа и др.)



Rhupus

- Терминът “**Rhupus**” се използва за пациентите, при които едновременно се установяват симптоми на RA (**Rh**) и SLE (**pus**) и които трудно могат да се включат в критериите на класическите ревматологични болести.
- Описание на болни, които имат симптоми както за RA, така и за SLE има още през 30-те години на XX век, но едва в края на 70-те и началото на 80-те години колективите на G.L. Kantog и на P.H. Schur въвеждат този термин.



Болен с РПФ и псориазис

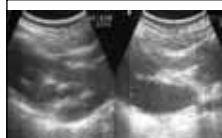


- 60 г. пациент с дългогодишна анамнеза за артериална хипертония, хроничен калкулозен пиелонефрит, IV степен азотна задръжка и **psoriasis vulgaris**
- Направени са три литотрипсии
- Имплантирани double J уретрални стентове



Rhupus – това са болни със:

- **Данни за RA:** симетричен артрит със сутрешна скованост, подкожни нодули, позитивен RF, рентгенографски доказани ерозии
- **Данни за SLE:** (обрив, дискоиден лупус, биопсично доказан лупусен нефрит, фоточувствителност, левкопения, тромбоцитопения, позитивни ANA или LE клетки, хипокомплементемия, абнормни резултати от кожна биопсия)



Изследвания



КАТ – конгломерати от лимфни възли в бъбречните хилуси, обхващащи абдоминалната аорта, десностранна хидронефроза. След изследване с контрастна материя е поставена диагнозата **РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНА ФИБРОЗА**

Негативни ANA, DNA, aCL

Повишени ANCA

Нормални С3 и С4

Повишен креатинин



Жена на 30 г. – клиника, лаборатория, САТ, Ro

- Висока температура, кахексия, RR в норма, сърце-б.о.
- Creatinin – 5,1 mg/dL
- Urea - 139 mg/dL
- Нормоцитна анемия с Hb 8,9 g/dl
- Левкоцитоза – 10500
- CRP – 4 mg/dL
- Proteinuria – 4963 mg/24 h при диуреза 400 ml
- Sediment – Er, Leu
- САТ - плеврален излив
- Рентген - ерозивен артрит

Жена на 30 г. –имунология, биопсия, лечение

- ANA (+)
- DNA – 710 U/ml
- C3 – 73,7 mg/dL
- RF, CCP, Ro, La, Scl-70, Jo-1, GBM, aCL, aB2GPI - (-)
- Бъбречна биопсия – лупусна нефропатия – IV клас
- Лечение – 3 пулса метилпреднизолон 500 mg и 3 приема циклофосфамид 0,5 g/ml 2 пъти месечно за 3 месеца .
- Преминава на хемодиализа 3 пъти седмично
- впоследствие Мусcophenolate mofetil 500 mg 2 пъти дневно.



IgE при SLE?

- През 1978 г. Н. Permin и А. Wiik доказват наличието на ANA от клас IgE в серума и криопреципитата на болни с RA и SLE, чийто титър корелира с този на другите 4 имуноглобулинови класа.
- У нас Д. Балтаджиева и сътр. описват SLE болни с IgE-ANA през 1995 г.



Rhupus

- Честота – 0,09 %. Към 2014 г. са описани около 200 болни.
- Етио-патогенетични механизми на болестта са свързани както с RA, така и с SLE:
- При лупуса е налице активация на Th2 хелперите и съответните цитокини, докато при RA са променени Th1 и Th17 отговорите [23].
- И при двете заболявания е налице дисбаланс между Treg и Th17 клетките



IgE при SLE?

- През 2010 г. А. М. Atta и сътр. с НЕР-2 000 имунопероксидазен метод доказват ANA от клас IgE при 31.5 % от болните със SLE като високите нива на общия серумен IgE корелират с ANA-IgE, но не и със специфични IgE към различни алергени.

Хипотези

- Проинфламаторните цитокини – IL 10,12, 17 и 18 са свързани с прогресията на болестта
- Взаимодействията между ендокринната и имунната система и особено хормоналният дисбаланс по време на бременността и менопаузата имат значение за проявата на тези заболявания
- носителство на определени HLA алели при болни с Rhupus: DR4, DR3, DR2, DR1

IgE при SLE?

- Френско-американско проучване от 2014 г. показва че 65 % от пациентите със SLE продуцират високи нива на IgE срещу 7 антигена – dsDNA, Sm, SS-A, SS-B, CLIP4, MPG, APEX nuclease 1.
- Този процент достига 83 % в активния стадий на болестта и корелира с титъра на IgE антителата, както и с лупусния нефрит



Хипотези

- Значително припокриване между SLE и RA по отношение на локусите BLK и UBE2L3
- Хаплотипът STAT4 се асоциира с повишен риск както за SLE така и за RA
- При болните с Rhupus анти-CCP антителата се установяват в същата честота, както и при RA, а DNA и Sm антителата – в същата честота както при SLE-

Хипотези

- Разпознаването на IgE автоантителата е свързано с активирането и придвижването на базофилите и CCR7 плазмоцитoidните дендритни клетки (pDCs) към лимфните тъкани.
- Тези два вида клетки активират В клетките, които узряват, диференцират се в плазмоцити и започват да произвеждат автоантитела.
- Базофилите и pDCs тригерират Т клетъчен имуноен отговор чрез МНС II експресия. В бъбрека са установени отложени както IgG, така и IgE и pDCs.



Редките болести в имунологията

В заключение:

- Редките болести с имунна етиопатогенеза представляват определен интерес
- Те дават възможност за участие на клиничния имунолог в диагностицирането и лечението им
- Изучаването на недостатъчно проучените механизми за развитието на тези болести е свързано с участието на клиничните имунологи и представлява ново поле за нашата научна дейност.

CD4+ ИДИОПАТИЧНА ЛИМФОЦИТОПЕНИЯ – ИГРАТА НА ИМУННАТА СИСТЕМА В ОТСЪСТВИЕ НА HIV/ СПИН

Мариана Мурджева, Мария Ивановска,
Петя Гарджева

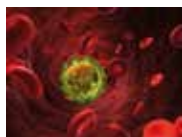
Лабораторни данни

- CD4+ понижени
- CD8+ и NK клетки – понижени с намалени пролиферативни отговори към PMA, concanavalin A. По-висока честота на инфекции.

*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374–378*

Същност на ICL

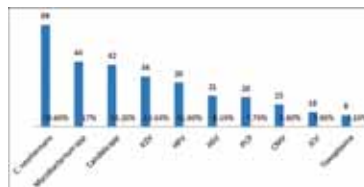
- Заболяване с прогресивно намаление на CD4+ Т лимфоцитите в съчетание с опортюнистични инфекции, типични за СПИН.
- Болестта е сравнително нова и е дефинирана от Центъра за Контрол и Превенция на Болестите (САЩ) за пациенти с:
 1. < 300 CD4+ клетки/mm³ или CD4+ клетки < 20% от общите Т лимфоцити при двукратно изследване
 2. липса на данни за инфекция с вируса на СПИН (HIV)
 3. липса на определен имунодефицит или терапия, свързани с намалени нива на CD4+ Т клетки.



*Centers for Disease Control (CDC).
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41:541*

Клинична картина

- Разнообразни признаци:
 - от липсващи или безобидни симптоми
 - до остри лимфопролиферативни състояния;
 - различни опортюнистични или други инфекции при отсъствие на рискови фактори за инфекция с HIV infection.



*D Ahmad, M Esmadi,
W Steinmann.
Avicenna J Med. 2013 3(2): 37–47*

Някои факти

- Първият описан пациент – 1989г.
- 260 случая (143 публикации)
- Средна възраст – 43 г (17-78 г.) – CDC
- Мъже: жени – 29:18 – CDC
- Рядко при деца



*Centers for Disease Control (CDC).
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41:541*

Клинична картина

- **Опортюнистични инфекции (70%):**
 - най-често криптококови - белодробни или плеврални, менингити, остеомиелити, или други инвазивни и дисеминирани криптококози.
 - други - токсоплазмоза, хистиоплазмоза, пневмония от P. carinii, дисеминирана цитомегаловирусна инфекция, вагинална папиломатоза, обикновен херпес.
- **Малигненни процеси** - асоциация на ICL с белодробен карцином или с не-Ходжкинов лимфом (17-41%).
- **Автоимунни заболявания** – 22%.



*D Ahmad, M Esmadi, W Steinmann.
Avicenna J Med. 2013 Apr-Jun; 3(2): 37–47*

Етиология и патогенеза

- Неясна и вероятно многообразна.
- При повечето заболели не се установяват рискови фактори за кръвни инфекции и в много случаи картината е преходна.
- Не е доказано участието на HIV.
- Загубата на CD4+ Т клетки вероятно е в резултат от **ускорена апоптоза** поради кръстосване на TCR.
- **Генетичен дефект** - IL-2-индуцибелна Т-клетъчна киназа и хетерозиготен RAG1



*Gholamin M, Bazi A, Abbaszadegan MR.
Curr Opin Hematol 2015; 22:46.*

Пневмоцистова пневмония при пациенти с ICL

- При HIV – пневмония от *P jirovecii* възниква най-често при CD4+ клетки < 200/μL.
- При 24 болни с ICL и CD4+ абс. брой 119 ± 84/mm³, тази пневмония е наблюдавана само при 1.



*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374–378*

Диференциална диагноза

- **Причини** за намаляване на циркулиращите CD4+ клетки в отсъствие на HIV/СПИН:
 - HIV, хепатит В, хепатит С
 - увреждане на костния мозък
 - злокачествени тумори
 - радиационни облъчвания
 - химиотерапия - [азатиоприн](#), метотрексат
 - прием на кортикостероиди
 - саркома на Капоши
 - затлъстяване поради вроден дефицит на лептин и др.
 - Прием на карбамазепин, циметидин; кортикостероиди; [диметил фумарат](#), имидазоли, опиоиди, някои бисфосфонати за [остеопороза](#)

*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374-378*

Лечение

- Антимикробна терапия
 - антипротозойни средства за токсоплазмоза
 - противотуберкулозен режим,
 - антимикотични препарати (амфотерицин В и флуконазол) при криптококоза и др.



*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374-378*

Прогноза

- Добра
- Повечето болни - клинично стабилни
- Липсва характерното за СПИН влошаване на състоянието.



*D Ahmad, M Esmadi, W Steinmann.
Avicenna J Med. 2013 Apr-Jun; 3(2): 37-47*

Лечение

- **Имуномодулираща терапия:**
 - **интерферон-гама** - при пациенти с нарушен клетъчен имунон отговор и упорит криптококов менингит.
 - **IL-2***
 - Комбинация от **IL-2 + IFN-gamma**
 - **IL-17** - при мултифокална левкоенцефалопатия с ICL
 - Трансплантация с хемопоеитични стволови клетки

*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374-378*

*Cunningham-Rundles C, Murray HW, Smith JP.
Clin Exp Immunol. 1999;116:322-325.*

Профилактика

- пациенти със CD4+ клетки/mm³<200 cells - сулфаметоксазол и триметоприм ежеседмично
- пациенти със CD4+ клетки/mm³<100 cells - 1,200 mg азитромицин ежеседмично
- с анамнестични данни за херпесни инфекции – ацикловир
- с понижен брой на CD4+ and CD8+ клетки – антимикотична терапия.



*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374-378*

Защо представих това заболяване?

- Рядко, но различно от СПИН.
- Води до медицински и икономически ефекти:
 - Здравословни проблеми
 - Чести инфекции
 - Трудна диагноза



Игра на имунитета



*Centers for Disease Control (CDC).
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41:541*

Лечение

- Антимикробно
- Имуномодулиращо



*H Yarmohammadi, C Cunningham-Rundles.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Oct; 119(4): 374-378*



ЦИТОКИНОВ ПРОФИЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОБЩ ВАРИАБИЛЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ – ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ

Н. Иванов, С. Михайлова, Н. Гешева, П. Янкова, М. Балева, Е. Наумова

Други имунологични отклонения

- Нарушения във функцията на дендритните клетки
- Намален брой iNKT клетки
- Нарушения в TLR-сигналния на В-лимфоцитите
- Намалено количество наивни Т клетки с дефекти в TCR-сигнална трансдукция
- Повишена Т-клетъчна апоптоза
- Цитокинова дисрегулация

TABLE 04

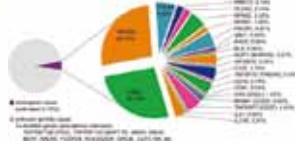
Immunological abnormalities in CVID

Yong et al. *Advances in Immunology*, Volume 111, 2011

Имунологични отклонения при CVID
Yong et al. *Advances in Immunology*, Volume 111, 2011

Общ вариабилен имуен дефицит

- Общият вариабилен имуен дефицит (CVID – common variable immunodeficiency) е хетерогенна група от нарушения с голямо разнообразие както в клиничната и имунологичната изява, така и в подлежащите патогенетични механизми.
- Открити са мутации в десетки гени асоциирани с CVID, но в >90% от случаите конкретната причина не е известна.



Понастоящем има данни.....

- Повишена продукция на **IFN-γ** от CD4+ и от CD8+ Т лимфоцити след стимулация in vitro (North et al. 1996)
- Понижена продукция на **IL-2** и **IL-7** и увеличена – на **TNFα** от КМ-клетки in vitro (Isgrò et al. 2005)
- Увеличена серумна концентрация на **тип 2** цитокини(**IL-4** и **IL-10**) (Rezaei et al. 2008)
- Полиморфизми в гените за **TNFα** и **IL-6** асоциирани с CVID (Rezaei et al. 2009)
- Повишен % на **IL-12+ Мо** след стимулация с LPS (Cambronero et al. 2015)

Епидемиологини данни

- Отнася се към групата на редките заболявания.
- Според епидемиологини данни от различни страни в Европа и Северна Америка честотата варира между 1: 10 000 до 1: 50 000 души.
- Въпреки това **CVID** е **най-честият първичен имуен дефицит (ПИД)** с клинична изява.



Патогенетични хипотези

- Дефицит на антитела вследствие на:
- абнормална **Т-клетъчна активация**
 - дефекти във **взаимодействието между Т и В лимфоцитите**
 - нарушения в **матурацията и диференциацията на В-лимфоцитите**

Цел на проучването

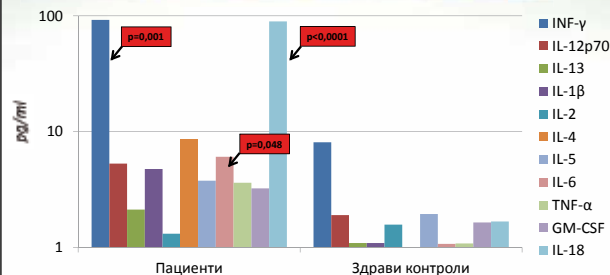
- да сравним серумните нива на 11 Th1/Th2 цитокини (IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL- 12p70, IL-13, IL-18, TNF-α и GM-CSF) при пациенти и при здрави контроли.
- да сравним нивата на гореизброените цитокини при пациенти преди и след имунозаместителна терапия.

Пациенти

Демографските данни:

- 22 души (12 жени и 10 мъже)
- средна възраст 37,7±14,8 г (7-66)
- средната възраст на изява на симптомите 21.8 г.
- средна възраст на поставяне на диагнозата 28 г.

Резултати – Пациенти/Здрави контроли



Пациенти – терапия и проследяване

- имунозаместителна терапия с iVIG или SCiG
- дозите са индивидуално прецизирани и съобразени с европейските и национални ръководства
- средният период на проследяване на пациентите за целите на изследването беше 4,5 години

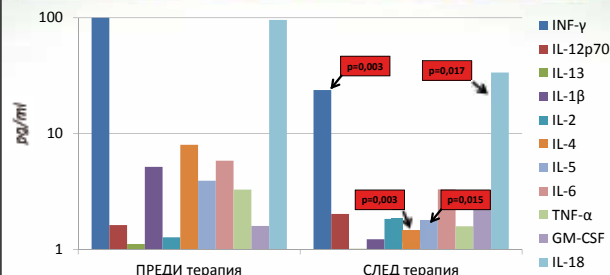
Резултати - проследяване след терапия

- Ефектът от имуносубституцията беше оценен посредством системно проследяване на:
 - инфекциозните заболявания и усложнения
 - нуждата от антибиотична терапия (при 10 от пациентите)
- претерапевтично - **9,1 инфекции/година** (3,4 тежки и 5,7 умерено тежки инфекции)
- посттерапевтично – **3,2 инфекции/ година** (0,8 тежки и 2,4 умерено тежки инфекции).
- Средногодишната честота на антибиотичен прием – съотв. от **7,3** на **2,6**.

Здрави контроли

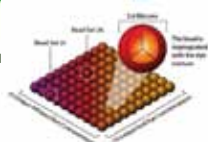
- 13 клинично здрави неродствени индивида
- 9 жени и 4 мъже
- средна възраст 42,3±18,1 г (25-90)
- критерии за подбор на здравите доброволци :
 - липса на клинични и параклинични данни за наличие на инфекция в момента на изследването
 - липса на анамнестични данни за имуномедирано заболяване
 - липса на прием на медикаменти, които могат да повлияят имунния отговор.

Резултати – Пациенти преди/след терапия



Методи

- **мултиплексен метод** за едновременна оценка наличието на 11 Th1/Th2 цитокини
- **магнитно-сферови** флуориметрични технологии.
- Invitrogen ProcartaPlex™ Human Th1/Th2 Cytokine Panel 11plex на Thermo Fisher Scientific
- Детекционна система: Luminex®100™
- Софтуер: xPONENT®
- Статистически анализ : SPSS 16.0



Обсъждане

- Въпреки наличието на някои проучвания в областта, все още липсва единодушие по отношение на преобладаващия дисбаланс при COVID.
- Противоречиви са данните относно **тип 1/тип 2** цитокинов дисбаланс с известен превес в полза на тип 1.

Заклучение

- Повишените нива на IFN- γ , IL-18 и IL-6 при нашите пациенти спрямо здрави контроли, са в подкрепа на хипотезата, че при COVID доминира Th1- и проинфламаторен тип цитокинов профил.
- Значителното понижаване на IFN- γ , IL-18, IL-4 и IL-5 след субституираща терапия с имуноглобулини подкрепя тезата, че последната има благоприятен ефект за нормализиране на цитокиновия дисбаланс.
- Понижаването им след имунозаместителна терапия вероятно се дължи на намаляване честотата на рекурентните инфекции и свързаните с тях усложнения.
- *Патогенетична характеристика или отражение на инфекциозни компликации?*

Благодаря Ви за вниманието !



Д-р Неделчо Иванов
E-mail: nedelcho.ivanov93@gmail.com



Това научно разработка е
подкрепена от
Министерството на
образованиета и науката по
Национална програма за научни
исследвания „Млади учени и
постдипломи“, 2019.

СЕСИЯ 5

Модератори: Алексей Савов, Ива Стоева

- ▶ Някои редки заболявания в детската неврология
И. Иванов
- ▶ Функциониране, предизвикателства и постижения на един български
Експертен център по редки ендокринни болести в светлината на
европейските изисквания
В. Йотова
- ▶ Откриване на първичен алдостеронизъм сред пациентите с
надбъбречни инциденталомии
Т. Каменова
- ▶ Фамилни форми на първичен алдостеронизъм
Р. Русев
- ▶ Генетични дефекти при пациенти с муковисцидоза в България
Г. Петрова

НЯКОИ РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ДЕТСКАТА НЕВРОЛОГИЯ

Иван Иванов и колеги

Увод

- Зад обобщаващите чести диагнози като (Д)ЦП, епилепсия, УИ (ИД) се крият множество редки Дг - напр. кортикални дисплазии, моногенни епилептични енцефалопатии, метаболитни и дегенер. болести
 - “Рядкото е често. Честото е рядко”
- Улесненият достъп до информация и до модерна диагностика (МРТ, PCR за инф. агенти, NGS панели) подобрява и ускорява диагностиката и е предпоставка за съвременна терапия.

План на презентацията

Първите в България случаи на:

1. VWMD
2. H-ABC
3. РСН1b
4. AESD
5. ANE

Рядка и трудна Дг

- Неврологични прояви при БЕ

Левкодистрофии и левкоенцефалопатии

Насочващи симптоми:

- Регрес в НПР (моторен → глобален)
- Тежка демиелинизация на ЦНС (пирамиден с-м, енцефалопатия, МРТ)
- Демиелинизация на ПНС (хипотония, слабост, удължени скорости на провеждане)
- Хиперпротеиноракия

Левкодистрофии с начало през първата година

Patient age at onset of symptoms	Leukodystrophies (in order of probability)
Infantile (first year of life)	Globoid cell leukodystrophy Pelizaeus-Merzbacher disease Canavan disease Vanishing white matter disease Megalocephalic leukodystrophy with cysts Acardi-Goutières syndrome Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum

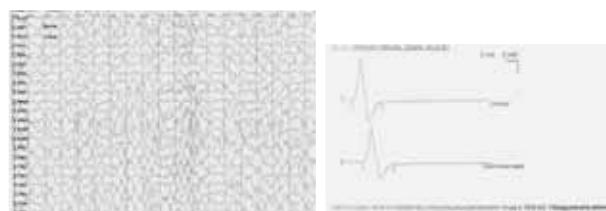
Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective
Expert Rev. Neurother. 11(10), 1485–1496 (2011)

Клиничен случай на левкоенцефалопатия с изчезващо бяло вещество (VWMD)

- Момче на **8м.в.**, нормална преморбидна и фамилна анамнеза
- Мускулна **хипотония**, установена на 4м.в.
- **Регрес** в моторното развитие след 4 мес.в.
- Редки генерализирани тонични **пристъпи** само при промяна на позицията на главата (оставяне в леглото);
- **Окуломоторна** дисфункция от 5 мес.в. – епизоди от отклонение на погледа надолу (по-често при смяна на положението в леглото);
- **Ступор** → **кома след анестезия** (7 мес.в.)
- **Пирамиден с-м** (7 мес.в.)
- **Екстрапирамидни** хиперкнези - орални автоматизми, ритмични перисталтични движения с езика (7 мес.в.)

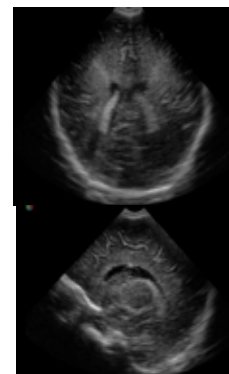
Изследвания на 7мес.в.

- ЕМГ – **демиелинизация** на сензорни и моторни нерви на 4-те крайника
- ЦС ликвор - **лека хиперпротеиноракия** (0,585 – 0,63g/l)
- **ЕЕГ** – нормална → интермитиращо **забавяне** на осн. активност и интерхем. асинхронизъм



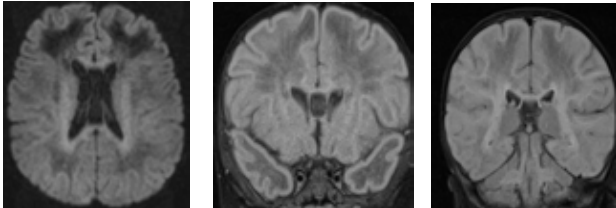
Трансфонтанелна ехография

- **Дифузен мозъчен оток**, засягащ предимно **бялото** мозъчно вещество
- Липсва обичайната хипоехогеност на **corpus callosum** (нарушена миелинизация?).



МРТ – 7м.в.

- Дифузно **засягане на бялото вещество** на голямомозъчните хемисфери. Фронтално доминиране.
- От FLAIR – оформяне на **кисти в бялото мозъчно вещество**.
- Сред засегнатото бяло вещество се **ограничават нишки** от сравнително запазена мозъчна тъкан.
- **Гръбначен мозък** - сигнални абнормности (макс. цервикално) и изтъняване в по-ниските отдели.



Н-АВС

- Хипомиелинизация с атрофия на базалните ганглии и церебелума

Генетична диагноза - VWMD

Двойна хетерозиготност по патологични мутации в **eIF2B5**

- c457G>A, pGly153Arg
- c806G>A, pArg269Gln – **неописана досега мутация**

Паспортни данни и фамилна анамнеза

Пациент №	1	2	3	4	5	6
Пол	ж	ж	ж	ж	м	м
Местоживее на родителите	с.Розино, общ. Карлово	с.Розино, общ. Карлово	Пловдив	с. Чубра, общ. Сунгурларе	с.Стралджа, Ямболска обл.	Варна, осиновен в с.Труд
Роми	да	да	да	да	да	да
Възр. хоспитализ.	4м.	7м.	6 (4 к.в.)м.	4м.	4м.	4м.
Възр. на exitus let.	8м	1г6м	11м	преди 1г2м	9м	10м
Забележки		конг. миастения - майка, нейна майка и леля (детето е хетерозигот о CHRNE €1267delG)	Втора братовчедка на №1 и 2. Братче починало на 8м с ДЦП и епилепсия	не	майка с блефароптоза; първа братовчедка на майката с три починали деца в чърмаческа възраст	неизв.



Левкоенцефалопатия с изчезващо бяло вещество (VWM)

- Установена през 1997г, неизвестна честота, АР
- Антенатална форма с олигохидрамнион, намалени движения на плода, затруднено хранене, хипотония, **катаракта**, гърчове, хепатоспленомегалия, овариална дисгенезия -> **кома** и смърт в първите месеци от живота;
- **Инфантилна форма** – начало в първата година от живота с **неспокойствие, прогресиращ спастицитет, кома и смърт за няколко месеца, често след провокиращ момент (стресова ситуация, травма, анестезия)**
- Форма с начало в ранното детство и Адолесцентна форма – прогресиращ **спастицитет и атаксия**, обичайно нормално интелектуално развитие - **CACH (childhood ataxia with central hypomyelination)**
- **Адултна форма** – поведенчески проблеми, **транзиторни неврологични симптоми** (главоболие, атаксия, хемипареза), първична аменорея.



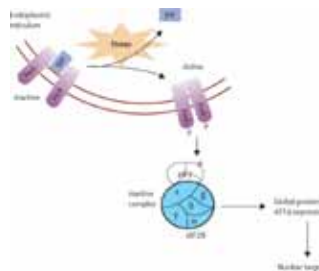
<http://neuropathology-web.org/chapter10/chapter10fLeukodystrophies.html>

Клинични прояви на Н-АВС

- Начало – в **неонатален** период -5/6, на 1м.в. - 1/6
- **Първи с-ми** – **потиснато сукане и гълтане**-2/6, инспир.стридор -2/6, хипокинезия-1/6, зрителен и слухов дефицит- 1/6
- Шийна **хипотония** -2/6
- **Спастичност** – 6/6
- **Опистотонус** – 4/6
- **Дистония** - 4/6
- Окулогирични кризи и др. **ЕП хиперкинезии** – 2/6
- **Инспираторен стридор** след 6-8м.в – 6/6
- Апнеи – 2/6

Патогенеза на VWMD

- Мутация в гените eIF2B 1-5, кодиращи петте субединици на **еукариотния фактор, инициращ транслацията**
- ->**Пряк дефект в синтеза на протеини**
- + засилена апоптоза
- + рязко влошаване в ситуации, когато е необходим увел. протеинов синтез - стресови за организма ситуации
- Макс. ефект в **астроцити и олигодендроти**



van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. Lancet Neurol. 2006 May;5(5):413-23.

Клинични прояви на Н-АВС- продължение

- **Епилептични** пристъпи – 3/6: парциални 3/6, първ. генер.- 2/6; без терапевт. резистентност
- Липса на **зрение и слух** – 6/6
- **Нистагъм** – 3/6
- Липса или регрес в **моторното** развитие - 6/6
- Регрес в **емоц.-соц.** разв – 4/6

Хипомиелинизация

Умерена към тежка хипомиелинизация – при 4/4

- предно краче на capsula int.
- corona radiata
- pons
- малкомозъчни крачета
- церебеларно бяло в-во

Степени на Хипомиелинизация	
T2	T1
Нормален образ на миелин	хиперинт. бяло в-во спрямо кората
Липса на миелин:	T1- бяло в-во спрямо кората:
умерена	хиперинт. изозинт.
тежка	хиперинт. изозинт.
почти пълна	хиперинт.

РСН1

Понтоцеребеларна хипоплазия тип 1

Абнормни базални ганглии

- Не се открива putamen -4/4
- Малък и по-хиперинт. caput n. caudati -4/4
- Все още липсва атрофия на малък мозък

СМА – не5q

(СМА без хомозиготна делеция на SMN1)

Други генетични преднорогови увреди

- АД/АР/Х-свързани
- проксимални/дистални/булбарни
- с ранно или късно начало
- изолирани или с други увреди

А. Йорданова, дисертация; K. Peeters et al., 2014

Генетична диагноза

Хомозиготи по мутация в UFM1 - с.273-271delTCA

№	1	2	3	4	5	6
Генетична лаборатория	няма	VU, Amsterdam	VU, Amsterdam	VU, Amsterdam	Център по мол.патол., МУ-София	Център по мол.патол., МУ-София

Субтипове на РСН и свързани генетични заболявания

V.R.C. Eggen, 2016

Н-АВС при роми

- 16 пациента от 14 семейства (12 с известен ромски произход) с Н-АВС без мутация в TUBB4A
- Всички имат една родоначална мутация – делеция на 2 бази (с. -273 -271delTCA) в промотора на UFM1, кодиращ модификатор на убиквитиново прегъване (ubiquitin-fold modifier 1, UFM1), включен в посттранслационната модификация на протеини → сигнална трансдукция, регулация на транскрипция, отговор на стрес – функция на ендоплазматичния ретикулум и протекция срещу апоптоза
- Експресира се само в нервни клетки
- **AP** унаследяване
- Носителство сред роми – 4,5 (до 25) %

Hamilton EMC et al., 2017

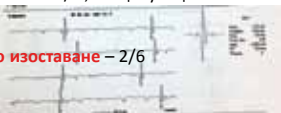
РСН 1

- = Понтоцеребеларна хипоплазия + спинална мускулна атрофия всл. дегенерация на предните рога на гр. мозък
- Вариални по тежест церебеларна хипоплазия, може и с нормален понс
- **СМА + изоставане в НПР**
- **EXOSC3 мутация** - при 50% от РСН1 → намалена екзорибонуклеазна активност → наруш. в метаболизирането на РНК → наруш. регулация на генната експресия
- Други гени – **VRK1, RARS2, TSEN54, EXOSC8**

V.R.C. Eggen, 2016; J. Schwabova et al., 2013

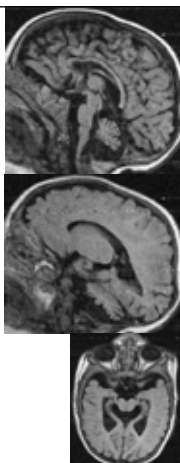
Клинични данни

- 14 пациента - 9 момчета
- Ромски етнос – поне 10
- Фамилност с НМ болести - 7/14
- Вродени **контрактури, дисморфия** или микроцефалия- 9/12
- Възр. на клинична изява
 - **неонат. период** – 8 / 11
 - на 1-2 мес.в. - 3 / 11
- Тежка мускулна **хипотония** – 11 / 11
- Изразен дефицит на спонтанни активни **движения** – 11 / 11
 - пълна парализа с изкл. на мимика – 2 / 11
- Хипо- до **арефлексия** – 8 / 8
- **Фасцикулации/** фибрилации на езика – 4 / 7, Фасцикулации на лицева м-ра – 1 / 7
- **Нистагъм**- 4/13
- **Сомнолентност** -3/11, **не-моторно изоставане** – 2/6
- ЕМГ- **преднорогова** увреда - 5/6



МРТ

- МРТ (на 2 и 3м.в.) – абнормна при 2 / 2
 - **изразена хипоплазия на м.моз. хемисфери и вермис**- 2/2
 - (1- потвърждава ТФЕ, второто – няма ТФЕ)
 - умерена хипоплазия на понса - 2 / 2
 - леко уголемен тектум – 1 / 2
 - **хипопластичен корпус калозум**- 1/2
 - (потвърждава ТФЕ)
 - дилат. на окц. рога -1/2; относително широки плитни гируси -1/2; ; успешно нарушена миелинизация на бялото в-во – 1/2



Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕВИ)

Честота: 2,83 /1млн/г (Япония, Австралия)

Дефиниция:

- потенциално фатални състояния
- с фебрилитет
- потиснато съзнание
- епилептични пристъпи
- последващ невропсихиатричен дефицит
- **в хода на вирусна инфекция (≠ ОДЕМ)**
- **без вирусна репликация в мозъка (≠ първичен енцефалит)**
- **без възпалителен отговор в мозъка (≠ първичен енцефалит и ОДЕМ)**
- **Относително специфични клинична и образна симптоматика!**

ОЕАВИ в К-ка по педиатрия, П-в

- Хоспитализирани 2012- септ.2016 – около 15 хил.
- Отговарящи на критерии за включване – 13

От тях с ОЕАВИ – 7:

- HSES -1
- ANE -2
- AESD - 1
- Неспец. ОЕАВИ – 3
 - грип (IAE) -2
 - VIAE - 1

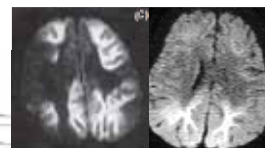
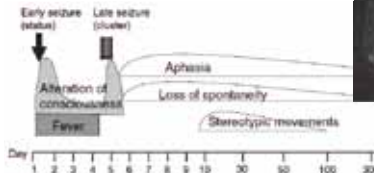
- Изключени поради алтерн. обяснение – 6 :
 - вероятен HSV енцефалит- 1
 - епилептична енцефалопатия -1
 - епилептичен статус -1
 - шътова малфункция - 1
 - хипертензивна енцефалопатия - 1
 - PRES – 1

Кога да изследваме за РСН1?

- Насочващи симптоми за РСН1 – **клиника на СМА-тип 0 или 1 + следните особености:**
 1. Ромски етнос
 2. антенатални прояви – интраут. хипотрофия, малформации, врод. контрактури
 3. тежка и продължителна дих. недост. още в неонат. период
 4. тотална периф. парализа – пълни липса на акт. движ. (с изкл. на мимика и неволеви очедвиг.)
 5. **нистагъм**, фасцикулации на лицевата м-ра
 6. изоставане в **не-моторно ННР** (заглеждане, проследяване, усмивка, вокализация, улавяне)
 7. сомнолентност при липса тежка дих. недостатъчност
 8. **Вермисна, церебеларна и понтинна хипоплазия, хипопл. corpus callosum**
- При роми със СМА 0/1, които са **SMN (-)** → изследване за **с.92G → С, р.Г31А в EXOSC3**

Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD):

- “ярко дърво”
- най-честа ОЕАВИ



DWI на 7.ден от първия гърч

Случай:

- момиче, 12м.в.
- фебрилен ГТКП на 4.ден от остър гастроентероколит->сомнолентна-> хиперестезия; пирам. с-ка в ляво; серия ВГТКП с латер. вляво
- ЕЕГ- субклинична иктална акт. -> реди бавни к-кси SW
- Норм. ликвор; лека увел. СУЕ, трансам., КФК
- Пол. IgG за HSV1 и VZV в ликвор, отр. PCR

ОЕАВИ

Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции

Лечение и ход на болестта

Препоръки: Барбитурати – висока доза; антиедемна терапия; +/- пулс КС или IVIG - недоказан ефект (Mizuguchi, 2007)

Лечение в случая:

- **Фенобарбитал** 2x30мг и.в., **Дормикум, Ацикловир**, Цефтриаксон,
- Дексаметазон - 4 x 0,1мг/кг, Манитол 10%.
- Пулс с **Имуновенин** 400мг/кг/д x5дни, начало на 12.ден на AESD
- Афебрилна след 14.ден на AESD
- Персистираща **апатия** (не се заглежда и заслушва), **свърхвъзбудимост** (много неспокойна и плачлива), орофациални **дискинезии** (чести изплзвания, присвиване на очите съчетано с движения на езика) и **хиперкинезии** с горни крайници.
- Преведена от ИО в НО на 18.ден
- **Бавно подобрене** -> изписана на 58.ден напълно възстановено съзнание
- **На 1г4мес. – норм.** ННР, ходи сама, без епил. пристъпи и нормална ЕЕГ на фона на леветирацетам, пирацетам и витамини.

Остра некротизираща енцефалопатия (АНЕ) - КРИТЕРИИ

- Остра енцефалопатия 1-3 дни след началото на **фебрилно заболяване**
 - Задължителен критерий – **кома**
 - Подкрепящ критерий – **гърчове**
- Симетрични мултифокални лезии на образните изследвания
 - Задължителна локализация – **двата таламуса**
 - Подкрепяща локализация – перивентрикуларно бяло вещество, capsula interna, putamen, мозъчен ствол (мезенцеф.теgmentум), малък мозък (медула)
- Липса на ликворна плеоцитоза**; често има хиперпротеиноракия
- Увеличени серумни трансминази в различна степен. НОРМАЛЕН АМОНИЯК в серум. (без хипогликемия, \neq Reye с-м)
- Исключване на други заболявания – инфекциозни, метаболитни, токсични, аутоимунни.

Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:751–757

Вирусологични изследвания

PCR панел за ликвор при невроинфекции – на 4.час от приема

- HSV 1 и 2, CMV, VZV, ентеровируси, пареховирус – отр.**
- Менингококи, пневмок., хемофилус, E.coli, листерия – отр
- Криптококи – отр.

За грипни и др. респираторни вируси:

- Серология - **пол. IgM за грипен вирус тип А**, отр. за грип.В
- PCR в ликвор - отр. за грип А H1N1, H3N2, В/Yamagata, В/Victoria
- PCR в гърлен смив - **пол.за метапневмовирус**; отр. за грип, парагрип, RSV, ринов., аденов., бокав.

HSV

- PCR в ликвор за **HSV тип I - пол.**, за тип 2 - отр.
- Серология за HSV тип I и II - отр.

Случай с АНЕ

- Момиче, **1г1м.в.**, нормално развитие; **ваксинация** преди 6 дни; баща с кашлица
- На 24 ноември - остро заболяване с **фебрилитет до 40гр., втрисане, диария, повръщане.**
- На2.ден
 - генерал. или десностр. тонично-клонични **гърчове**, резистентни на Pb и Midazolam
 - кома** - GCS между 4 и 8т., вяли зен. р-ии на светл., "кукленски очи", орални автоматизми
 - Квадрипирамиден с-м**, повече вдясно
 - SYE 31мм, CRP 60мг/л, АсАТ 593, АлАТ 335Е/л**, ЛДХ 1984Е/л, КФК 7928Е/л, D-димери 9,44мг/л, амоняк - 88.5 μ mol/L
 - Ликвор – Левк. $1 \times 10^6/l$; **белтък - 1.233 g/l**; Глюкоза - 3.5 mmol/l; IgG - CSF - 48.5 mg/l
 - КТ – хиподенсни лезии на главен и малък мозък (**и таламуси!!!**); хеморагия (35ХЕ) вляво високопариеално
- Меропенем, Ванкомицин, Ацикловир, Дексаметазон

Еволюция до 3.месец

- Спиране на гърчовете след пулс КС на фона на Фб и Мидазолам.**
- Подобряване на съзнанието от 8.ден**
- Без фебрилитет от 7.ден; субфебрилна – до 18.ден
- Артериална хипертония до 140/90, ЛКО на ЕхоКГ-> каптоприл, спиронолактон
- Персистиращ квадрипирамиден с-м, повече в дясно**
- Подобряваща се псевдодулбарна парализа –>хранене с НГ сонда -> р.ос. от 8.седм.
- Тежък зрителен дефицит** – без зрително фиксиране и проследяване, вяли зен. р-ии на светлина, хаотични очни движения, удължена Р100 на ЗЕП (всл. увредане в мезенцефалон и radiatio optica)
- Тежък регрес в НПР** - енцефалопатен плач, не гука.
- Физиотерапия, пирасетам, фенобарбитал

Дг и лечение

Дг – АНЕ – кома, гърчове, трансминази, хиперпротеиноракия без плеоцитоза, таламични лезии

Лечение:

- Пулс-терапия с Метилпреднизолон 30 мг/кг дневно за 3 дни от 22ч. на 26.11.2018 – около 29.час от иззавата на АНЕ** -> постепенно спиране след 13 дни
- Ацикловир, Оселтамивир, Цефтриаксон – от постъпването
- Манитол
- Фенобарбитал, Дормикум - фракционирано и в инфузия
- Симптоматични и други

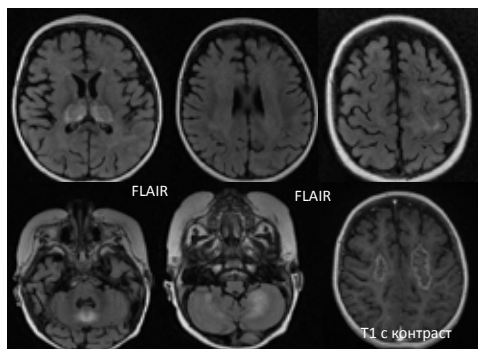
И още 2 случая

Мозъчен инфаркт или абсцес при бактериален ендокардит

- Честота на бактериален ендокардит – 1 на 1000 хоспитализации в САЩ
- Честота на моз. абсцес – 1:10хил. хоспитализации

<https://emedicine.medscape.com>

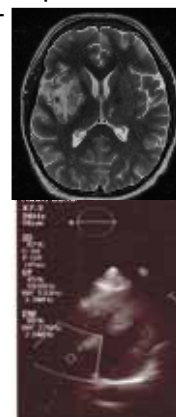
МРТ на 20.ден



- Множество лезии в двата **таламуса**, **перивентр. бяло в-во**, **субкортикално** в граничните зони, **м.мозък** – хиперинт. на T1 и T2, поемат контраст; без Fe-съдържащи метаболити

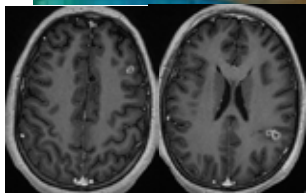
Мозъчен инфаркт и/или абсцес при бактериален ендокардит

- Момче, 16г.в.**, болест на **Down**
- Фарингит** преди 5-6 дни
- Остра левостранна **хемипареза** всл. остър идх. инсулт
- Фебрилитет, хематурия**
- Тромб в лява камера**
- Str. viridans от хемокуртура** на 45.ден от заболяването
- Почти 2-мес. лечение с Тазоцин, Линезолид, Уназин, Цефотаксим, Таргоцид, Дифлукан, Фунголон, Фраксипарин -> афебрилен, без тромб, с хемипареза



Множествени абсцеси при вероятен бактериален ендокардит

- 12г. момче
- **Перитонит**
- 3 **абсцеса в слезката**, спленектомия
- **Пиелонефрит**
- ARDS, ИБВ, седиране
- **Епилептични** пристъпи, мултифокална епил. акт.
- МРТ – **множествени мозъчни абсцеси**
- **Сърдечен шум** – нов?
- Лезии на **Janeway** по стъпалата (неболезнени, емболични)



Благодаря за вниманието!



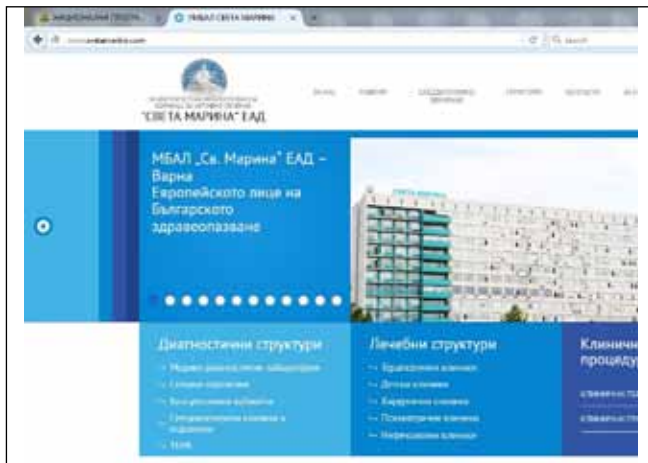
Вместо извод

Препоръки за младите, осигуряващи точна диагноза и съвременно лечение:

- максимално подробна анамнеза и повторен насочен разпит (ключът е в детайлите!)
- подробен соматичен и неврологичен статус; наблюдение на движения; видеозаснемане
- “обзорна” начална параклиника
- синдроми, раб. Дг, ДД
- справка - за всеки случай (понякога 1 година е голям срок)
- насочени изследвания – КТ по спешност, МРТ, МRS, PCR панел за невроинф-ии + спец.Ат в серум и ликвор, антинеуронални Ат,
- Генетични диагностика – таргетна -> NGS панели -> WES (WGS);
- European Reference Network
- Терапия – след справка – консенсуси + нови автори

ФУНКЦИОНИРАНЕ, ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА И ПОСТИЖЕНИЯ НА ЕДИН БЪЛГАРСКИ ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ ЕНДОКРИННИ БОЛЕСТИ В СВЕТИНАТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ИЗИСКВАНИЯ

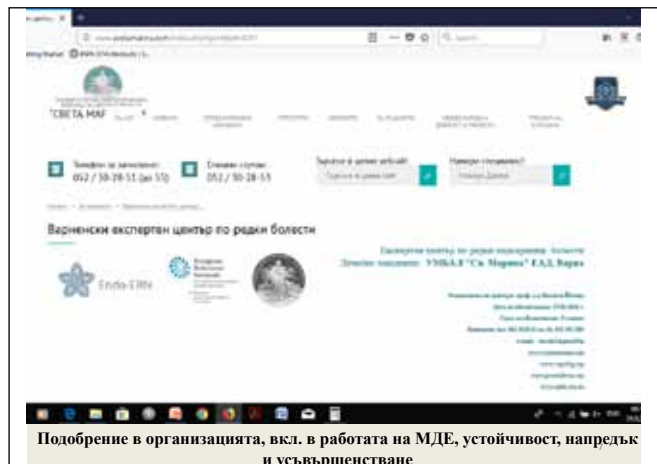
Виолета Йотова



•Основни заболявания:

- Вроден хиперинсулинизъм, неонатален диабет (Kir6.2, TRMA, MODY1, и др.)
- DSD (нарушения в половата диференциация)
- Нарушения в растежа - вроден хипопитуитаризъм, синдроми (Prader-Willi, Silver-Russell, Turner, Noonan, DiGeorge и др.),
- Други - с-м на Cushing, редки форми на ранен пубертет, хипогонадотропен хипогонадизъм, липодистрофии

– Време за изчакване – от 3 с-ци (2015 г.) на 5-6 седмици (2018 г.)



Подобрение в организацията, вкл. в работата на МДЕ, устойчивост, напредък и усъвършенстване

УМБАЛ "Св. Марина" - Варна

Над 85 000 пациенти годишно

- Раб. Време от 08:00 до16:30 ч.
- Голям ДКЦ в самата болница
- Разполага с всички специализирани к-ки/отделения, вкл. онкологичен център, радиохирургия, ПЕТ скенер с производство на

ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ АНЕМИИ И КОАГУЛОПАТИИ
/директор – доц. д-р Валерия Калева, EUROBLOODNET/
19 ноември 2013 г.
100 пациенти с Haemophilia/50 с Thalassemia

- Педиатрична (10 легла, 5 специалисти; диабет и ендокринология; 1 професор, 1 доцент). Над 2000 хосп. пациенти и над 5000 амб. прегледи в ДКБ и ДКЦ
- Модерни реанимация/Интензивно отделение и Спешно отделение за деца и възрастни.

Урина	
УЕ на урина	
Всичко	
Преведените диагностичен тест	
ОГТТ	
ИФП на урина	
Надписане септикемия	не
Настоящи състояния:	Мо се детектуват остри инфекции, с епидемиологично изследване: ангина/отит 5 часа в будно състояние. Възбудители: пневмония и Диролепоз
Таргети:	Препоръки
– Мидриазис	06 2016+
– Насоча на заболяване	8.3 ml/ml (MDS) ml per sec
– Настояща дилатация	не
– Нормални резултати	
План за последване при повторяване:	Диагноза потвърдена на редки форми остри инфекции на детство, с епидемиологично изследване на детство (Всичко време от 4 часа през деня), както и изследване в нощи на детство инфекция и стрептокок инфекция. Дадено информацията от остри инфекции на кръвната глюкоза в диапазон 3.3-13 mmol/L, и изследване на глюкозата с глюкоза 3-4 mmol/L през изследване. Подобрение на състояние в план за последване при повторяване (на пример с 3.3mmol/L)
	1. Изпитване с ГЛЗ МТ (Бари светлинна диагностика)
	2. Изпитване на хр. глюкоза след 10-15 mmol/L при изследване на (на пример с 3.3 mmol/L),

The first 24 ERNs were launched in 2017, involving more than 900 highly-specialised healthcare units from over 300 hospitals in 26 Member States.

European Reference Networks

Working for patients with rare, low-prevalence and complex diseases. Share. Care. Cure.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/2017_brochure_en.pdf

ESPE CLINICAL FELLOWSHIP

THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Dr Vilhelm Mladenov

Dr Sonya Galcheva



Accepted Manuscript

Disseminated JAK syndrome

Journal of Allergy and Clinical Immunology



Клинични проучвания в Центъра, свързани с редки болести

Reg. Date	Главен изследвател	Заявители/CRO	Ръководители	Протокол	Заглавие/тема	Статус
17.09.2012	ПРОФ. ИТОВА	Acellular LTD	PROLOR Biotech Ltd., Israel	CP-4-004	Проучване за безопасност и установяване на доза за различни нива на дозировка на MOJ-4023 в сравнение с ежедневен лечение с r-hGH при деца в преддиабетна възраст с нормалност на разпространение	завърш
15.04.2013	ПРОФ. ИТОВА	ПСИ Фарма Сърпарт EOOD	Merck, Sharp & Dohme Corp., USA	MK0431-083	Фаза III, меканоцентрично, двойно-слепно, рандомизирано, плацебо- и активно-контролирано клинично изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на Ситалигени при малолетни и непълнолетни пациенти със захарен диабет тип 2, в незадържани глицемични условия	завърш
15.04.2013	ПРОФ. ИТОВА	ПСИ Фарма Сърпарт EOOD	Merck, Sharp & Dohme Corp., USA	MK0431A-170	Фаза III, меканоцентрично, двойно-слепно, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване за оценка на безопасността и ефикасността на MK-0431A (флуоресцентна доза на комбинационна таблетка Ситалигени и Метформин) при малолетни и непълнолетни пациенти със захарен диабет тип 2	завърш
09.10.2013	ПРОФ. ИТОВА	Acellular CRO and Consultancy Services, Hungary	Acellular A.S., Hungary	ACP-001_CT-004	Меканоцентрично, Фаза 2, рандомизирано, открито, активно-контролирано, с паралелни групи изпитване за проучване на безопасността, поносимостта и ефикасността на различни дози на ACP-001, прилаган веднъж седмично, в сравнение със стандартно ежедневно приложение на ретиноидите разпространение (r-hGH) като заместително лечение при деца в преддиабетна възраст с нормалност на разпространение	завърш
11.03.2015	Д-Р МЛАДЕНОВ	Азелкорс България EOOD	Teva Pharmaceuticals Ltd, Israel	TV1106-AM-20001	Фаза 2, рандомизирано, открито, изпитване за безопасност и установяване на дозата чрез сравнение на лечението с 3 различни безопасни дози TV-1106 и съвместно ретиноидите осигуряване разпространение (Genotropin) при непулсирани до момента, в преддиабетна възраст, деца с дефицит на разпространение	приключило
26.03.2015	БОЖИДЖЕВ	КВИНТАЙЛС БЪЛГАРИЯ EOOD	MGSEN ZMNH, Bulgaria	20130173	Продължително, меканоцентрично проучване с едно рамо за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на депоформация при деца с остеохондродисплазия	
10.08.2017	ПРОФ. ИТОВА	ТрансКон Германия Лимитед	Acellular A.S., Hungary	TransCon hGH CT-301	Меканоцентрично, Фаза 3, рандомизирано, открито, активно-контролирано изпитване с паралелни групи, изследване на безопасността, поносимостта и ефикасността на hGH TransCon, прилаган веднъж седмично, спрямо еквивалентна заместителна терапия със стандартен hGH, в продължение на 82 седмици при преддиабетна възраст с дефицит на разпространение (r-hGH)	
18.10.2017	ПРОФ. ИТОВА	Кей Си Ар България	SKNO Biologics	CP-4-006	Фаза 3, открито, рандомизирано, меканоцентрично, 12-месечно изпитване на ефикасността и безопасността на терапия с MOJ-4023 в сравнение с ежедневна терапия с Genotropin при деца в преддиабетна възраст с дефицит на разпространение	

АНАЛИЗ
На лекуваните пациенти в сравнение с изследванията на ЕНДО-ЕРН

Condition	Required by ERN		Treated at VECRO							
	n	new	2017		2018		Procedures	n	new	Procedures
			n	new	n	new				
BSD - chromosomal	20	4	20	24	4	42	30	6	44	
BSD - 46,XX	20	4	20	20	3	17	22	2	18	
BSD - 46,XY	40	4	40	18	0	0	21	3	3	
Gender Dysphoria	25	8	25	2	0	5	2	0	1	
H. hypophyemia	5	5	5	11	2	14	12	-1	24	
Rare diabetes	5	5	5	6	0	6	6	0	5	
PWS	15	2	15	15	-	24	20	5	37	
SRS	10	1	10	8	2	13	16	8	29	
Congenital hypopituitarism	100	2	5	61	5	95	86	25	164	



Erasmus MC
Erasmus
**Psychosocial needs
for children, adolescents and adults with DSD**



Arianne Dessens
Erasmus MC – Sophia, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Division of Pediatric Psychology
Presented at 8th October 2017 | Varna, Bulgaria

ULTS:
part of the Program in March 2018 (active supervision from an Expert Center of Rare Endocrine Diseases)
20 short statured children were screened
7 (28.5%) with rare growth condition - 4 GH deficient children (33.3%) began treatment (fig. 1, 3, 4) at an average age at start of GH treatment 10y, 11 mo.
girls with Turner sy. - new on for increasing GH therapy

Study group
GHD - 3 patients and MPH0 - 1 patients
At observation for GHD - 9 patients
Syndromic short stature - 10 patients
(Turner syndrome - 2 pts, Noonan syndrome - 1 pt, Cornelia de Lange syndrome - 1 pt, PHP 1a-1 pt, ring 13 chromosome - 1 pt, Down syndrome - 4 pts)
SGA without postnatal catch-up - 6 children; Prematurely born - 5 children
Familial short stature - 5 patients
Idiopathic short stature (Muscle dysplasia) - 1 patient
Cranio disease - 1 patient
Anorexia - 1 patient

Министерство на здравеопазването
в. Ка на здравеопазването към ИС
вт. ИЗОК, гр. София
вт. Маг. консултант по ДЗЗО
вт. Маг. консултант по
ендокринология

От: **Вариско Дружевски**
по детски ендокринология
гр. Варна 9000
ул. „Дюлево“ 9, ет. 4
e-mail: drvarisko@med.uni-varna.bg
Tel. No: 072 902 890; tel. 072 900 240

Уважаем Г-н Министър, уважаем дами и господа,
Обръщам се към Вас с молба за преразглеждане на решението за реимбурсиране на лечение с растежни хормони (РХ), което виег дадете, решение

Таблица с резултати
Специфични критерии

Компетентност, опит и резултати от грижата		
Общ резултат от възможен 8	7	Процент от Общ резултат 87.5%
Човешки ресурси		
Общ резултат от възможен 8	7	Процент от Общ резултат 87.5%
Организация на Грижата за пациента		
Общ резултат от възможен 12	10	Процент от Общ резултат 83.33%
Съоръжения и оборудване		
Общ резултат от възможен 8	7	Процент от Общ резултат 87.5%
Цялостно		
Краен Общ резултат от възможен 36	31	Процент от Общ резултат 86.11%

Вроден хиперинсулинизъм

В допълнение, пациентите изпитват тежки прояви на хипогликемия по време на интервала на наблюдение на пациента в клиника, на пре- и след-оперативния период и след това се наблюдава изостановка (stagnation), но и по-нататъжен отслабване на пациента (cachexia).

Често симптомите на хиперинсулинизъм се усилват след това като може да бъде следствие от „дебилно поведение“ на пациента и неговото поведение, което се наблюдава разпространено, съзнателно, поведенческо-психологично.

Препоръки ACSA audit

- От изключително важно значение е осигуряването на **приемственост за преминаването на пациенти от педиатрични грижи към грижи за възрастни.**
- Изключително важно е ДЗГ да разработи електронен регистър за педиатричното отделение (или за цялата болница), за да гарантира **вътрешен обмен на информация и качество и безопасност на грижата.** ДЗГ също ще се облагодетелства от внедряване на по-добър електронен регистър за пациенти, така че да съответства на стандартите на други ДЗГ в Мрежата, тъй като това ще улесни **преноса на информация.**
- След като вече е определен за референтен център на ENDO-ERN, критично важно е **ДЗГ да получава необходимото финансиране и политическа подкрепа,** за да осигури непрекъснатост и устойчивост на грижата за пациента.

Results from the implementation of a 2 year growth awareness and growth disorders screening campaign (GrowInform)

Erasmus MC Sophia, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, Division of Pediatric Psychology

Screening programme: 30 clinicians in primary care clinics diagnosed and referred 177 pre-pubescent children (177 children screened in primary care clinics in the duration of 2017)

Research Team GrowthInfo

Conclusion (2017-2019)

Methods: For 2 years (April 2017 to March 2019) 30 clinicians in 177 primary care clinics (Family and General Practice) (48,326 children 1 to 10 years of age) to screen for growth issues. Clinicians received information with 1000 cards (Facebook, www.growinform.org, website, 1000 cards, letters, brochures, IT services, seminars and publications with educational value for them).

Erasmus MC Sophia, Bulgaria

Table with 8 columns: No. of children, No. of children with GH deficiency, No. of children with Turner syndrome, No. of children with GH deficiency and Turner syndrome, No. of children with GH deficiency and Turner syndrome, No. of children with GH deficiency and Turner syndrome, No. of children with GH deficiency and Turner syndrome, No. of children with GH deficiency and Turner syndrome.

Кои проблеми изискват незабавни мерки и подкрепа извън ДЗГ/ЕЦ

- Електронно отчитане. Отчитане към ЕК.
- Възможност за **преход в грижата** около 18 г. в-ст при отчитането на КП.
- Финансова подкрепа/стимул.
- Координатор в ЕЦ. Време за специфични активности (напр. присъединяване).
- Национален стрийминг (ТЕЛК пари за пътуване). Нац. координатор – изискване на ЕРМ.
- Медикаменти – първи стъпки тук са налице
- Генетична диагностика – разпокъсана, трудно достъпна за пациентите!
- Активен скрининг. Регистри на ЕК. Национален регистър?
- Лечение на пациенти от околните страни – липса на СОП



ОТКРИВАНЕ НА ПЪРВИЧЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ СРЕД ПАЦИЕНТИ С НАДБЪБРЕЧНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Теодора Каменова

Форми на първичен хипералдостеронизъм при аденоми на надбъбречните жлези

Аденоми	Честота % от ПА
Идиопатичен хипералдостеронизъм	60
Аденоми, секретиратщи алдостерон	35
Аденоми, секретиратщи алдостерон, зависими от РААС	3
Първична надбъбречна хиперплазия	2
Карциноми, произвеждащи алдостерон	<1

Първичен хипералдостеронизъм - определение

- група нарушения, предизвикани от неадекватно висока алдостеронова секреция, която е относително автономна по отношение на РААС
- най-честата ендокринна хипертония: 5-15%
- най-често засяганата възраст: 30-50г
- съотношението жени: мъже е 2:1

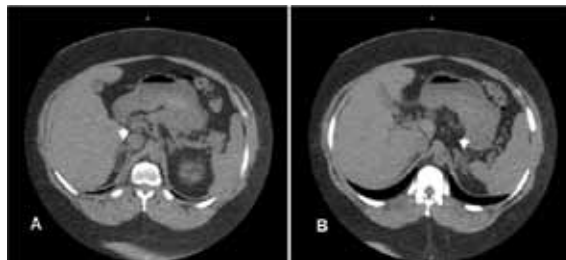
Идиопатичен хипералдостеронизъм

- zona glomerulosa – двустранна или едностранна хиперплазия на клетки /дифузна, микро-, макронодуларна/
- понякога хиперплазията засяга само едната надбъбречна жлеза /трудна ДД с аденом на Кон/
- хипокалемията може да не е толкова силно изразена като при аденома на Кон
- повишена чувствителност към АТ II

Инциденталомии - определение

- надбъбречни формации, случайно открити при провеждане на образно изследване /ехография, КТ, МРТ/ или коремна операция, несвързани с оценка на надбъбречната функция
- причина за повишената откриваемост на инциденталомите през последните години е масовото навлизане в клиничната практика на съвременните методи за образна диагностика на редица ендокринни и неендокринни заболявания
- най-често засяганата възраст: 50-70г

Двустранна хиперплазия на надбъбречните жлези

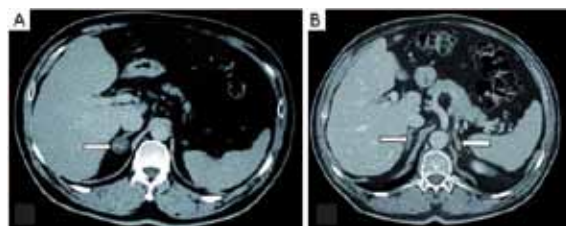


PRIMARY HYPERALDOSTERONISM: MORE COMMON THAN OUR EXPECTATIONS
Khalidoun Shalshien, MD, Abdul Hamid Alrayles, MD, M. Chadi Alrales, MD

Честота на различните видове надбъбречни инциденталомии

Аденоми	Честота %
Хормоннесекретиратщи	75
Кортизол-секретиратщи	12
Алдостерон-секретиратщи	2,5
Феохромоцитом	7
Карциноми	8
Метастази	5

Двустранна хиперплазия на надбъбречните жлези с доминантен нодул



Approach to the surgical management of primary aldosteronism
Massimo Iacobone, Marissa Clifton, Giovanni Viel, Gian Paolo Rossi, Donato Nitti

Аденом на Conn

- спорадични случаи
- соматични мутации в **KCNJ5** кодиращи калиевите канали Kir 3.4 / те причиняват и ФХА III/

- загуба на селективност
- деполаризация на к.м.
- отваряне на Са-канали
- алдостерон


- автономна клетъчна пролиферация
- доброкачествени; бавно нарастване
- размер: 5-35мм
- алдостероновата секреция е относително независима – влияе се от АКТН и K+
- може да има и други аденоми - инциденталомии

Образна характеристика на надбъбречнокоровите аденоми

- Надбъбречна формация с плътност < 10 ХЕ (хънсфилдови единици) преди въвеждането на контраст се приема за кортикален аденом.
- При туморите с плътност > 10 ХЕ трябва да се проведе СТ с контрастно усиливане на образа и да се определи абсолютното (AWO) и относителното време на отмиване (RWO). AWO повече от 60% и RWO повече от 40% са характерни за доброкачествените надбъбречни формации.
- При бременни, деца и алергични към контрастно вещество се препоръчва МРТ.

Образна диагностика

- Аденом на Кон – хиподенсен нодул, < 2см, гладки очертания
- надбъбречната жлеза може за изглежда леко уголемена
- крачетата на лявата надбъбречна жлеза са по-широки, което може да затрудни диагностицирането
- чрез КТ могат да се визуализират само 25% от аденоми с размери под 1см




Primary Hyperaldosteronism (Conn's Syndrome), Columbia university irving medical center

Аденоми, секретиратщи алдостерон, зависими от РААС

- морфологично не се отличават от аденома на Conn
- повишена чувствителност към АТ II /при стимулация алдостероновите нива се повишават
- погрешно могат да се интерпретират като ИХА /лечението при ИХА е консервативно/

Аденом на Кон – лява надбъбречна жлеза



160 mm

Hyperaldosteronism, Anand Vaidya, M.D., M.M.Sc and Robert Duhay, M.D., Endotextq www.endotext.org, 19 oct

Първична надбъбречна хиперплазия

- едностранна или двустранна
- често с доминантен нодул
- може да бъде ранна форма в развитието на аденома на Conn

Аденом на Кон – дясна надбъбречна жлеза



Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin

Едностранна надбъбречна хиперплазия



Unilateral nodular adrenal hyperplasia: Case series, Kolb AF, Atta M.A.

Карциноми, продуциращи алдостерон

- над 40 мм с инвазия към околните тъкани
- дълбока хипокалемия (под 2,5 ммол/л) и артериална хипертония
- може да има ко-секреция на алдостеронови прекурсори, глюкокортиконди, андрогени

Карцином на дясна надбъбречна жлеза



Adrenal Carcinoma Imaging
Updated: Feb 03, 2014
Author: Farid Hussain, MD, MPH; Chief Editor: Eugene C. Lin, MD

Образна характеристика

- КТ и МРТ са еднакво надеждни методи
- размерът на туморната маса е най-надеждният показател за злокачественост
- нехомогенна маса с неравни очертания
- хеморагии и некрози
- калцификати
- липса на еднородност на надбъбречната маса
- голяма плътност /над 10 ХЕ/, бавно отмиване на контраста и забавена атенюация

Патофизиология



- МК регулират йонния транспорт в събирателните бъбречни каналчета
- ↑ Na-реабсорбция
- ↑ K-секреция
- хипокалемия
- метаболитна алкалоза
- „Феномен на избягането“ – компенсаторен механизъм – при задържа на повече от 2 литра течности се увеличават натрийурезата, поради което не се наблюдават отоци

Карцином на лява надбъбречна жлеза



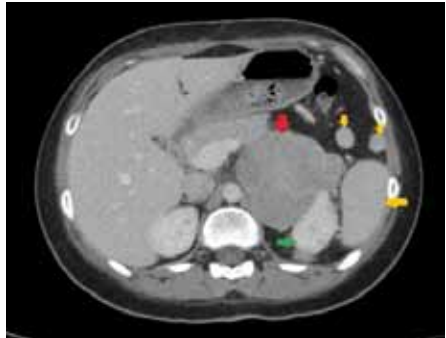
Adrenal cortical carcinoma, Kripe H, Farooq S, et al

Клинична картина – артериална хипертония



- инсулат
- албуминурия
- мезангиум
- подоцити
- КСБ
- Ретинопатия
- инфаркт
- МФ

Карцином на лява надбъбречна жлеза



Adrenal carcinoma imaging: Overview.

Резистента на лечение артериална хипертония

- артериалното налягане е над прицелните стойности независимо от приложението на 3 антихипертензивни медикамента от различни класове, включващи диуретик
- дозите на медикаментите трябва да са оптимални /не е задължително да са максимални/

Хипокалиемия

- умерена хипокалиемия: 3,5- 2,5 ммол/л
- дълбока хипокалиемия: под 2,5ммол/л

NB:

Нормокалемичните форми са между 7-38%

Пациенти, които подлежат на скрининг за ПА:

- Хипертония**
 - спонтанна или индуцирана от диуретици хипокалиемия
 - резистентна хипертония
 - фамилна анамнеза
 - съдови инциденти в млада възраст
- Надбъбречни аденоми**
 - инцидентално
- Наднормено тегло/ obesity / сънна апнея**

Клинична картина

Хипокалиемия

- Невромускулни симптоми
 - Крампи
 - Парестезии
 - Слабост
- Сърдечни аритмии
- Нефрогенен ен инсипиден диабет
 - Резистентност към антидиуретичния хормон
- Нарушена инсулинова секреция

Скринингов тест – Алдо/ПРА

- коригиране на хипокалиемията /Калинор/ - намалява алдостероновата секреция и води до фалшиво отрицателни резултати
- коригиране на антихипертензивната терапия

2 седмици без:

- Бета-блокери
- АСЕ-инхибитори
- Сартани
- НСПВС
- Диуретици

4 седмици без:

- Спиринолактон
- Еплеренон
- Триамтерен
- Амилорид

Други ефекти на алдостерона

- повишава генерирането на свободни радикали
- системно възпаление
- адипогенеза / от мастната тъкан се произвеждат т.н. алдостерон освобождаващи фактори – ARFs /
- лептинът – активатор на алдостерон синтетазата
- ендотелна дисфункция / намалена чувствителност към вазодилатори, напр. NO /
- повишава риска от тромбози
- ХБЗ - периваскуларна и интерстициална фиброза
- резистентна на лечение АХ /артериалното налягане е над прицелните стойности независимо от приложението на 3 антихипертензивни медикамента от различни класове, включващи диуретик/
- нарушава функцията на бета- клетките на панкреаса и увеличава чернодробната глюконеогенеза / възпаление и оксидативен стрес/

Функционални тестове за откриване на първичен хипералдостеронизъм

Орално натоварване с натрий	Орално прилагане на флуодрокортизон	<p>Каптоприлов тест</p> <p>Каптоприл 50mg пер ос. Взіма се кръв на 0 и 90 минута. Нормално алдостеронът се понижава с 30 процента спрямо изходната стойност.</p>	Инфузия с разтвор на натриев хлорид
-----------------------------	-------------------------------------	---	-------------------------------------

Диагностика

- Образна диагностика
- Функционални тестове
- Катетеризация на надбъбречните вени

Двустранна катетеризация на надбъбречните вени (AVS)

- "златен стандарт"**
 - инвазивна, високоспециализирана, технически трудна процедура, със специфичност и чувствителност по-високи от КТ
 - дясна надбъбречна вена се катетеризира по-трудно – тясна и къса
 - избягва се риска от ненужна адреналектомия
 - катетеризация на процеса /повишена секреция унилатерално/
 - позволява откриването на сегментни лезии /кластери от клетки/



Лечение



Оперативно



Консервативно

Минералокортикоидни рецепторни антагонисти

Спиронолактон	Еплеренон
Начална доза 12.5-25 мг/дневно ; максимална дневна доза 100 мг .	Начална доза 25 мг/ден ; максимална дневна доза 50 мг .
Агонист на прогестерона – гинекомastia, намалено либидо, еректилна дисфункция, менструални нарушения	По-голяма селективност по отношение на МК-рецептор. По-голям афинитет към прогестеронът.
	По-висока цена

Адреналектомия

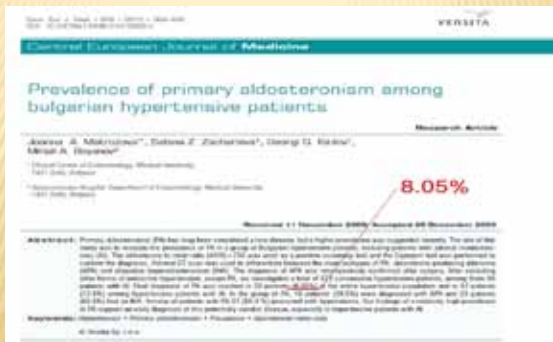
- при аденоми, секретиратщи алдостерон и при първична надбъбречна хиперплазия
- ендоскопска адреналектомия
- над 5 см – лапаротомия /потенциална малигненост/
- парциалната адреналектомия/ аденомектомия крие риск за рецидив на заболяването

Благодаря за вниманието!

ФАМИЛНИ ФОРМИ НА ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ

Росен Русев

ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ – РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ?



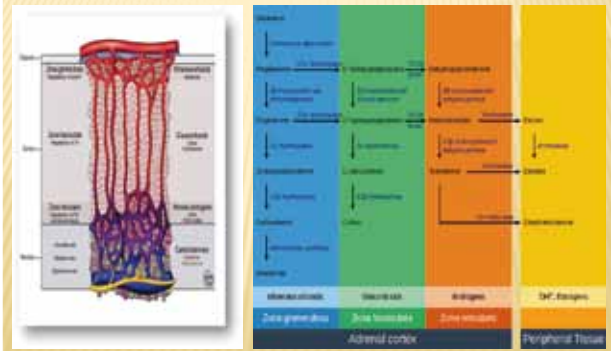
ФОРМИ И ЧЕСТОТА

Унилатерална секреция	Билатерална секреция
Алдостерон-продуциращ аденом /АПА/ Честота 35%	Идиопатичен алдостеронизъм Честота 60%
Идиопатичен алдостеронизъм	Двустранин АПА
Адренален карцином Честота <1%	Фамилен хипералдостеронизъм тип I Честота <1%
Фамилен хипералдостеронизъм тип II Честота 5%	Фамилен хипералдостеронизъм тип II Честота 5%
	Фамилен хипералдостеронизъм тип III Честота <1%
	Фамилен хипералдостеронизъм тип IV Честота <1%

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП I (ГЛУКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМ АЛДОСТЕРОНИЗЪМ)

- × Клинична картина
- × АХ от детска възраст (3% от хипертонията в детска възраст)
- ⇒ По-лека хипертония спрямо аденома на Кон и ИХА или дори нормотония
- ⇒ По-малка честота на хипокалиемиите спрямо аденома на Кон и ИХА
- ⇒ Ранна изява на МСБ (18% хеморагични инсулти)

СТЕРОИДОГЕНЕЗА В НАДБЪБРЕЧНАТА ЖЛЕЗА

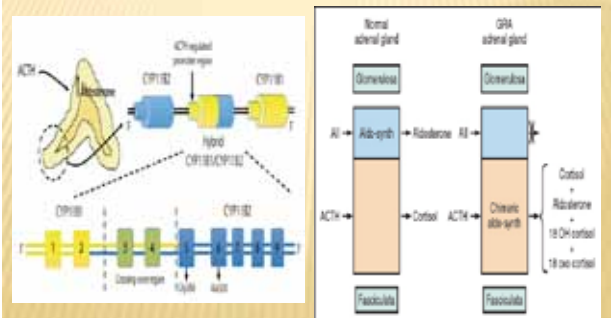


ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП I

- × Генетика
- ⇒ хибриден ген между гена CYP11B1, кодиращ 11beta-hydroxylase и CYP11B2, кодиращ aldosterone synthase
- ⇒ Продукция на алдостерон в zona fasciculata
- ⇒ Контрол от АКТХ
- ⇒ C-18 хидроксилация и C-18 оксидация на кортизола от хибридния ген до 18ОН-кортизол и 18-оксо кортизол

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП I

× Патофизиология



ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП I

- × Диагноза
- ⇒ установяване на ПА чрез потвърдителен тест
- ⇒ КТ находка: по-често двустранина надбъбречна хиперплазия
- ⇒ Дексаметазонов тест – ниска специфичност
- ⇒ PCR методика на хибридния ген за 100% чувствителност и специфичност

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП I

- ✘ **Лечение**
 - 0,125/0,25 мг Дексаметазон вечер за потискане на АКТХ секрецията
 - MR антагонисти – спиронолактон/еплеренон
 - Унаследяване по **автосомно-доминантен път** – скрининг в цялата фамилия

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП II

- ✘ **Лечение**
 - Унилатерална адреналектомия или MR антагонист
- Унаследяване по **автосомно-доминантен път**

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП II

- ✘ **Клинична картина**
 - Сходна със спорадичния ПА
 - По-ниска честота на хипокалемията /25%/
 - КТ находка като при спорадичния ПА – АПА или билатерална хиперплазия
 - Диагностициране предимно в средна възраст
 - Различна тежест на хипертонията

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП III

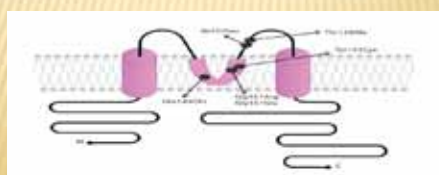
- ✘ **Клинична картина**
 - АХ от детска възраст
 - Тежка, резистентна на лечение АХ
 - По-голяма честота и тежест на хипокалемиите спрямо аденома на Кон и ИХА

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП II

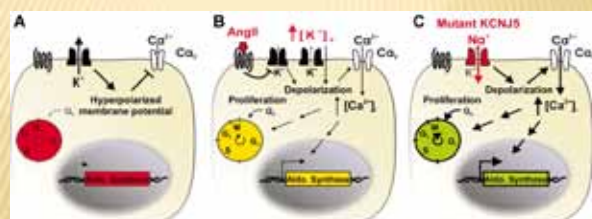
- ✘ **Генетика**
 - Липсват категорични данни
 - Вероятно няколко различни генни мутации, всяка от които взема участие в клетъчния растеж и стероидната секреция
 - Локус в хромозома 7p22 – неидентифицирана мутация
 - През 2018 г. се откри мутация в хлорните каналчета /CLCN2/ при хора, покриващите критериите за ФХ тип II

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП III

- ✘ **Генетика**
 - Герминативни мутации в гена KCNJ5, намиращ се в хромозома 11q24
 - KCNJ5 мутации водят до хиперактивация на G-протеин калиев канал с вътрешно направление (GIRK4).
 - Патологичен Ca²⁺ инфлукс, водещ до деполаризация на мембраната и повишена експресия на CYP11B2 /алдостерон синтаза/
 - Доказани 6 мутации в 12 различни фамилии

**ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП II**

- ✘ **Диагноза**
 - Потвърден ПА при 2 или повече първостепенни родственици на пациента
 - Изключване на други фамилни форми на ПА
 - Образна диагностика и AVS за установяване на латерализация на секрецията

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП III**✘ Патопфизиология**

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП III**× Диагноза**

- ▣ Потвърждаване на ПА
- ▣ КТ данни за двустранна надбъбречна хиперплазия
- ▣ Хиперпродукция на 18ОН-кортизол и 18-оксо кортизол
- ▣ Парадоксална реакция на алдостерона в хода на дексаметазонов тест
- ▣ Изключване на хибриден ген /ФХ тип I/ чрез PCR методика
- ▣ Генетичен тест за мутации в гена KCNJ5

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП IV**× Лечение**

- Консервативно с MR антагонист
- Блокери на Ca канали показват > ефективност спрямо спорадичния ПА

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП III**× Лечение**

- ▣ Билатерална адреналектомия /хистология: хиперплазия на zona glomerulosa/
- ▣ В случаите с по-лека АХ и хипокалемия – консервативно лечение с MR антагонист
- ▣ Унаследяването е по **автосомно-доминантен път** – скрининг в цялата фамилия

Фамилни форми на първичен алдостеронизъм – кога да ги подозираме?

- Хипертония от детска/юношеска възраст (тип I и III)
- Болни с ПА и поне един родственик със заболяването
- Болни с ПА с много тежка АХ и дълбока хипокалемия от млада възраст + КТ данни за билатерална хиперплазия (тип III)

ФАМИЛЕН ХИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗЪМ ТИП IV**× Генетика**

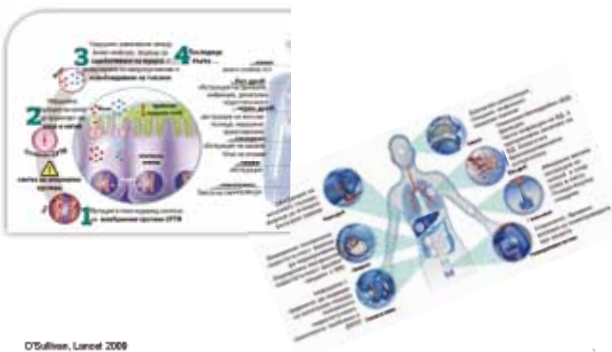
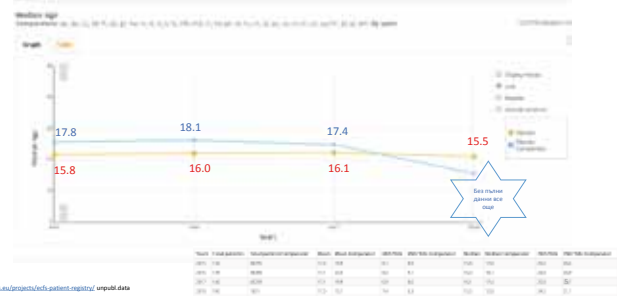
- ▣ Герминативни мутации в гена CACNA1H, намиращ се в хромозома 16p13
- ▣ CACNA1H мутации водят до абнормно формиране на порите на Т-тип калциев канал /Cav3.2/
- ▣ Патологичен Ca²⁺ инфлукс, деполяризация на мембраната на клетките на zona glomerulosa и активация на алдостероновата секреция

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

**Г. Петрова, Н. Янева, Д. Митева,
М. Николова, К. Кетев, В. Исаев,
М. Байчева, П. Янева, Н. Генкова,
М. Бошева, В. Негкова, И. Христов,
М. Георгиева, М. Либик, П.Переновска,
М. Мачек, Ал. Савов**

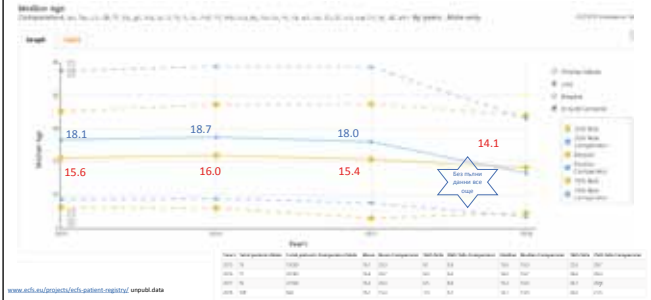
Средна възраст (години) България vs. Европейски страни в регистъра



Средна възраст (години) - жени



Средна възраст (години) - мъже

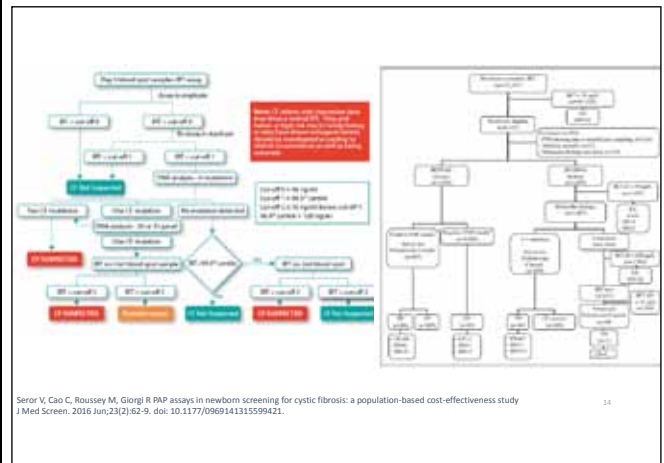
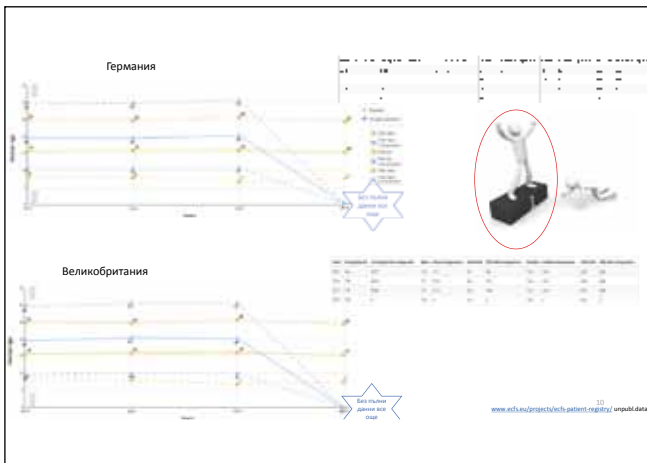
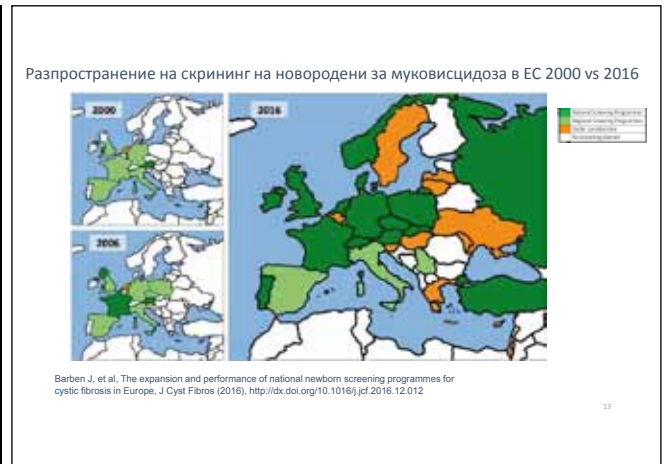
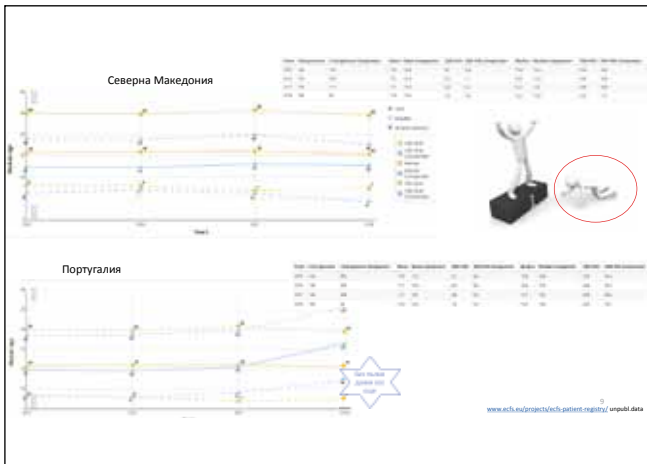


www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports

2017
ECFS Patient Registry
Annual Data Report

- Данни за България
- За 2007 г. (доц. И. Галева)
- От 2015 година до момента (доц. Г. Петрова)
- доц. М. Георгиева и колектив от Варна от 2018-та
- За Европа - над 43000 пациента общо





Ранната диагноза е от съществено значение!

- Подобрен нутритивен статус и вирене на детето
- Подобрено ментално развитие (витамин E)
- По-кратък период на страдание и тревожност
- Семейно планиране
- Подобрена обща прогноза

Mall MA, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. Eur Respir J 2014; 44:1042-54

Ревизирани критерии (2017)

Една или повече класически фенотипни характеристики + 2x potent test >60mmol/L *

КЛАСИЧЕСКА МУКОВИСЦИДОЗА

Една или повече фенотипни характеристики и 2x potent test 30 - 60mmol/L + 2 "disease causing" мутации или Отклонения в назалния йонен потенциал

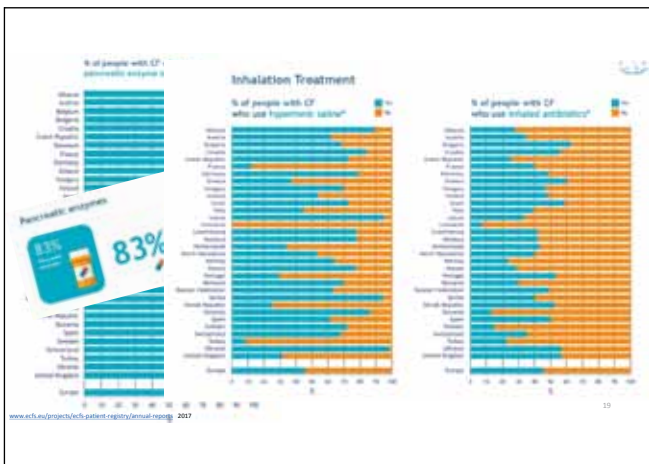
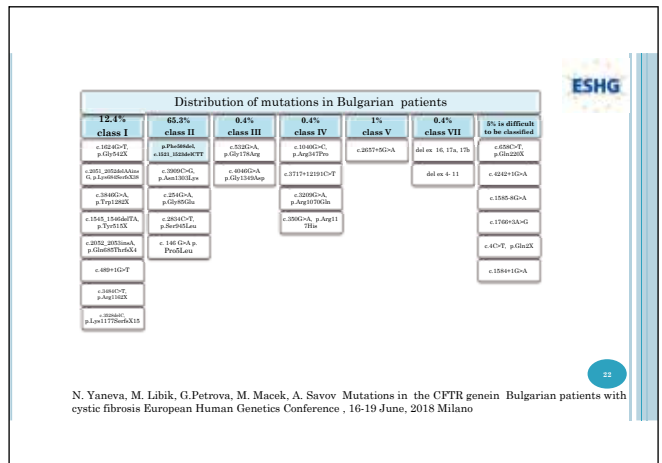
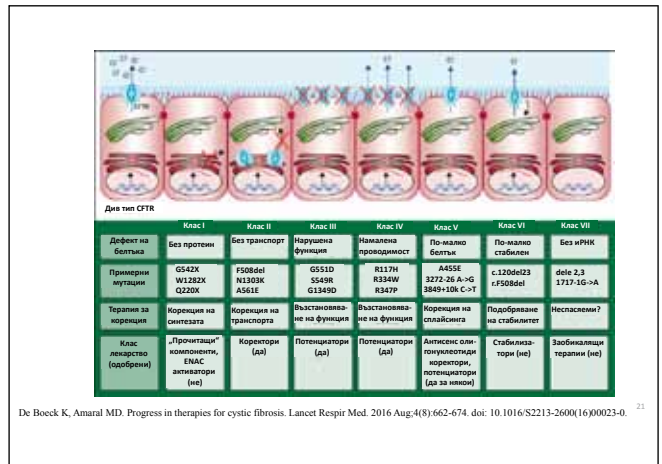
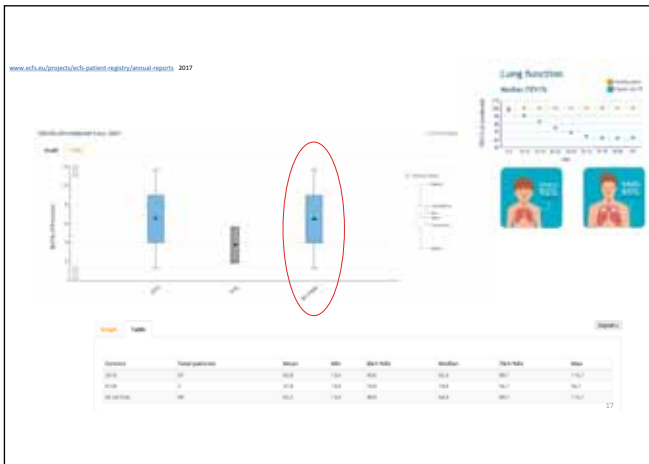
АТИПИЧНА МУКОВИСЦИДОЗА

Обширни бронхектазии или Рецидивиращи панкреатити или Атрезия на vas deferens + Само 1 "disease causing" мутация или potent test 30 - 60mmol/L

CFTR-свързано състояние

De Boeck K, et al. The diagnosis of cystic fibrosis. Presse Med. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.psm.2017.04.010>



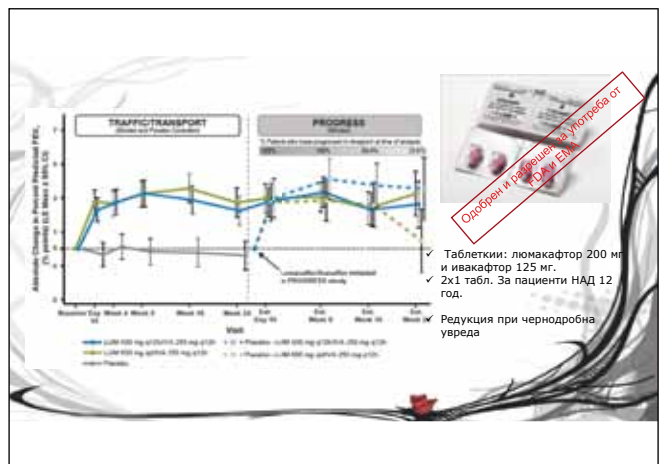


IVACAFTOR

Таблетки: 150 мг
Гранули: едно-дозови пакети от 50 мг и 75 мг

Одобрен и разрешен за употреба от FDA и EMA

ANMALSATS Articles In Press. Published on 17-January-2018 as 10.1513/AnnalsATS.201707.590T



Tezacaftor/ivacaftor + Ivacaftor

Одобрено в България за употреба от EMA (LOI) 2018 г. - първо приложение в България

Здравно разрешение за употреба от FDA на 12.02.2018

2x150 мг (на 12 часа)

ки: 100/150 мг (сутрин) и ивакафтор 150 мг (вечер)

Пациенти от турски етнос (16%)

19 мутации

delF508	47.14285714
R347P	8.571428571
Q220X	5.714285714
4016insT	4.285714286
L571S	4.285714286
E831X	2.857142857
G542X	2.857142857
1898+1G>C	1.428571429
2184insA	1.428571429

0 подходящи за лечение с IVACAFTOR
8 са хомозиготи по delF508 – от тях 4 над 12 години, те и още 3 са подходящи за комбинирана терапия IVACAFTOR/TEZACAFTOR (IVACAFTOR/LUMICAFTOR само за хомозиготи)

Q493R	1.428571429
R1158X	1.428571429
S1159P	1.428571429
W1282X	1.428571429

Identification of 99% of CFTR gene mutations in Bulgarian, Bulgarian Turkish, and Roma ethnic-Romani patients

26

Пациенти от ромски етнос (15%)

1525-1G>A / R1070Q-S446X

18 мутации

delF508	95.45455
G542X	3.030303
3849 + 10 KB	1.515152

0 подходящи за лечение с IVACAFTOR
31 са хомозиготи по delF508 – от тях 13 над 12 години, те и още 1 са подходящи за комбинирана терапия IVACAFTOR/TEZACAFTOR (IVACAFTOR/LUMICAFTOR само за хомозиготи)

Prevalence of delF508, G542X, and del1677TA mutations in Bulgarian Turkish, and Roma ethnic-Romani patients

Population	delF508 (%)	G542X (%)	del1677TA (%)
Bulgarian Turkish	93.94	3.03	3.03
Roma ethnic-Romani	95.45	3.03	1.52

27

Български пациенти живеещи в чужбина

18 мутации

1 се лекува с IVACAFTOR
1 на лечение с IVACAFTOR/LUMICAFTOR
→ IVACAFTOR/TEZACAFTOR

delF508	52.17391
2184insA	4.347826
2789+5GA	4.347826
N1303K	4.347826
1525-1G>A	2.173913
2183insA	2.173913
3849+10kb	2.173913
4374+1G-A	2.173913
C276X	2.173913
del1677TA	2.173913
G1069R+L88X	2.173913
G155D	2.173913
G542X	2.173913
g85E	2.173913
L571S	2.173913
R1070Q	2.173913
del 2,3	2.173913
R1070Q-S446X	2.173913

Пациенти от български етнос (68%)

51 мутации
18 с алелна честота над 1%

7 подходящи за лечение с IVACAFTOR
48 са хомозиготи по delF508 – от тях 29 над 12 години, те и още 8 са подходящи за комбинирана терапия IVACAFTOR/TEZACAFTOR (IVACAFTOR/LUMICAFTOR само за хомозиготи)

delF508	57.14286
N1303K	4.421769
G542X	3.741497
Q220X	2.721088
2184insA	2.70068
2183AA+G	1.360544
3849+10kb	1.360544
G178R	1.360544
574delA	1.020408

R347P	1.020408
S13F	1.020408
W1282X	1.020408

Български пациенти починали за последните 4 години (лекувани в България)

1 се лекувал с IVACAFTOR/LUMICAFTOR

delF508	63.04348
2184insA	4.347826
N1303K	4.347826
1677delTA	2.173913
2183G-A	2.173913
621+1G/t/	2.173913
N1303K	2.173913
del1677TA	2.173913
R1070Q	2.173913
2173913	2.173913

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
 Министерство на здравеопазването
 Министерство на икономиката

НАРЕЖДАНЕ
 № 154 от 03.06.2019 г.

За изпълнение на Закона за лекарствения продукт от чл. 20а, ал. 2 от Закона за лекарствения продукт и медицината и Закона № 22-01-06/20.05.2018 г. за изменение на Закона № 52 и 53

ЗАПОВЕД
 № РД-01-04/29.06.2019 г.

За изпълнение на Закона № РД-01-04/29.06.2019 г., излязла от 27.05.06.2019 г., Закона № РД-01-02/02.06.2019 г., Закона № 3 г., Закона № РД-01-01/23.10.2018 г., Закона № РД-01-04/29.11.2018 г., излязла от 20.06.01.2019 г., Закона № РД-01-06/19.02.2019 г., Закона № РД-01-04/04.03.2019 г.,

№	Имя на активното фармацевтично вещество	Международно непатентовано наименование, или синоним	Въздействие на имуносистемата	Допълнителни форми и еквивалентни еквиваленти	Допълнителна информация
12	LEUCIN	Синтезиран аминокиселина	CSD	1 mg powder for solution for infusion	
13	APFASOL	Искусствен	Син. ЕМА, ЕМА-1, ЕМА-2	30 mg granules in sachet	

За изпълнение на чл. 25, ал. 4 от Закона за административни актове и ал. 1 от Закона за лекарствения продукт и медицината издавам Наредба № 10 от 2018 г. за условията и реда за лечение с наркотици

http://www.mh.government.bg/media/filer_public/2019/06/03/zapovedr-01-154-03-06-2019.pdf

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 therapy may be needed
- If improved, but not halted
 - Search for more effective CFTR-directed therapies
 - Enhanced mucociliary clearance agents
 - Effective and intensive anti-inflammatory therapies

Felix Ratjen M.D., PhD, FRCP(C) FERS

СЕСИЯ 6
SANOFI
(спонсорирана научна сесия)

Болест на Гоше

- ▶ **Серделга – иновативната перорална терапия в лечението на болестта на Гоше**
И. Търнев

ROCHE
(спонсорирана научна сесия)

Спинална мускулна атрофия

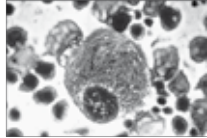
- ▶ **Спинални мускулни атрофии – генетична и клинична хетерогенност, регистър и терапевтични перспективи**
И. Търнев

СЕРДЕЛГА – ИНОВАТИВНАТА ПЕРОРАЛНА ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛЕСТТА НА ГОШЕ

Ивайло Търнев

Болезт на Гоше тип 1-общ преглед

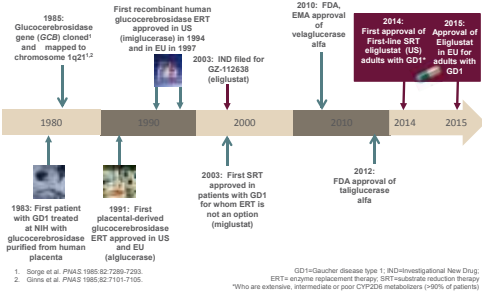
- Една от най-честите лизозомни болести на натрупването, засягаща 1/50,000–1/100,000 души в общата популация и 1/500–1/1000 от популацията на Евреите Ашкенази.
- Автомозно-рецесивно наследяване
- Дължи се от недостатъчност на ензима кисела β-glucosidase, който разгражда glucosylceramide (GL-1), основен компонент на клетъчните мембрани.
- GL-1 се натрупва основно в макрофагите.
- Диагностицира се чрез измерване активността на ензима кисела β-glucosidase в левкоцитите.



Gaucher Cell

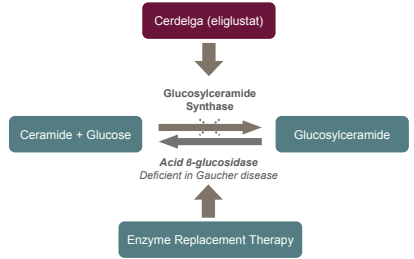
Graubowi et al. *OMIM* Online. 2011; Graubowi et al. *OMIM* Online. 2014; Charow et al. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2835.

Лечение на болест на Гоше-история



1. Soule et al. *PNAS* 1985;82:7289-7293
2. Gires et al. *PNAS* 1985;82:7151-7155

Eliglustat-механизъм на действие Gaucher Disease Type 1



Adapted from Shajman. *Drugs Future*. 2010;36:613-20.

Eliglustat Клинична програма: Изпитвания фаза 2 и фаза 3

Изпитване	Вид	Продължителност	Пациентска популация	N	Етап
Phase 2 (NCT00358158)	Open-label	Primary analysis: 12 months 6- to 7-year extension	Previously untreated patients	26	Completed; 4-year data available; 6-year publication forthcoming
Phase 3 ENGAGE (NCT01919392)	Randomized, double-blind, placebo-controlled	Primary analysis: 9 months 2- to 5-year open-label extension (all patients on eliglustat)	Previously untreated patients	40	Completed; 4-year data available
Phase 3 ENCORE (NCT01943111)	Randomized, open-label, imiglucerase-controlled	Primary analysis: 12 months 2.4 year open-label extension (all patients on eliglustat)	Previously treated with ERT	159	Completed; 4-year data available
Phase 3 SDOE (NCT0174844)	Randomized, double-blind, dose comparison	18-month Lead-in period, 13-month primary analysis, 1- to 2-year open-label extension for randomized and non-randomized patients	Previously treated and untreated patients stable on eliglustat for 6-18 months	170	Completed; data forthcoming

Най-голямата клинична програма, при пациенти с болест на Гоше, включваща 393 пациента.

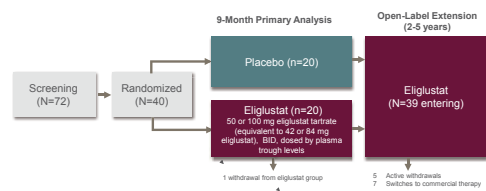
ERT= enzyme replacement therapy

ENGAGE Фаза 3 двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано изпитване (при нелекувани пациенти)

- Първичен анализ на 9 месеца (eliglustat vs. placebo)
- Финален анализ (до 4.5 години лечение с eliglustat)

До сега, ENGAGE е единственото плацебо контролирано проучване при болест на Гоше, и най-голямото клинично проучване при нелекувани преди това пациенти.

ENGAGE: Многоцентрово двойно-сляпо рандомизирано плацебо-контролирано изпитване (нелекувани пациенти)



Key Inclusion Criteria	Key Exclusion Criteria	Stratification
<ul style="list-style-type: none"> ≥16 years of age Subcutaneous Thrombocytopenia and/or anemia* 	<ul style="list-style-type: none"> Subcutaneous SRT within 6 months ERT within 9 months 	<ul style="list-style-type: none"> Spleen: <20 or >20 MN Substrate to commercial therapy

*Platelet count 50,000–130,000/mm³; Hemoglobin: Female, 8.5–11.0 g/dL; Male, 8.5–12.0 g/dL
Misty et al. *JAMA*. 2015; 313(7):695; Misty et al. *LDN WORLD* 2017 (poster)

ENGAGE (нелекувани пациенти) 9-месечен първичен анализ:

Ефикасност		
Първична крайна цел	Вторични цели	Третични цели
<ul style="list-style-type: none"> Обем на слезката (% change in MN) 	<ul style="list-style-type: none"> Хемоглобин (absolute change in g/dL) Обем на черен дроб (% change in MN) Брой тромбоцити (% change in x10⁹/L) 	<ul style="list-style-type: none"> Биомаркери* Костни показатели(BMB, BMD)
Безопасност		
<ul style="list-style-type: none"> Adverse-event reporting (severity, seriousness, treatment relatedness) Physical examination Scheduled laboratory and electrocardiographic evaluations 		

Misty et al. *JAMA*. 2015; 313(7):695.

BMB=bone marrow burden; BMD=bone mineral density; MN=number of normal CD141-positive, glucosylceramide (GL-1) monosubstrate (glucosylceramide) macrophage inhibitory protein 19 (MIP-19), glucosylsphingosine (lys-Glc-1)

ENGAGE (нелекувани пациенти) 9-месечен първичен анализ:

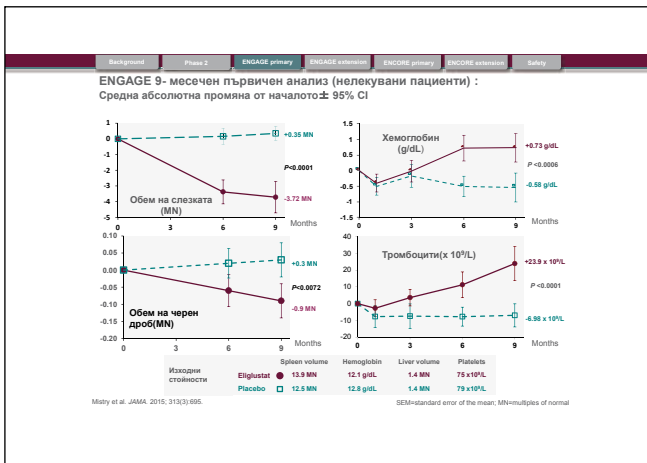
- **Постигане на първичната крайна цел**
 - Least-square mean spleen volume absolute treatment difference: -30.03% (P<0.001)
 - Намаление на обема на слезката с 27.77% в групата на eliglustat (from 13.9 to 10.2 multiples of normal)
 - Увеличение на обема на слезката с 2.26% в групата а плацебо (from 12.5 to 12.8 multiples of normal)
- **Всички 3 вторични крайни цели са постигнати**
 - Least-square mean absolute differences between eliglustat and placebo all favored eliglustat
 - Увеличение на хемоглобина с 1.22 g/dL (P<0.001) спрямо плацебо
 - Намаление обема на черния дроб с 6.64% (P=0.007) спрямо плацебо
 - Увеличение броя на тромбоцитите с 41.06% (P<0.001) спрямо плацебо

Mistry et al. JAMA. 2015; 313(3):695

ENGAGE (нелекувани пациенти) Обобщение на данните за безопасност

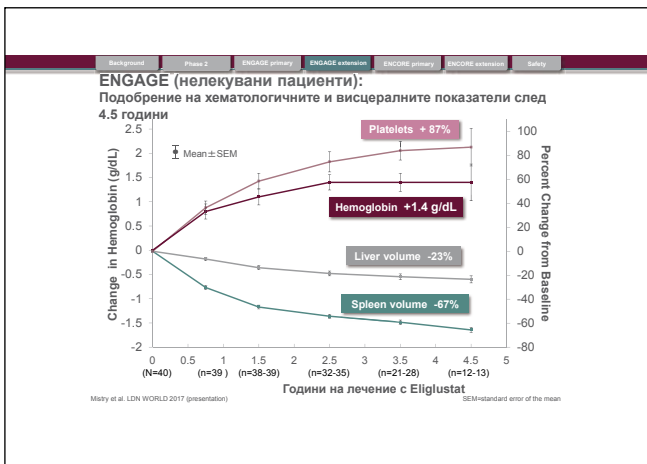
- Данните представят 155 пациенто-години експозиция на Eliglustat
- Нито един пациент не е отпаднал от проучването поради нежелано събитие
- 99% от нежеланите събития са били леки (80%) или средно-тежки (19%)
- 83% от нежеланите събития не са оценени като свързани с лечението
- Като свързани с терапията събития са оценени при повече от 2 пациенти
 - Главоболне (при 4 пациенти)
 - Раздуване на стомаха и диспепсия (3 пациенти)
 - Диария, коремни болки, замаяване, атрио-вентрикуларен блок 2ра степен, сухота в устата, гадене (2 пациенти)
- 5 пациента са съобщили за общо 7 сериозни нежелани реакции;
 - 1 от тях е оценено като свързано с терапията...

Mistry et al. LDN WORLD 2017 (presentation)



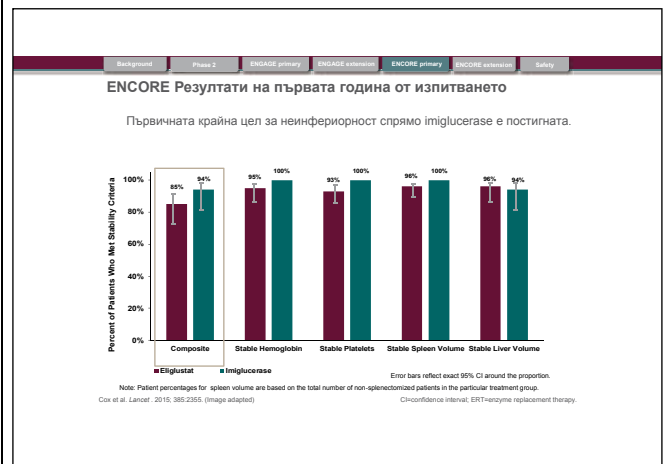
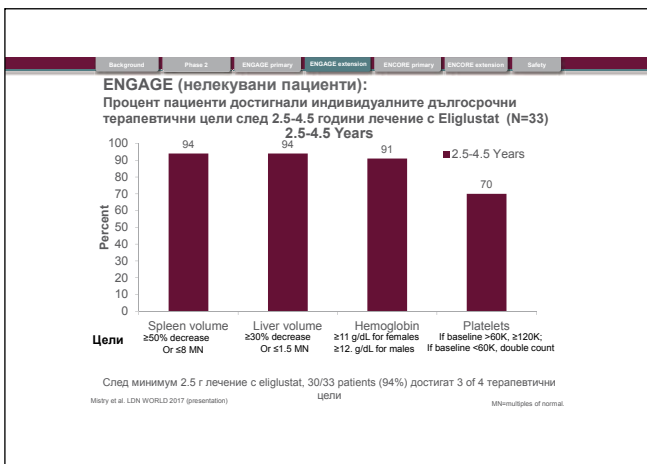
ENCORE фаза 3 рандомизирано отворено, сравнително с Imiglycerase (при пациенти стабилизирани с ЕЗТ) (Eliglustat vs imiglycerase)

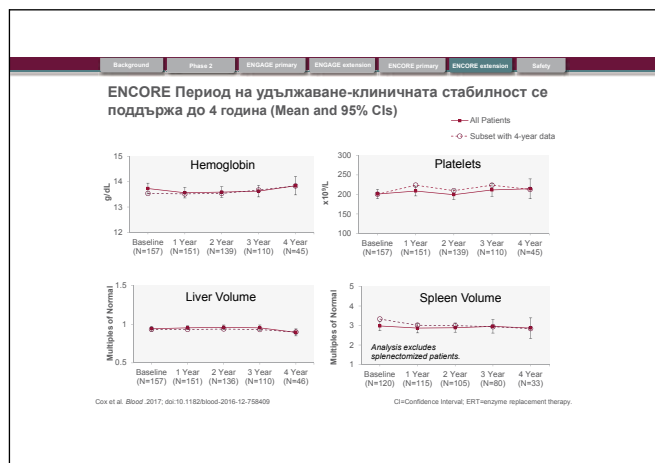
- Последен анализ (до 4 годишно лечение с Eliglustat)



ENCORE: Многоцентрово, рандомизирано, Imiglycerase-контролирано, изпитване за неинферорност:

- Може ли Eliglustat да поддържа стабилността при пациенти стабилизирани с ЕЗТ-възрастни пациенти с болест на Гоше тип 1?

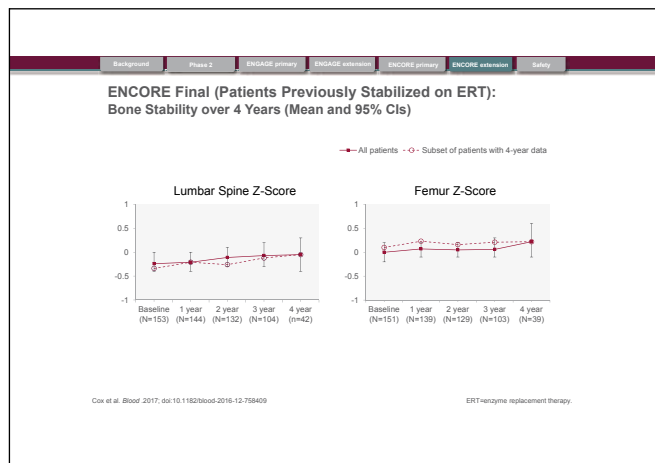




Комбиниран обобщен анализ на нежеланите събития

- Обобщен анализ на данни от 223 пациента, включващи 747 пациенто-години на експозиция с eliglustat в условията на клинични изпитвания.
- 15 (7%) пациента са имали нежелани събития, които са довели до отпадане от проучването; от тях 5 пациента (2%) са имали нежелани събития, оценени като вероятно свързани с лечението.
- В изпитванията фаза 2, ENGAGE и ENCORE повечето нежелани събития са били:
 - Леки или средно тежки
 - Не сериозни
 - Оценени като несвързани с лечението от лекуващия лекар
 - Не са довели до отпадане от проучването

Cox et al. Blood 2017; Mastri et al. JAMA 2016; Mastri et al. LCN WORLD 2017 (poster); Lukina et al. Blood 2016; Hou et al. LCN WORLD 2017 (poster).



Постмаркетингови данни за безопасност-данни от клиничната практика

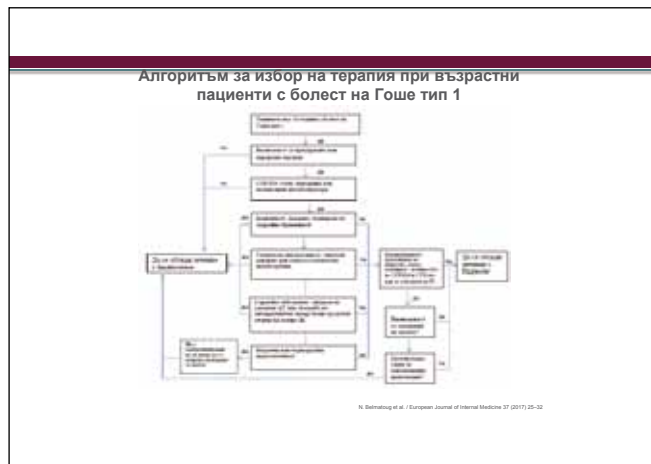
- 236 нежелани лекарствени реакции са били съобщени през 2-годишния период от 19 август 2014 до 19 август 2016. Период през който 500 пациенти с болест на Гоше в целия свят, са започнали терапия с Eliglustat
- 89% от нежеланите реакции са били не-сериозни.
- Най-честите нежелани реакции са били гадене (13), умора (8), диспепсия (7), констипация (6), гастро-езофагеален рефлукс (6), и замаяване (6)
- Тези нежелани реакции са сходни с наблюдаваните в клиничните изпитвания и са посочени в лекарствената информация на Eliglustat.

Hou et al. LCN WORLD 2017 (poster).

ENCORE-обобщение на резултатите за безопасност след 4 години

- Данните представят 511 пациенто-години лечение с Eliglustat
- 12 пациента (8%) са имали нежелано събитие, довело до оттегляне от проучването, като при 4 patients (3%) нежеланото събитие е било оценено като свързано с лечението.
- Повечето нежелани събития са били леки (74%) или средно тежки (23%) и повечето не са били свързани с терапията
- Свързани с терапията нежелани събития са били съобщени при 5% от пациентите
 - Болка в горната част на корема (7% от пациентите)
 - Артралгия, диспепсия (всяко при 6% от пациентите)
 - Умора, гастрит, диария, промени в невроводимостта (5% от пациентите)
- 27 пациента (17%) са съобщили поне едно сериозно нежелано събитие, повечето от които са били оценени като несвързани
- Нама смъртни случаи

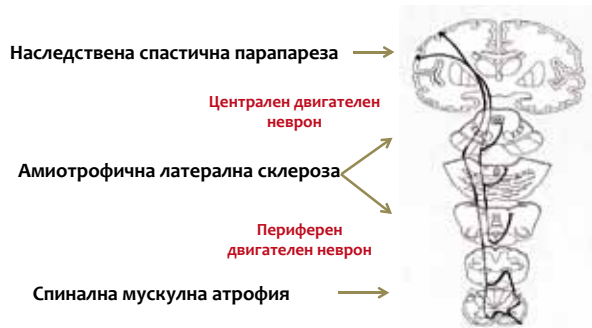
Cox et al. Blood 2017; doi:10.1182/lood-2016-12-758409



СПИНАЛНИ МУСКУЛНИ АТРОФИИ – ГЕНЕТИЧНА И КЛИНИЧНА ХЕТЕРОГЕННОСТ, РЕГИСТЪР И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПЕРСПЕКТИВИ

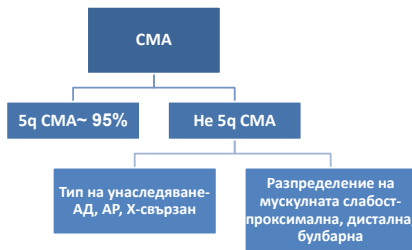
Ивайло Търнев

Наследствени дегенеративни заболявания на двигателните неврони



Спинални мускулни атрофии

- Група невромускулни заболявания, характеризиращи се с дегенерация на периферните двигателни неврони в мозъчния ствол и гръбначния мозък и последваща прогресираща мускулна слабост и атрофия.



СМА е генетично невромускулно заболяване, което води до мускулна слабост и прогресивна загуба на способността за движение¹



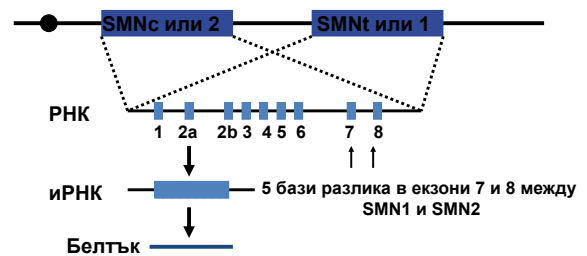
¹ Faravelli L, et al. Nat Rev Neurol. 2015;11:351-61. ² Lunn MB, Wang CK. Lancet. 2008;371:2132-33. ³ van Gestel A, et al. Neurological Disord. 2002;12:130-6. ⁴ Cure SMA. Understanding SMA. <http://ipos.org/MSJADE>. Accessed Aug 2016. SMA, spinal muscular atrophy

Идентифициране на причината, която води до СМА

- Причина за СМА е мутация в SMN1
- SMN1 ген (Survival Motor Neuron): локализира се на дългото рамо на 5 хромозома (5q)
- В допълнение, съществува и копие на този ген, което се намира на същата хромозома (SMN2)
 - Функцията на SMN2 може за променя тежестта на заболяването
- SMN1 и SMN2 имат разлика помежду си само в пет бази разположени в екзон 7 и екзон 8

Lefebvre, S, et al., Cell 80: 155, 1995.

Структура и функция на SMN региона



Типове мутации при СМА

- ~94% от пациентите със СМА имат делеция на екзон 7 и на двата си SMN1 гена
- ~6% от пациентите със СМА имат делеция само на единият екзон 7, засягаща едното копие на SMN1 ген и малка мутация на второто копие
- Много рядко, но все пак възможно, е и състояние, при което пациентите могат да имат мутации, които не са под формата на делеция и които засягат и двете копия на SMN1 гена (в около 1 на 1 000 СМА пациента)

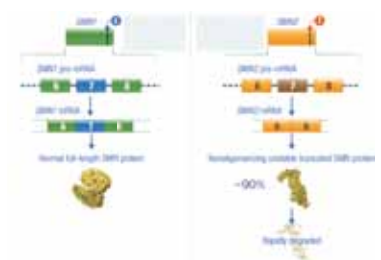
Нормално функциониране на SMN1 и SMN2

При SMN2 има замяна на C → T в екзон 7

Тази разлика променя процеса на „splicing“ и води до премахване на екзон 7 в около 90% от синтезираният белтък

Така синтезиранят протеин, SMNΔ7, е нестабилен и се разгражда бързо

На теория, потискането на промяната в „splicing“ -а на SMN2 може да доведе до синтеза на нормален SMN протеин



Унаследяване

Дете със СМА може да се роди от родители, които са носители на мутацията или от носител и родител, който е болен от СМА

Когато двамата родители са само носители, има следните възможности:



% са за всяка бременност

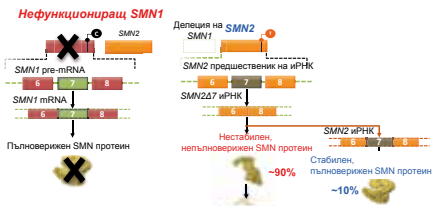
Когато има двама родители носители:

- > 25% вероятност за поява на СМА
- > 50% вероятност за дете, което ще е носител
- > 25% вероятност за дете, което ще е здраво и няма да е носител

SMN протеинът е с намалено производство при пациентите със СМА

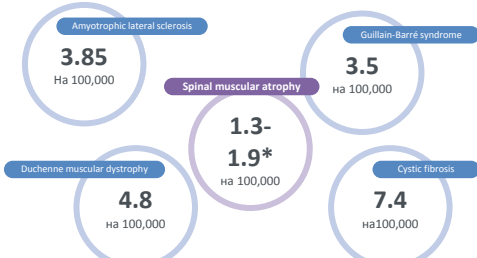


Отсъствието на SMN1 гена не позволява производството на пълно верижен и функционален SMN протеин



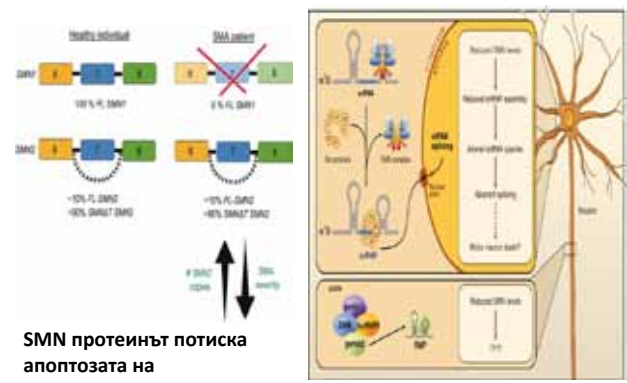
C, cytosine; mRNA, messenger RNA; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron; T, thymine.

Честота на СМА в сравнение с други редки заболявания



SMA, spinal muscular atrophy.
1. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases. Number 2, March 2016.
* Literature Range is 1.31 – 1.97/100,000 (Jones et al 2015). Orphanet sources unknown.

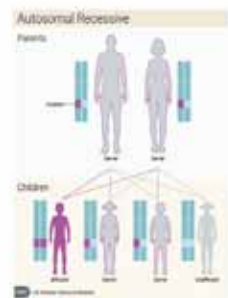
5q СМА, всл. мутации в SMN1 гена



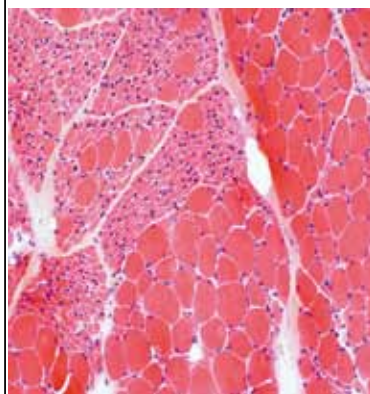
SMN протеинът потиска апоптозата на невробластите

5q СМА, всл. мутации в SMN1 гена

- Най-честата форма, обусловена от мутации в survival motor neuron 1 (SMN1) гена, локализиран върху 5q11.2-q13.3
- АР тип на унаследяване
- Болестност 1:6000- 1:10 000
- Честота на носителство на делециите 1:40- 1:60



5q СМА, всл. мутации в SMN1 гена



Неврогенна снопчеста атрофия на мускулите

СМА – инвалидиращо моногенно автозомно рецесивно невромускулно заболяване, резултат от недостиг на SMN протеин

- ❖ Водеща генетична причина за смърт при пеленачета и деца
- ❖ Дегенерация на моторните неврони в предните рога на гръбначния мозък поради недостиг на SMN протеин.²
- ❖ Мутация/делеция на SMN1 гена; SMN2 гена, с различен брой копия при различните индивиди, осигурява производството на функционален, пълно верижен SMN протеин (~10%) и частично компенсира загубата на SMN1.^{3,4}
- ❖ Прогресивна мускулна слабост и мускулна атрофия.⁴



SMN, survival motor neuron. Image modified from Marieb EN & Hoehn K. Fundamentals of the nervous system and nervous tissue. In: Marieb EN & Hoehn K. Human anatomy & physiology. Upper Saddle River, NJ: Pearson; 2016.
Kum M, et al. Genet. 2009;9(1):333-339. 2. Prior TV & Russman BS. GeneReviews®. Spinal muscular atrophy. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352. Accessed Mar 14, 2019.
Huang CH. Lancet. 2008;371(9630):2120-2132. 4. Paine C, et al. Brain Res. 2012;1462:81-92.

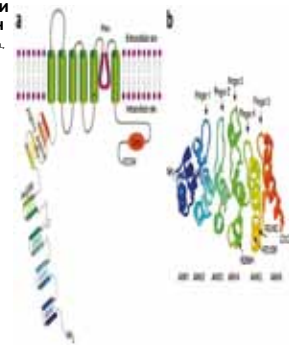
5q СМА, всл. мутации в SMN1 гена

Clinical Classification of SMA

SMA TYPE	Age of Onset	Motor Milestones	Average Age of Death (limited interventions)
I	< 6 months	Unable to sit w/o support	< 2years
II	< 18 months	Sit independently, cannot stand	2nd - 3rd decade
III	> 18 months	Stand and walk independently	Normal life expectancy
IV	Adolescent or Adult onset	Retain walking, muscle pain	Normal life expectancy

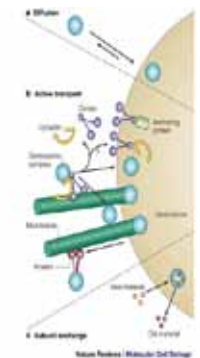
Скапулоперонеална СМА – каналопатия

- АД заболяване, резултат от мутации в *TRPV4*- гена, кодиращ рецепторен катионен канал, субфамилия V (Dong et al., 2010).
- Участва във формирането на неселективен калциев канал-междуклетъчна сигнализация
- Други заболявания, обусловени от мутации в *TRPV4*- гена: Конгенитална дСМА, НСМН2С, АД брахиолмия
- Една и съща мутация в рамките на едно семейство-скапулоперонеална СМА, конгенитална дСМА, НСМН2С



СМА с преобладаващо засягане на долните край ници тип 1 (SMA-LED 1)

- АД заболяване, всл. мутации в *DYNC1H1*- гена на 14q32
- *DYNC1H1*- гена кодира тежката верига на цитоплазмения динеин, отговорен за ретрограден аксонален транспорт по микротубулите и окомплектоването на отделните елементи на динеина
- Други заболявания, обусловени от мутации в *DYNC1H1*- гена: аксонална НСМН 2 О, кортикални малформации (Wooden et al 2011)



Скапулоперонеална СМА

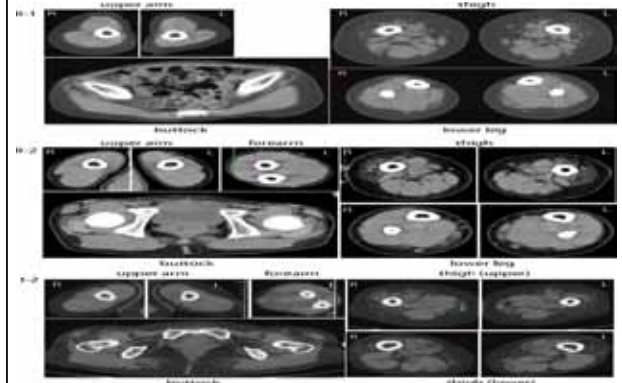
- Начало от раждането до детска възраст
- В някои от случаите изоставане в моторното развитие
- Нормално невропсихично развитие
- Прогресираща скапулоперонеална атрофия – (проксимална слабост в горни и дистална в долни крайници)
- Изразена клинична вариабилност по отношение на тежестта
- Ларингеална слабост, дрезгав глас, респираторен стридор (DeLong and Siddique, 1992; Izozumi et al., 1996; Berciano et al., 2011)

СМА с преобладаващо засягане на долните край ници тип 1 (SMA-LED1)

- Изоставане в моторното развитие при някои- прохождат по-късно
- Проксимална мускулна слабост в долни крайници най-изразена за *m. quadriceps fem.*, по-слабо засягане на останалите проксимални и дистални мускули на долни крайници, хипотрофии на *m. quadriceps fem.*
- Клатушката походка, невъзможно тичане
- Съхранена мускулна сила на шията и горните крайници
- *Res savus* при някои болни, липса на артрогрипоза
- Липса на съществена прогресия- запазена самостоятелна походка до 6 десетилетие
- ЕМГ данни за преднорогова увреда



Преобладаваща атрофия на *m. quadriceps fem.* при SMA-LED



Вертикално разположени скапули, хипотрофия и мастна инфилтрация на *m. serratus anterior*, при нормален образ на останалите мускули на раменния пояс

Хипотрофия на перонеалната мускулатура

Българска пациентка с мутация в *DYNC1H1*- гена

- Момиче на 7 г. и 10 мес., родено от първа нормално протекла бременност и раждане 3 дни след термин чрез цезарово сечение с 3100 г с данни за перинатална асфиксия
- Нормално ранно НПР, проговорила на 1 г.
- От раждането вродени деформации във всичките стави на долните крайници- флектирани в глезенните, коленните и тазобедрените стави
- Фрактура на дясно бедро и луксация на дясно ТЗБС, лекувана със стремена на Павлик. До 7-месечна възраст била с гипсови отливки на двата крака. Започнала да седи самостоятелно на 1-годишна възраст
- Не е проходила самостоятелно
- Липса на прогресия на слабостта

Българска пациентка с мутация в *DYNC1H1*- гена

- Синдром на увреда на периферния двигателен неврон в долните крайници: долна вяла парализация (по-изразена за задна бедрена и дистални мускули). Мускулна хипотония в долни крайници. Намалена мускулна сила в долни крайници-при ММТ – флексия, абдукция и аддукция в ТЗБС 4/5, екстензия 2/5, флексия и екстензия в коленни стави 3/5, флексия и екстензия в глезенни стави 0/5. Седи самостоятелно. Походка- самостоятелна невъзможна. СНР арефлексия в долни и норморефлексия в горни крайници. Тораколумбална лявоконвексна кифосколиоза. Хипотрофии на мускулите на бедрата и подбедриците. Крайници с външна ротация в дясна ТЗБС, флексионни контрактура на коленните стави, ходила в плановалгус.
- ЕМГ-Иглена ЕМГ с данни за предногова увреда от мускули на горни и долни крайници при нормални скорости на провеждане по сетивни и двигателни влакна.

Артрогрипоза с увреждане на периферния двигателен неврон Летална инфантилна СМА с артрогрипоза

- Намалена подвижност на фетуса
- Хидропс
- Микрогнатия
- Пулмонална хипоплазия
- Множествени ставни контрактури, артрогрипоза, деформация на гръдния кош, костни фрактури
- Лицев дисморфизъм
- Генитални аномалии
- Летален изход в ранния неонатален период, поради ДН
- Невропатологични данни за липса на алфа мотоневрони, атрофия на вентралната част на гр. мозък, атрофични скелетни мускули



Greenberg et al, 1988; Kobayashi et al, 1995; Vuopala et al, 1995; Noulainen et al, 2008; Ramser et al, 2008

Heidi ON et al 2008

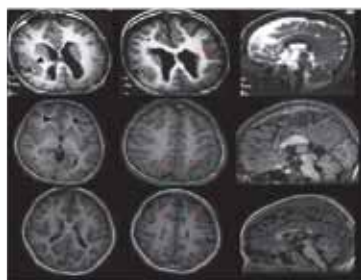


СМА с миоклонична епилепсия

- АР заболяване, обусловено от мутации в *ASAH1*-гена, кодиращ N-acylsphingosine amidohydrolase, ензим превръщащ церамида в сфингозин и свободни мастни киселини
- Силно намалена активност на *ASAH1*- липогрануломатоза на Farber
- Клинични прояви
 - Начало 3-5 г.
 - Прогресираща мускулна слабост в горни и долни крайници
 - Миоклонична епилепсия- резистентна на терапия
 - При прогресия на заболяването- дисфагия, дихателна слабост, чести дихателни инфекции и летален изход преди 20 г.

Hallaj et al, 2002; Zhou et al, 2012

Мутации в *DYNC1H1*- гена в етиопатогенезата на СМА и кортикални дисплазии (Poirier K et al 2013)



- Полимикрогирия
- Пахигирия
- Лизенцефалия
- Големи дисморфични базални ганглии
- Плътен corpus callosum

Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА

- Понтоцеребеларна хипоплазия тип 1А- АР заболяване, обусловено от мутации във vacinia-related kinase 1 (*VRK1*-гена), (Ertbaum et al, 2009; Najmabadi et al, 2011).
- *VRK1* е серин/треонин киназа, фосфорилираща p53 (*TP53*) и CREB1 и е важна за формирането на ядрената мембрана
- Понтоцеребеларна хипоплазия тип 1В- АР заболяване, обусловено от мутации в гена, кодиращ exosome component 3 (*EXOSC3*) (Wan et al., 2012).
- *EXOSC3* участва в процесирането и обмяната на различни кодиращи и не кодиращи РНК (Jensen, 2010)

Артрогрипоза с увреждане на периферния двигателен неврон

- АР-свързано заболяване, резултат от мутации в *GLE1*- гена на 9q34.11
- Кодиращ нуклеопорин-иРНК за експорта между ядрото и цитоплазмата
- С висока експресия в невралната тръба и мотоневроните

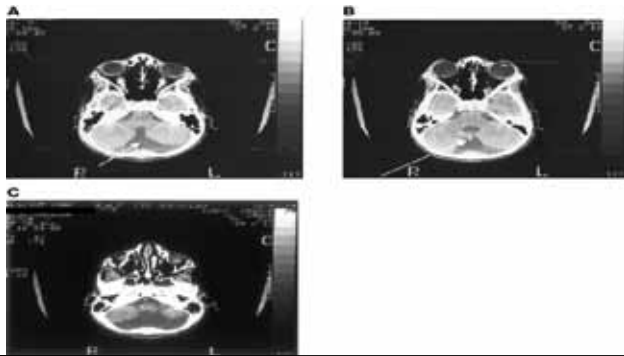
Летална инфантилна СМА с артрогрипоза

- X-свързано заболяване с мутации в *UBA1*-гена върху Xp11.23
- *UBA1* кодиращ Е1 ензим, инициращ активацията и конюгацията на убиквитин-подобните протени

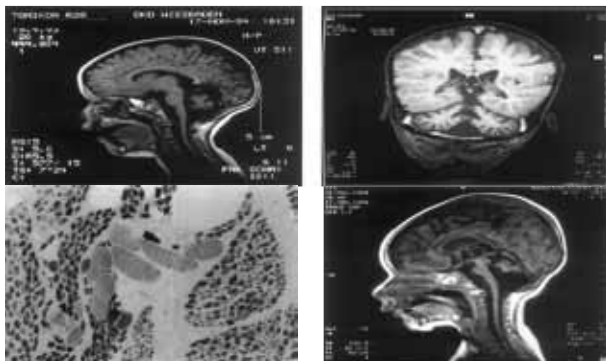
Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА

- Група невродегенеративни заболявания с нарушено развитие на мозъчния ствол и cerebellum (Chou et al., 1990; Barth, 1993; Rudnik-Schoneborn et al., 2003).
- Понтоцеребеларна хипоплазия тип 1- изоставане в психомоторното развитие, микроцефалия, тежка хипотония, СНР арефлексия, вяла квадрипареза
- Летален изход в ранна възраст (3-4 мес.-2-4 г.), всл. дихателна недостатъчност
- При пренатално начало- изразени ставни контрактури, артрогрипоза
- ЕМГ с данни за предногова увреда, без сетивно засягане
- Мускулна биопсия с данни за неврогенна атрофия и биопсия от н. суралис- аксонопатия
- Постмортално изследвания- дегенерация на предноговите неврони в гръбначния мозък, загуба на клетките на Purkinje и глиоза

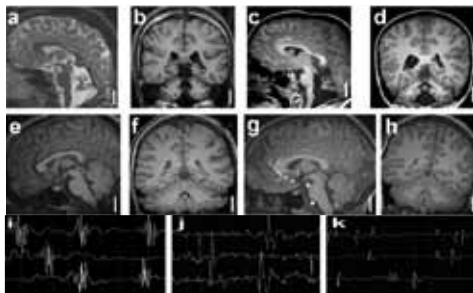
Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА- VRK1 (Rohbaum P et al 2009)



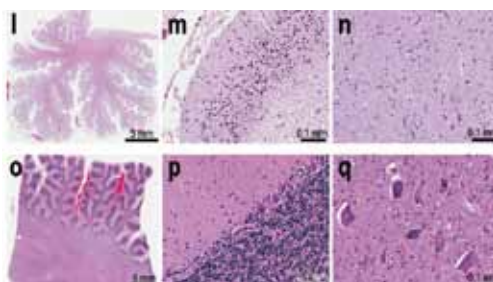
Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА- VRK1 (Rudnik-Schornborn S et al 2003)



Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА- EXOSC3 (Wang J et al 2012)



Понтоцеребеларна хипоплазия с инфантилна СМА- EXOSC3 (Wang J et al 2012)

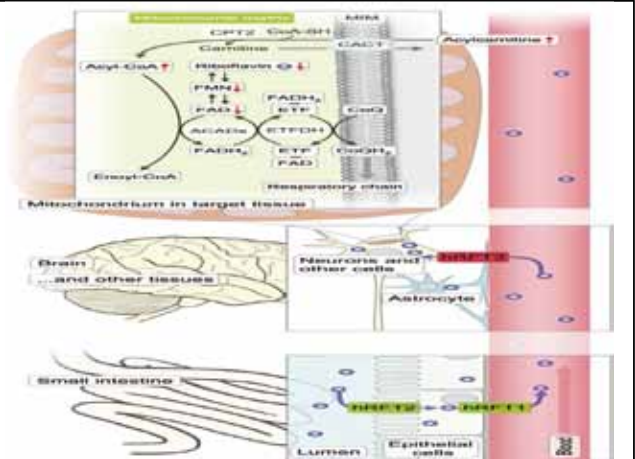


Brown-Vialetto-Van Laere синдром 1 и 2

- AP заболявания
- Мутации в гени, кодиращи рибофлавинови транспортери SLC52A3, (Green et al., 2010) и SLC52A2), (Johnson et al., 2012),
- SLC52A3 трансмембранен протеин, медиращ обратното захващане на рибофлавин, участващ в енергийния метаболизъм (Roy et al., 2012)
 - Дефицит на рибофлавин- оксидативен стрес-аптоза.
 - Пациенти с Brown- Vialetto-Van Laere тип 1 са с намалени нива на рибофлавин и коензимните му форми (Jouch et al., 2010)
 - Лечение с рибофлавин

Brown-Vialetto-Van Laere синдром 1 и 2

- Мутации в SLC52A2 намаляват обратния захват на рибофлавина (Foley et al., 2014)
- Нормални концентрации на рибофлавин в серум
- Терапия с рибофлавин (Haack et al., 2012; Johnson et al., 2012; Foley et al., 2014)
- Алелни заболявания- Синдром на Fazio-Londe (без невросензорно намаление на слуха)



Brown-Vialetto-Van Laere синдром 1 и 2

- Изразена варибилност в клиничното протичане
- Начало от детска възраст до трето десетилетие (най-често 2 десетилетие)
- Нормално ранно моторно развитие
- Невросензорно намаление на слуха
- Лицева парализа, булбарна парализа, дихателна недостатъчност, водеща до летален изход (Sathasivam, 2006; Green et al., 2010; Bosch et al., 2012; Haack et al., 2012; Johnson et al., 2012; Toopchizadeh et al., 2013)
- Ранното клинично начало- по-бърза прогресия (Green et al., 2010)
- Прогресиращ ход със засягане на периферния двигателен неврон и ЧМН (III-VI)
- Допълнителни прояви- церебеларна атаксия, сензорна невропатия, оптична атрофия, пигментен ретинит, умствено изоставане, психични нарушения (Haack et al., 2012)

Brown–Violetto–Van Laere синдром 1 и 2

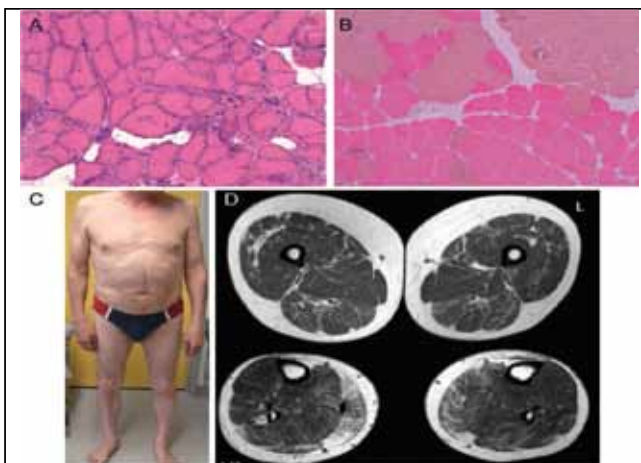
- Лечение с витамин B2 в доза 10 мг/кг (Bosch et al 2012)
- 13 лекувани пациента на средна възраст 3 мес- 17 г.
- 8 пациента с подобрение в мускулната сила, дихателната функция, слух, зрение

СМА тип Jokela

- АД форма, асоциирана с локус, chr22q при финландски и шведски семейства със СМА (Jokela et al., 2011; Penttila et al., 2012)
- Начало на оплакванията около 25-30 г. с болезнени крампи, провокирани от физически натоварвания
- Бавно прогресираща проксимална и дистална мускулна слабост, без изразена атрофия, ЕМГ с данни за неврогенни промени
- Смутен вибрационен усет в дисталните части на долните крайници при някои
- Интенционен тремор при някои
- Хипертрофия на подбедриците при някои
- Мускулна биопсия с данни за неврогенна атрофия
- МРТ – дифузна мастна дегенерация на мускулите, по-изразена за медиалните части на м. gastrocnemius

СМА с късно начало тип Finkel

- АД заболяване, дължащо се на мутация с ефект на родоначалника (p.P56S) във VAMP гена, кодиращ VAMP (vesicle-associated membrane protein)-В и С (Nishimura et al., 2004)
- Абнормно отделяне на невротрансмитери, дефект в ендозомите и натрупване на вътреклетъчни субстанции с ензимна коактивация (Rotta et al 2012)
- Висока заболеваемост в Бразилия- над 200 описани до момента случаи (Kosac et al., 2013)
- Алелни заболявания: Типична и атипична АЛС, скелетни дисплазии



СМА с късно начало тип Finkel

- Начало 4-5 десетилетие
- Бавно прогресираща проксимална мускулна слабост с фасцикулации, амиотрофия, крампи със СНР арефлексия
- Без засягане на централния двигателен неврон
- Загуба на самостоятелна походка след 20-30 г.

Късна СМА с пирамидни белези

- АД заболяване, всл. мутации в SETX- гена
- SETX е helicase, участваща в ДНК репарацията
- Алелни заболявания: Атаксия, окуломоторна апраксия (АОА), атаксия-тремор, ювенилна АЛС, дистална мотоневропатия с пирамидни белези
- Начало между 10 и 35 г. С начална проксимална, последвана от дистална мускулна слабост в четирите крайника, тремор, СНР хиперрефлексия, без други данни за засягане на централния двигателен неврон (Rudnik-Scho" neborn et al., 2012)
- Бавна прогресия
- ЕМГ с данни за предногова увреда

Късна чиста форма на СМА

- АД заболяване, всл. мутации в бета субединицата на beta-subunit hexosaminidase (HEXB) (Rattay et al., 2013)
- Алелни заболявания: Болест на Sandhoff
- Пациентка на 46 г.,с оплаквания с начало от 44-годишна възраст с проксимална мускулна слабост в долните крайници и ЕМГ данни за предногова увреда

Късна СМА с пирамидни белези



Късна СМА със сърдечно засягане

- АД заболяване, всл. мутации в *LMNA*- гена (Rudnik-Schoneborn et al., 2007)
- Алелни заболявания: Дилатативна кардиомиопатия 1А, HCM2B1, Emery-Dreifuss мускулна дистрофия, Вродена мускулна дистрофия, Пояс-крайник мускулна дистрофия 1В, Hutchinson-Gilford прогерия, частична липодистрофия, мандибулоакрална дисплазия
- Начало 4-5 десетилетие, бавно прогресираща проксимална мускулна слабост и атрофия и впоследствие развиваща се кардиомиопатия и ритъмно-проводна патология
- Мускулна биопсия с невrogenни промени (Rudnik-Schoneborn et al., 2007).

Болест на Kennedy, булбо-спинална мускулна атрофия

- Начало между 3 и 5 десетилетие
- Засяга мъже с преобладаваща проксимална мускулна слабост и атрофия в крайниците, последвана от дистална
- СНР хипо- до арефлексия
- Булбарна слабост с дисфагия, дизартрия и атрофия на езика
- Лицева слабост и периорални фасцикулации
- Не се засяга централния двигателен неврон
- Ендокринна симптоматика: захарен диабет, гинекомастия, хиполипотеинемия, намален фертилитет (Wilde et al., 1987; Nagahima et al., 1988; Warner et al., 1990; Sperfeld et al., 2005)
- Повишен СРК
- ЕМГ данни за предногово засягане, нискоамплитудни или липсващи СНАП
- Мускулна биопсия с данни за невrogenна атрофия (Harding et al., 1982).

Проксимална наследствена сетивна и моторна полиневропатия, тип Okinawa

- АД заболяване, всл. мутации в *TRK*-fused ген (TFG)
- Прогресираща мускулна слабост и атрофия, болезнени мускулни крампи, фасцикулации, по-късно дистално сензорно засягане
- Описано при японски пациенти от Kansai and Okinawa, впоследствие при бразилци и корейци (Takahima et al., 1997; Maeda et al., 2007a; Petrodo et al., 2009; Ishiura et al., 2012; Lee et al., 2013).
- ЕМГ с данни за невrogenна атрофия, аксонална моторна и сензорна полиневропатия
- Повишена СРК

Болест на Kennedy, булбо-спинална мускулна атрофия



Проксимална наследствена сетивна и моторна полиневропатия, тип Okinawa

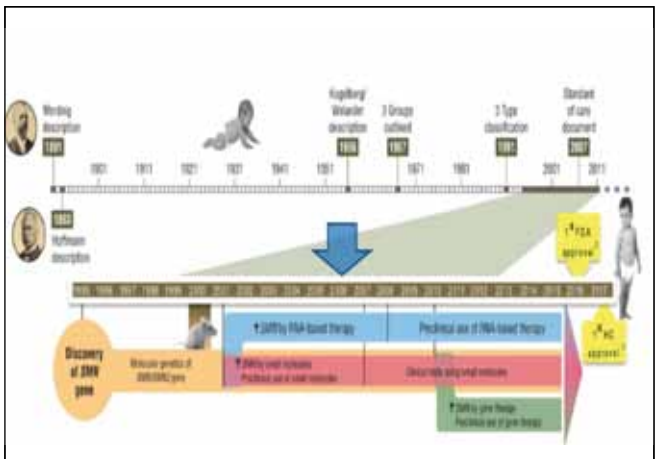


Мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на пациенти със СМА



Болест на Kennedy, булбо-спинална мускулна атрофия

- X-свързано заболяване, обусловено от CAG-експанзия в първия екзон на андроген рецепторния ген (AR)
- При болни CAG-повторите- 38 и 62, докато в норма 10–36
- Броят на повторите корелира с тежестта на заболяването (La Spada et al., 1991; Ouyi et al., 1992) натрупване на AR протеин и невродегенерация
- Алелни заболявания: Синдром на нарушена андрогенна чувствителност



Терапевтични възможности при 5q SMA

	AVEXS	IONIS BIOGEN	NOVARTIS	ROCHE	ASTELLAS CYTOKINETICS
	AVXS-101*	Nusinersen	Branaplam*	Ridiplam*	CK-2127107*
Mechanism	Inactivate SMN				SMN replacement
Strategy	SMN Gene Replacement	SMN2 Splicing Modifier		Muscle Activator	
Drug Type	Gene Therapy	ASO		Small Molecule	
Delivery Method	IV Intrathecal	Intrathecal		Oral	
Dosing	One Time	2 Cycles (once 3 months apart)	Once Weekly	Once Daily	Twice Daily
Body Distribution	Systemic CNS	CNS Only		Systemic	
Study Population	Type 1 & 2 (non-ambulatory)	Nonambulatory SMA	Type 2	Type 1-2	Type 1-4

NB: На слайда има представени медикаменти, които все още нямат одобрение за употреба



Терапевтични възможности при 5q SMA

		Clinical trials			FDA/EMA approval
		Phase 1	Phase 2	Phase 3	
SMN-dependent	Ionis/BioGen Nusinersen	Completed	Completed	Completed	Approved for patient use
	AveXis* AVXS-101	Completed	Completed	Completed	Request filed ³
	PTC/Roche* PTC1120	Completed	Completed	Completed	
	Ridiplam*	Completed	Completed	Completed	
	Novartis LM1070/Branaplam	Completed	Completed	Completed	
SMN-independent	Roché/Trophos* Olesoxime	Completed	Completed	Development stopped	
	Cytokinetics* CK-2127107	Completed	Completed	Completed	



NB: На слайда има представени медикаменти, които все още нямат одобрение за употреба

- ### Физиотерапия
- Разтягане (вкл. чрез използване на шини и ортези)
 - Позиционирание
 - Двигателни упражнения
 - Дихателна гимнастика
 - Под контрол на физиотерапевт с опит в областта на НМЗ

- ### Ортопедични интервенции
- При пациентите със SMA тип 1 и 2 сколиозата над 20° трябва да се проследява на всеки 6 мес. преди достигане на костна зрелост и ежегодно след това
 - Използването на спинални шини се препоръчва при хипотонични деца със сколиоза над 20°, при които има дълъг период до достигане на костната зрелост
 - Към ортопедична хирургия пациентът се насочва в случаите, когато ъгълът на Cobb ≥50° или нараства с ≥10° на година.
 - Оценяват се и допълнителни фактори като влошаване на дихателните функции, изразена кифоза, нарушен баланс на тялото
 - Оценката на вентилаторните капацитети е от основно значение преди и след оперативната интервенция
 - При болните на възраст 8-10 г. се имплантират стабилизатори, позволяващи костен растеж
 - При пациентите над 12 г. се извършва спинална фузия


- ### Лечение на гастроинтестиналните и гълтателните нарушения
- При пациентите със SMA тип 1
 - Временно поставяне на назогастрална (НГС) или назоеунна сонда до поставянето на постоянна гастростома
 - Диетолог преценява необходимите количества хранителни вещества, течности и електролити
 - При пациентите със SMA тип 2- НГС за подпомагане на набавянето на необходимите количества хранителни вещества
 - Пациентите със SMA, загубили самостоятелна походка са с повишен риск от затлъстяване, предвид ограничените движения- консултация с диетолог
 - Прецизиране на приема на витамин Д за превенция на остеопения и остеопороза

Български регистър за СМА

- В рамките на български проект към Медицински Университет, гр. София „Съвременен подход за диагностика и проучване на невромускулни заболявания в България“ и в сътрудничество с TREAT-NMD е създаден български регистър за спинална мускулна атрофия.
- Регистърът е изработен в Експертния център за наследствени нервни и метаболитни заболявания, УМБАЛ „Александровска“, гр. София.
- Участието в регистрите е доброволно след предоставяне на подробна информация на пациентите и техните близки.
- Целта на регистъра е включване в общия Европейски регистър за това заболяване, по анонимен начин, с оглед проследяване на естествения ход на заболяването, осигуряване на по-добри грижи за пациентите и възможности в близко бъдеще за включване в клинични проучвания за нови видове лечение.
- Болните в регистъра на пациентите със спинална мускулна атрофия надхвърля 90, но той не е пълен, защото участието в него е доброволно, около 25 от тях са деца, а останалите са пациенти над 18 г.
- 70 % от болните в регистъра са със СМА тип 3, 20 % - СМА тип 2 и 10 % - СМА тип 1. Средната възраст на починалите пациенти със СМА тип 1 е 11 месеца.

Регистрационен формуляр за регистъра




14. Използвате ли за СМА? (запълнете името на заболяването)

Да (ако да, моля посочете резултата:
 Тук: _____
 Не
 Не знам

15. Пациентът участва ли в СМА проучване?

СМА тип 1
 СМА тип 2
 СМА тип 3
 Не знам

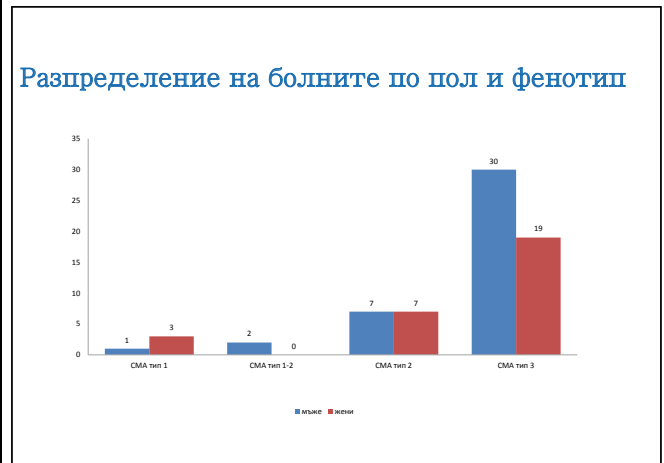
Регистрационен формуляр за регистъра



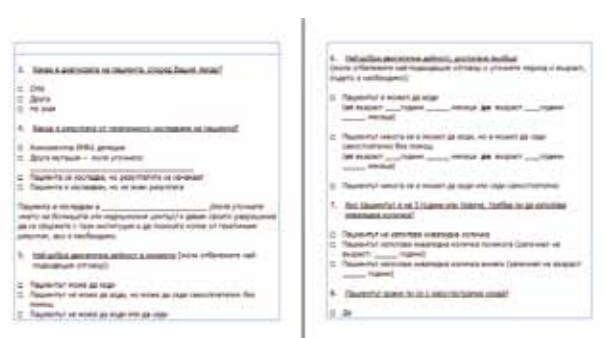
Регистрационен формуляр на България / TREAT-NMD
 регистър на заболяванията със спинална мускулна атрофия (СМА)

1. Име на пациента: _____
 Дата на раждане: _____
 Пол: _____
 Адрес: _____
 Контактен телефон: _____
 Е-пошта: _____
 Семейно име: _____

2. Име на лекаря: _____
 Адрес: _____
 Контактен телефон: _____
 Е-пошта: _____
 Семейно име: _____



Регистрационен формуляр за регистъра



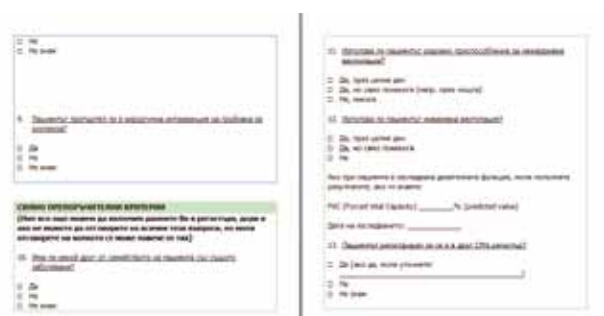
3. Каква е симптоматиката на заболяването според Василев, Янаки?
 СМА
 Друго _____
 Не знам

4. Каква е симптоматиката по отношение на симптомите на заболяването?
 Асимптомна СМА без симптоми
 СМА с симптоми - само респираторни
 СМА с симптоми - само двигателни
 СМА с симптоми - само респираторни и двигателни
 СМА с симптоми - всички симптоми

5. Каква е симптоматиката по отношение на симптомите на заболяването?
 СМА с симптоми - само респираторни
 СМА с симптоми - само двигателни
 СМА с симптоми - само респираторни и двигателни
 СМА с симптоми - всички симптоми



Регистрационен формуляр за регистъра



6. Пациентът ходи ли?
 Да
 Не
 Не знам

7. Пациентът използва ли инвалидна количка на дълги разстояния?
 Да
 Не
 Не знам

8. Пациентът ходи ли?
 Да
 Не
 Не знам

9. Пациентът използва ли инвалидна количка на дълги разстояния?
 Да
 Не
 Не знам

Къде сме ние?

- През 2016 г. е създаден Експертен център за диагностика, лечение, проследяване, рехабилитация и профилактика на спиналната мускулна атрофия в България в УМБАЛ „Александровска“, където интердисциплинарен екип комплексно обслужва болните.
- Създаден е национален регистър на пациентите със спинална мускулна атрофия в Експертния център.
- Актуализиран е националният консенсус за диагностика, лечение и проследяване на наследствените невромускулни заболявания.
- В консенсуса е заложено лечението да се осигурява на всички пациенти със спинална мускулна атрофия в детска възраст до 18 г. със спинраза.
- Определени са четирите клинични бази да провеждат на лечението.
- А/ За пациентите на възраст от 0 до 3 г. в Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия и генетични заболявания в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив.
- Б/ За пациенти на възраст от 3 до 18 г. в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Александровска“, Детска неврологична клиника на УСБАЛНП „Св. Наум“ и Клиниката по детска неврология в УСБАЛДБ „проф. д-р Иван Митев“ в гр. София и Клиниката по педиатрия и генетични заболявания в УМБАЛ „Св. Георги“ в гр. Пловдив.
- Разработена е клинична процедура за интратекалното приложение на Nusinersen.
- В три болници е започнато лечение с nusinersen на деца.

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Нежеланите реакции следва да се докладват и на отговорника по лекарствена безопасност на Рош България ЕООД на тел. 359 2 818 44 44, факс: +359 2 8591199, гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор), e-mail: bulgaria.drugsafety@roche.com

Референтен No: BG/NEUR/0919/0008
Материалът е одобрен до 13.09.2021

Рош България ЕООД: София 1618, ул. „Бяло поле“ 16, Тел: (02) 818 4444,
факс: (02) 859 1199; Гореща линия: 0700 10 280 (денонощно за територията на цялата страна, на цената на един градски разговор)

СЕСИЯ 7
PFIZER
(спонсорирана научна сесия)

АТТР

- ▶ **Епидемиология на АТТР амилоидоза в България. Идентифициране и проследяване на пациентите**
И. Търнев

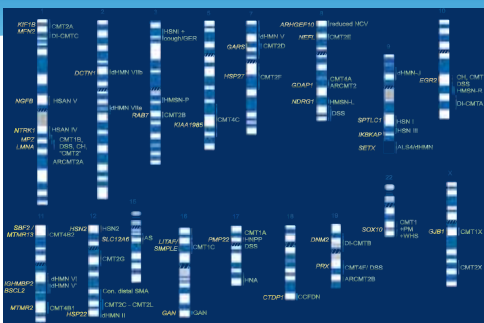
КРЪГЛА МАСА
Генетичните изследвания в България

- ▶ **Национален консенсус за диагностика, лечение, проследяване и профилактика на херeditарната транстиретиновата амилоидоза, 2019**
С. Сарафов
- ▶ **Генетична медико-диагностична лаборатория “Геника” и Геномен център България**
Т. Тодоров

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА АТТР АМИЛОИДОЗА В БЪЛГАРИЯ. ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Ивайло Търнев

Наследствени периферни невропатии



Специфични наследствени периферни невропатии, открити в България



- * DI CMTC
- * HMSNL
- * HMSNR
- * CCFDN
- * HMN type II
- * Neuromyotonia

АТТР амилоидоза в България

- * 2008 – диагностицирана е първата фамилия от Благоевград
- * 2019 - 101 засегнати семейства с 182 пациенти са идентифицирани и 110 асимптомни носители
- * Пет различни мутации са открити:
 - * Glu89Gln – 76 семейства
 - * Val30Met – 11 семейства
 - * Ser77Phe – 11 семейства
 - * Gly47Glu – 2 семейства
 - * Ser52Pro – 1 семейство

Glu89Gln

- * Glu89Gln е най-честата мутация в България - 76%
- * Ендемична област – Благоевградска и Кюстендилска области
- * Средната възраст на началото на заболяването е 51,7 години с известни полови различия, по-ранно начало при мъжете.
- * Клиничният фенотип включва: Синдром на карпалния канал; Сетивно-моторна и автономна невропатия; Болезнена дизестезия, по-изразена в ходилата; загуба на вибрационни температурен усет, сензорна атаксия, автономна дисфункция, дистална слабост, рестриктивна кардиомиопатия, констипация/диария, загуба на тегло, кахексия.

Glu89Gln

Полиневропатията е преобладаващ начален признак при голяма част от пациентите. По-рядко периферонервните симптоми могат да се съчетават със сърдечни и стомашно-чревни симптоми още в началото на заболяването, което разширява диференциалната диагноза. В последните години откриваме и случаи със сърдечно начало.

- * Пациентите с Glu89Gln развиват по-ранна и по-тежка рестриктивна кардиомиопатия, отколкото пациентите с Val30Met.
- * Поради широко вариабилния клиничен фенотип, генетичният скрининг е важен за ранната детекция на рисковите членове на засегнатите семейства.

Ендемичната област за Glu89Gln

Юго-Западна България на граница с Република Северна Македония – над 30 населени места в Благоевградска и Кюстендилска области.



Val30Met

- * 11 фамилии с 25 носители на тази мутация.
- * Най-много пациенти произхождат от Смолянска област.
- * Клиничният фенотип е с късно начало в не-ендемична област. Средната възраст на началото е 63,8 г. (55,4 г. – 76 г.). Всички пациенти имат аксонална полиневропатия, асоциирана с лявокамерна хипертрофия и задебеляване на лявото предсърдие. Повечето от тях имат алтернираща констипация и диария, ортостатична хипотония, еректилна дисфункция и ортостатична хипотония.

Ser77Phe

- * 11 фамилии с 26 носители на тази мутация.
- * Всички фамилии с тази мутация произхождат от с. Вакарел, намиращо се на 25 км.
- * Клиничният фенотип е на АТП амилодоза с късно начало. Средната възраст на заболяването е 57.2 г. (52.3 г. – 61.8 г.). Всички пациенти имат аксонална сензо-моторна полиневропатия, асоциирана с рестриктивна кардиомиопатия. Също значителна част от пациентите имат и гастроинтестинални и автономни нарушения.

Топографско разпределение



Gly47Glu

- * Две ромски фамилии в три поколения са идентифицирани в Северо-Източна България – Русенска и Великотърновска области. Ние изследвахме 3 засегнати пациенти и събрахме информация за други 10 пациенти, които са починали.
- * Средната възраст на началото е 33.6 г. (30 г. – 38 г.) в последното поколение. При мъжете възрастта на началото е по-ранна (30-32 г.), отколкото при жените (37-38 г.). Един от пациентите от последното поколение е починал на 33 г. В първото и второто поколения заболяването е започвало по-късно (средна възраст на начало – 40 г.) и трима пациенти са починали на 46 г. Налице е феномен на антиципация в тези семейства.

Честота и разпространение

A/ За ендемична област в Юго-Западна България

- * честота - 1/2400 индивиди
- * разпространение = 1/1500 индивиди

B/ За страната

- * честота = 1/42 000 индивиди
- * разпространение = 1/26 000 индивиди

Gly47Glu

- * Водещите симптоми са болки в ходилата, гадене, повръщане, загуба на тегло до 50 кг., диария. Клиничният ход на заболяването е бързо прогресиращ.
- * Клиничният фенотип включва ранни и тежки гастроинтестинални прояви (тежко повръщане, алтерниращи констипация и диария), загуба на тегло, дистална мускулна слабост и хипотрофия в четирите крайници, сужожилна арефлексия, намален вибрационен усет, ранна импотентност, тежка ортостатична хипотония, рестриктивна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, микроалбуминурия.

Настоящата ситуация в България

- * 67 пациенти с АТП амилодоза в първи стадий на заболяването получават Tafamidis;
- * 12 пациенти във втори стадий на полиневропатията са включени в клинични изпитания с Patisiran.
- * Останалите пациенти са в напреднал стадий на заболяването и получават симптоматично лечение.
- * 75 пациенти са починали.

Ser52Pro

- * Една засегната пациентка от Велико Търновска област е изследвана. Пациентката е имала майка със същото заболяване, починала на 63 г.
- * Средната възраст на началото при пациентката бе 44.2 г. Тя почина на 53 г.
- * Клиничният фенотип включва аксонална сензо-моторна и автономна полиневропатия, диария, загуба на тегло, тежка ортостатична хипотония, рестриктивна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, албуминурия, бъбречна недостатъчност, вторична анемия.

Селективна скринингова програма за изследване на носителство на мутации в TTR гена сред рисковите фамилии 2014-2019

- A/ Запознаване на рисковите семейства с целите на програмата. Посещение на рисковите семейства по места. Обхващане със здравно образование всички членове на фамилиите, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога се предприема лечение.
- B/ Информирание на медицинския персонал по места за заболяването – общопрактикуващи лекари, невролози, кардиолози, гастроентеролози
- V/ Информирание на пациентската организация за графика на посещенията и съвместно организиране на прегледите по места.

Първа годишна среща на Сдружение „ФАП – България“, Благоевград, 28 септември, 2013



Психологическо подпомагане

- * Психологическото подпомагане е необходимо и е насочено към пациентите, носителите и техните семейства и е важно за тяхното социално функциониране.
- * Пациентите трябва да разполагат с психологично пространство, в което да могат да споделят техните чувства и мисли, свързани с диагностицирането на заболяването и неговото лечение.
- * Пациентите често имат значителни емоционални бариери, чувство на безнадеждност, страх от смъртта и често чувство на вина.

Селективна скринингова програма за изследване на носителство на мутации в TTR гена сред рисковите семейства 2014-2019

2. Събиране на кръвни проби и ДНК анализ

Общо 660 индивиди, принадлежащи към засегнатите семейства са изследвани до сега. Всички изследвани индивиди подписват информирано съгласие за доброволно участие в програмата.

Установени са следните мутации при 259 индивиди:

- * Glu89Gln – 198 (76.45%)
- * Val30Met – 19 (9.41%)
- * Ser77Phe – 16 (7.92%)
- * Gly47Glu -7 (3.45 %)
- * Ser52Pro – 2 (0.98%)

Психологично подпомагане

- * В много случаи тези чувства и мисли не се споделят с близките и роднините, което агрира ситуацията на пациентите и води до вътрешна самоизолация.
- * Психологическото подпомагане осигурява сигурна и релаксираща среда, в която пациентът може свободно да говори за неговото състояние.
- * Това му помага за по-лесното приемане на заболяването, и облекчава и намалява негативните му емоции и изолацията.

Генетично консултиране

- * Всички изследвани се консултират лично, резултатите им са съобщавани устно и писмено и подробно им се разяснява значението на тези резултати, като се спазва стриктно принципа за конфиденциалността на получените резултати.
- * На роднините на откритите носители / братя, сестри, братовчеди/ ще се предложи активно и те да се изследват при проявено желание за това от тяхна страна.
- * ДНК тестването осигурява възможността за регулярно проследяване и ранна диагноза.

Ранната диагноза е критично важна за ефективността на лечението и качеството на живот.

- * Пациенти с АТТР амилоидоза се нуждаят от ранна диагноза за да се повиши възможността за ранно започване на подходящо лечение.
- * Как да подобрим пътя до диагнозата?
- * Как да осигурим по-добро качество на живот?

Важността на ранната диагноза за качеството на живот на пациента.

- * Пътят до точната диагноза често е дълъг.
- * Пациентите често споделят техните фрустрации, свързани с многобройни безрезултатни посещения при лекари и хоспитализации.
- * Фрустрация, свързана с множество различни погрешни диагнози.
- * Фрустрация от прогресията на заболяването.
- * Фрустрация от липса на отговор от провежданите терапии.
- * Заболяването бързо влошава здравословното състояние, влошава качеството на живот и отнема способността за независимото функциониране на пациента.

Както при всички редки заболявания, знанията са най-важни за поставянето на диагнозата

Ръководство за пациента



Неврологично проследяване на болните

- * Neuropathy impairment score (NIS)
- * Електроневрография (ЕНГ)
 - Възможни са следните комбинации:
 - Намалена амплитуда (А) на СНАП и СМАП при нормални скорост на провеждане (СП) и дистални латенции (ДЛ)
 - Нормална А и ДЛ при намалена СП
 - Намалени А и СП при нормална ДЛ
 - ДЛ са рядко удължени, с изкл. на ДЛ на п. medianus, която може да е удължена до 2 пъти над нормата, дори и без да са налице клинични прояви на синдром на карпалния канал.

Регулярно проследяване състоянието на пациентите (всеки 6 месеца)

- * Определяне стадия на полиневропатията и системно неврологично проследяване
- * Системно кардиологично проследяване
- * Системно гастроентерологично проследяване
- * Системно офталмологично проследяване
- * Системно проследяване на бъбречните функции

Неврологични изследвания

- * **Симпатиковият кожен отговор** отразява активирането на потните жлези в отговор на подаване на електричен импулс или силен шум. Отвежда се от дланите и ходилата. Оценява се амплитудата, която е белег за запазен интегритет на судомоторните нервни влакна.
- * **Судомоторният тест Sudoscan** използва директна стимулация с нисък интензитет ($\leq 4V$) и обратна йонофореза, като начин за измерване на локалната проводимост между хлоридите в потната секреция и никеловите електроди на апарата.
- * **Вариабилността на сърдечния ритъм (Heart rate variability HRV)** се оценява по време на дълбоко дишане и при маньовър на Valsalva, но оценява основно парасимпатиковата функция. Не е приложим при пациенти с постоянен кардиостимулатор (Escolano-Lozano F. и сътр., 2017).

*Проследяване на асимптомните носители

Неврологични изследвания

- * **Количествен тест за оценка на сетивността (QST)** - оценява се вибрационния усет, прага на температурния усет за студено и прага на усета за топло-болка. Като при пациентите с херeditарната ТРА се отчита повишен праг и при трите модалности на 95 персентил (Escolano-Lozano F. и сътр., 2017).
- * **Лазерни евокирани потенциали (ЛЕП)** - използва се CO₂-лазер стимулатор за стимулация на гърба на ходилото (дължина на вълната 10,6 mμ; интензитет 15–20 W, продължителност 15 ms). Междустимулният интервал варира между 10 и 20 s. N2–P2 ЛЕП комплекс се отвежда чрез подкожни иглени електроди от вертекса (Cz) и фронтален референтен (Fpz). Оценяват се пиковата латенция и амплитудата N2–P2 комплекса. При симптомните се установява удължена латенция на N2.

Проследяване на асимптомните носители

- * Физикално изследване
 - Тегло и ръст,
 - модифициран body mass index,
 - Систолно и диастолно кръвно налягане,
 - Пулсова честота,
 - Респираторна честота,
 - Температура
- * Клиничко-лабораторни тестове:
 - хематологични
 - биохимични,
 - Тироидни функции
 - Изследване на урината

Кардиологични изследвания

- * **Сърдечни биомаркери** - BNP, NT-proBNP и тропонин са сърдечни биомаркери, които се позитивират съответно при сърдечна недостатъчност и миокардна некроза. Механизмът на повишаване на BNP и NT-proBNP е повишеното налягане на ЛК пълнене, докато повишеният тропонин е резултат на клетъчна смърт. Тези биомаркери дават информация за тежестта на сърдечното засягане, имат прогностично значение и могат да се използват за стадиране на заболяването (Panagiota Kyriakou 2018, González-López E, 2017, Krinsten 2014)
- * **Холтер ЕКГ** - 24-48 часов запис на сърдечния ритъм е необходим при съответни оплаквания или един път годишно за установяване на безсимптомно предсърдно мъждене или сигнификантни проводни нарушения.

Кардиологични изследвания

- * ЕКГ промените –най-често са патологичен Q зъбец (псевдоинфарктен образ), ЛПХБ, нисък волтаж в периферните отвеждания и А-V блок I-ва степен. По-рядко се регистрират ляв и десен бедрен блок, предсърдно мъждене, ритъм от постоянен електрокардиостимулатор. Специфичен, но не задължителен белег е ниският волтаж на ЕКГ при данни за ЛК хипертрофия от образно изследване (O'Donnell E, 2013, Dzungu, J. et al. 2010).
- * Трансторакалната ехокардиография е основен образен метод на изследване. (Mohty, D. и сътр., 2013, Gertz MA 2005, Quarta CC 2014, Bellavia D 2007, 2008, Lindqvist P 2006, Lindqvist P 2016, Fadel B 2013, Agha AM 2018, Phelan D). Ехокардиографски промени включват: увеличена дебелина над 12 mm на ЛК и над 7 mm на дясната камера с повишена ехогенност на миокарда

Идентифициране на симптоми и тяхната връзка с диагнозата херeditарната TTP амилоидоза (Conseicao I. и сътр., 2019)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> * Невропатни симптоми Позитивни сензорни симптоми Спонтанна болка Изгаряща болка Остра болка Пароксизмална болка Провокирана болка Алодиния Парестезии | <ul style="list-style-type: none"> * Невропатни признаци Увреждане на малките влакна Загуба на усета за болка Загуба на температурен усет Хипералгезия Увреждане на големите влакна Загуба на усета за допир, ставномускулния и вибрационния усет липсващи сухожилни рефлекс мускулна слабост |
|--|---|

Кардиологични изследвания

- * **Магнитно-резонансна томография (МРТ)** - Дава информация за структурата и функцията на сърцето и тъканните характеристики на миокарда. Късното контрастно усилване с gadolinium има характерен образ при сърдечна амилоидоза с 80% чувствителност и 90% специфичност (Fontana, M. et al. 2014, 2015, Maceira, AM et al. 2009, Vogelsberg H, 2008).
- * **Нуклеарна медицина** - Установено е, че ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (^{99m}Tc-DPD), ^{99m}Tc-pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) и ^{99m}Tc-hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc-HMDP) изотопи, които се използват при костна скintiграфия, се натрупват в миокарда на пациенти с транстиретинова сърдечна амилоидоза, както наследствена, така и „див тип“.

Идентифициран е на симптоми и тяхната връзка с диагнозата херeditарната TTP амилоидоза (Conseicao I. и сътр., 2019)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * Автономни симптоми Сексуална дисфункция Нарушена функция на пикочния мехур Констипация, алтернираща с диария Ортостатична хипотония Замаяност и синкопи Необяснима загуба на тегло Ранно засищане | <ul style="list-style-type: none"> * Очни симптоми и признаци Помътняване на стъкловидното тяло с постепенно намаляване на зрението Глаукома |
|---|--|

Проследяване на асимптомните носители

- * **Проследяване на бъбречните функции**
- Препоръчва се мониториране на микроалбуминурия, протеинурия, изследване на серумен креатинин и урея при всички пациенти.

Идентифициран е на симптоми и тяхната връзка с диагнозата херeditарната TTP амилоидоза (Conseicao I. и сътр., 2019)

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * Сърдечни симптоми Диспнея при натоварване и в покой Ортопнея Синкопи Палпитации Белодробен едем | <ul style="list-style-type: none"> * Сърдечни признаци Признаци на левокамерна недостатъчност: белодробен едем Признаци на деснокамерна недостатъчност: отоци на краката Предсърдно мъждене, синоатриален блок атриовентрикуларен блок Повишена дебелина на лявата и дясната камера, Намаляване на глобалния стрейн със запазена деформация на сърдечния връх. |
|---|--|

Проследяване на асимптомните носители

- * **Офталмологично проследяване**
- Целта е да се идентифицират очните прояви на заболяването: keratoconjunctivitis sicca, вторична глаукома, отлагания в стъкловидното тяло, зенични аномалии.
- Офталмологичното проследяване включва изследване на зрителната острота, вътреочното налягане, изследване на преден очен сегмент /биомикроскопия/: корнея, предна камера, ирис, зеница, леща, стъкловидно тяло – за амилоидни отлагания; изследване на очното дъно – за интраретинални амилоидни отлагания, периметрия, електроретинография.

Кога трябва да започне проследяването?

- * Тестовите и изследванията, които се използват за проследяване на носителите на TTP мутации, трябва да се определят в зависимост от очакваните фенотипни прояви при специфичната мутация. Различните мутации имат различни клинични манифестации, така че е важно да се използват най-подходящите изследвания за носителите.
- * Проследяването следва да започне 10 години преди прогнозираната възраст за начало на заболяването. Честотата на проследяването трябва да бъде по-голяма при тези мутации, които са асоциирани с бърз прогресиращ ход. Носителите трябва да се образават да познават ранните клинични признаци, асоциирани със специфичните мутации.

Минимални критерии за установяване на начало на заболяването

- * Диагнозата симптомна херeditарна ТТРА трябва да се приеме при наличието на поне един обективен симптом или признак, дефинитивно свързан с началото на симптомната ТТРА или поне на един вероятно свързан симптом плюс един абнормен резултат от потвърждаващи изследвания, или два абнормни резултата от потвърждаващи изследвания в отсъствие на клинични симптоми.
- * Веднъж след като мутацията, отговорна за заболяването, се идентифицира чрез генетично изследване, може да се прогнозира и възрастта на началото на заболяването, като се вземе предвид типа на мутацията, типичната възраст на началото на клиничния фенотип и възрастта на началото при засегнатите членове на фамилията.

- Идентифициране на симптомните носители
- Ранно започване на лечението на носителите, които развиват клинични симптоми и признаци на заболяването.

Участието ни в ТНАОS регистъра

- * 68 пациенти са включени в ТНАОS до момента
- * 52 от тях са активни
- * 9 са починали
- * 7 от тях са развили прогресия и са включени в клинични изпитания






Експертен център по АТТР амилоидоза

- * Системното и ефективно проследяване на пациентите и асимптомните носители изискват мултидисциплинарен подход в специализиран и оборудван център за заболяването.
- * През 2016 г. е регистриран Експертен център за АТТР амилоидоза в УМБАЛ „Александровска“
- * Интедисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог, ерготерапевт, психолог проследява пациентите и асимптомните носители.


Екипът на Експертния център по АТТР амилоидоза

 Проф. Ивайло Търнев Невролог	 Д-р Стано Сарафов Невролог	 Доц. Теодора Чизова Невролог	 Доц. Мариана Голевдинова Кардиолог
 Проф. Здравко Каменов Ендокринолог	 Проф. Людмила Матеева Гастроентеролог	 Проф. Емка Паскалева Нефролог	 Проф. Симеон Чернинова Невроофтальмолог

Екипът на Експертния център по АТТР амилоидоза

 Проф. Албена Тодорова Молекулярен биолог	 Д-р Андрей Карова Молекулярен биолог	 Д-р Тsvетан Тодоров Молекулярен биолог	 Николай Божков Психолог
 Мария Танева Специалист по здравни грижи	 Евдокия Ранева Специалист по здравни грижи	 Калин Чобанов Ерготерапевт	 Оляна Каменов Асистент генерален practitioner

Благодаря за вниманието



НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ПРОФИЛАКТИКА НА ХЕРЕДИТАРНАТА ТРАНСТИРЕТИНОВАТА АМИЛОИДОЗА, 2019

Стайко Сарафов

Първи консенсус –

списание MEDICART, 2013г, стр 53-59, даваше по-скоро обща представа за заболяването, отколкото общоприети правила за поведение при среща с него

Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR FAP) – консенсус за диагностика, проследяване и лечение в България

Сарафов С., В. Бургиневски, М. Гостаревски,
Д. Мачев, А. Кирик, А. Тодоров, А. Тодоров, и др. Турция

Университетски център за редки болести, ИМАБ, Александровски МЗ София; Клиника по неврология, ИМАБ, Александровски МЗ София; Клиника по неврология, ИМАБ, Добричски МЗ Добрич; Клиника по неврология, ИМАБ, Пловдивски МЗ Пловдив; Клиника по неврология, ИМАБ, Шуменски МЗ Шумен; Клиника по неврология, ИМАБ, Варненски МЗ Варна; Клиника по неврология, ИМАБ, Бургаски МЗ Бургас; Клиника по неврология, ИМАБ, Сливнишки МЗ Сливница; Клиника по неврология, ИМАБ, Търновски МЗ Търново

Втори консенсус

Представява подробно сбито описание на заболяването в световен мащаб и в страната въз основа на опитът на екипа, като разглежда всички въпроси на транстиретиновата наследствена амилоидоза (E 85.1) в България от неговото първо описание до настоящият момент по отношение на:

Първи консенсус –

списание MEDICART, 2013г, стр 53-59, даваше по-скоро обща представа за заболяването, отколкото общоприети правила за поведение при среща с него

Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (TTR FAP) – консенсус за диагностика, проследяване и лечение в България

Сарафов С., В. Бургиневски, М. Гостаревски,
Д. Мачев, А. Кирик, А. Тодоров, А. Тодоров, и др. Турция

Университетски център за редки болести, ИМАБ, Александровски МЗ София; Клиника по неврология, ИМАБ, Александровски МЗ София; Клиника по неврология, ИМАБ, Добричски МЗ Добрич; Клиника по неврология, ИМАБ, Пловдивски МЗ Пловдив; Клиника по неврология, ИМАБ, Шуменски МЗ Шумен; Клиника по неврология, ИМАБ, Варненски МЗ Варна; Клиника по неврология, ИМАБ, Бургаски МЗ Бургас; Клиника по неврология, ИМАБ, Сливнишки МЗ Сливница; Клиника по неврология, ИМАБ, Търновски МЗ Търново

В последните години TTR-FAP е най-бързото и динамично развиващо и най-често диагностицираното наследствено заболяване, което наложи необходимостта от наличието на алгоритъм за медицинската общност – главно специалистите с основно значение за диагнозата – невролози, кардиолози, гастроентеролози и генетици да разполагат с надежно ръководство разглеждащо всички страни на заболяването в България.

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Смесен клиничен фенотип за всички мутации основно полиневропатия, кардиомиопатия, стомашно-чревно засягане. Обикновено доминира полиневропатията или кардиомиопатията.

Начало със стомашно-чревни оплаквания е рядко, но възможно.

НЕВРОЛОГИЧНО – аксонална полиневропатия с елементи на демиелинизация (клинично и електрофизиологично)

СЪРДЕЧНО – рестриктивна кардиомиопатия

СТОМАШНО-ЧРЕВНО ЗАСЯГАНЕ: само обстипация, алтернираща обстипация/диария, само диария.



ДИАГНОЗА

Изисква изследване за клинични прояви от засягане на всички функционални системи и органи и основно периферна-нервна и автономна система, сърдечно-съдова, стомашно-чревна

ДИАГНОЗА

Основно правило: заболяването е системно и никога една система не е засегната изолирано !

За периферна-нервна и автономна система: неврологичен статус, NIS (nerve impairment score), проби за автономна дисрегулация (ортостатична), биохимични лабораторни показатели, нервна проводимост, симпатиков кожен отговор (СКО), sudoscan.

За сърдечно-съдова: лабораторни (тропонин, NT-pro-BNP), ЕКГ, ехокардиография, костна скенцияграфия за миокардно натрупване на радиофармацевтика.

За стомашно-чревната: скопични изследвания на горен и долен тракт.

В случаи на биопсия на таргетен орган – отчитане с Конго-червено, при възможност имунохистохимия за определяне на прекурсорен белтък

Лечение

4. Терапевтичната ефективност на Vyndaqel при болните се оценява по точковата система NIS (Nerve Impairment Score) на всеки 6 до 12 месеца.

- Задържане оценката по NIS – responders

- Покачване оценката по NIS – non - responders

5. Болните в България имат изключително смесен клиничен фенотип: полиневропатия, кардиомиопатия, автономни и стомашно-чревни прояви.

6. Летален изход се определя от сърдечното засягане – внезапна смърт поради кардио-механична дисоциация.

7. За цялостна оценка на ефекта на Vyndaqel е удачно използването на показателя преживяемост.

8. Литературни данни за по-висока преживяемост на болни със сърдечен фенотип или "див" тип, лекувани с Vyndaqel с 3,6 години (Grogan M et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1014-1020) и други автори

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

НЕВРОЛОГИЧНА: други аксонални ПНП: диабетна, алкохолна, наследствени, недоимъчни, други

КАРДИОЛОГИЧНА: ИБС, сърдечна хипертрофия с друг произход – ИБС, артериална хипертония, миокарден инфаркт.

ГАСТРО-ЕНТЕРОЛОГИЧНА: всички заболявания с прояви от горен и/или долен храносмилателен тракт.

Лечение - статистика

Проведен статистически анализ (Kaplan-Mayer) у нас Показва сигнификантно по-дълга (~ 7 години) преживяемост На болните лекувани с Vyndaqel (данни до 1.4.2018)

Vyndaqel	Брой болни	Брой летални изходи	Средна преживяемост (години)	95% конфиденциален интервал	
				Долна граница	Горна граница
Не	61	54	8,202 ^a	7,011	9,392
Да	84	16	15,231 ^b	12,596	17,865

Еднакви букви показват липсата на сигнификантна разлика, различните наличие на такава (p < 0.05)

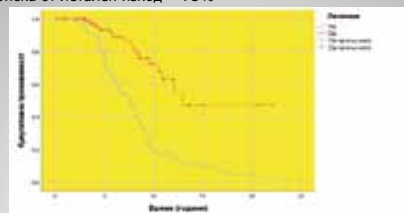
Шест години терапевтичен опит с Vyndaqel

Д-р Стайко Сарафов, дм
Университетска болница "Александровска", Клиника по неврология, Център за редки болести, София, Медицински университет, София, Катедра по неврология
13-15.9.2019

10-та Национална Конференция по Редки болести в Пловдив 13-15 Септември, Симпозиум на Pfizer

Лечение - статистика

Спадът на кумулативната преживяемост при болните с лечение е сигнификантно по-бавен и до по-висока точка, отколкото при болните без лечение. Терапията намалява риска от летален изход ~ 75%

**Лечение**

1. Наследствената транстиретинова амилоидоза е рядко аутозомно доминантно заболяване, разпространено по цял свят. До момента има над 4000 болни според TNAOS регистъра.
2. Vyndaqel tab. 20mg - показан за лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане.
3. Основен механизъм – стабилизатор на тетрамера Транстиретин
4. Показан за лечение на транстиретиновата амилоидна полиневропатия само за I-ви статий – болните ходят самостоятелно без помощ (помощно средство, човек)
5. Достъпна терапия в страната от септември 2013г

Лечение

Опитът при нашите болни показва, че най-добър ефект от прилагане на Vyndaqel се наблюдава при болните с

1. Karnofsky индекс над ≥80
2. Без загуба на тегло, без ГИ прояви
3. Засягането на сърцето е много леко или липсва на ехокардиография, нервната проводимост показва аксонна полиневропатия или само карпал-тунел синдром,
4. Липсва прогресия на сърдечното засягане при проследяване на болните ехокардиографски в продължение на години.
5. В този стадий симптомите са много леки и обикновено болните нямат усещане да са болни.

Зависимости на терапевтичния отговор

1. Терапевтичната ефективност зависи от ранното започване на лечение, не само в I-ви стадий, а началото на I-ви стадий, до месеци от първите симптоми.
2. Ранната диагноза е функция на:
 - познаване на заболяването от специалисти и ЛЛ
 - ранна и бърза клинична и ДНК диагноза
 - клиничен фенотип: рано за ПНП тип, късно за сърдечния и ГИ.
 - проследяване на носителите.
3. По-агресивен ход при мутацията Gly47Glu – по-лош терапевтичен отговор.
4. По-агресивен клиничен ход при мъжете с по-кратка преживяемост (~2г / Kaplan-Mayer), отколкото при жените, по-лош терапевтичен отговор при мъжете в сравнение с жените. Риска от летален изход при жените е ~ 39% по-малък.



Благодаря за вниманието!
Въпроси?, по всяко време

**Зависимости на терапевтичния отговор**

5. Индивидуалност при всеки отделен болен като израз на фактори предиктори определящи хода на заболяването и терапевтичния отговор
6. Времево зависима точка за всеки пациент под генетичен контрол: лечението трябва да започне преди достигането ѝ.
7. По-ранна при мъжете, емпирично двойно по-късна при жените. Започване на лечение след тази точка забавя, но не спира заболяването. (Мутацията е без значение)
8. Като цяло ефекта на Vyndaqel при всеки отделен болен при започване на терапията не може да бъде предвиден в детайли.



ГЕНЕТИЧНА МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ “ГЕНИКА” И ГЕНОМЕН ЦЕНТЪР БЪЛГАРИЯ

Тихомир Тодоров

Диагностичен алгоритъм

Генетични тестове, предлагани в нашите лаборатории

- ДНК диагностика на редки болести
- ДНК анализ на генетични рискови фактори и предразположения
- Генетично консултиране
- Цитогенетика и молекулярна цитогенетика
- Пренатална генетична диагностика
- Неинвазивна пренатална диагностика, NIPT (външен партньор)
- Генетични скринингови програми
- Генетичен регистър и ДНК банкиране

Нашият опит в генетичната диагностика

>10 години

Изследвани >5000 различни гени

- Редки болести
- Предразположения
- Фармакогенетика

Използвани технологии

- [Sanger секвениране](#)
- [Next generation sequencing \(NGS\)](#)
- [MLPA анализ](#)
- [Array-CGH](#)

Постигнати резултати: над 60% от редките генетични болести, които не могат да бъдат клинично отдиференцирани, биват генетично верифицирани

Международни партньорства

Турция
In vitro клиници разпознават нашите резултати и назначават на партньорската двойка преди процедура:
Кариограми
Тест за вродена тромбофилия при жената

Румъния и Армения
Неврологични клиници:
Генетична диагностика на неврологични заболявания
Таргетни гени
NGS панели

2019 [Нашата лаборатория беше избрана като референтна лаборатория за генетични изследвания на транстриетинова амилоидоза Европа и Близкия изток](#)

Service Agreement between Pfizer and IMDL Genome Centre Bulgaria for genetic testing of rare hereditary disease, including ATTR systemic diseases (ATTR-PN MIM 176300)

Технологии, налични в нашите лаборатории

Sanger секвениране и MLPA

NGS и array-CGH

Използваме външен партньор

Ljubljana University Medical Centre
Ljubljana, Slovenia

Инвестираме в анализ и интерпретация на данни

Обучения, software

ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД

задължително условие за успешното приложение на новите геномни технологии в диагностиката

- ЦЕЛ:** максимално висока резултатност от приложението на геномните технологии в диагностиката, гарантирано качество, бързина и ниска себестойност

Нашият екип

- Проф. Албена Тодорова, дбн – професор по биохимия, МУ-София; стипендиант на Telethon Italy и стипендиант на Alexander von Humboldt Foundation
- Тихомир Тодоров, дб и Андрей Киров, дб – експерти “Clinical Laboratory Geneticist” в регистъра на European Board of Medical Genetics (www.ebmg.eu)
- Лекари, молекулярни биолози със степен „доктор“



Нашите лаборатории



Нашите лаборатории



Нашите лаборатории



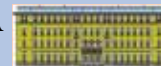
Нашите лаборатории



ПОСТЕРНА СЕСИЯ



КЛИНИЧНИ ПОЛЗИ И ФИНАНСОВА ТЕЖЕСТ НА PASIREOTIDE



Славова П¹, Филипова Г¹, Драголов П¹, Русенова Я¹, Камушева М¹, Въндева С², Еленкова А², Захариева С², Петрова Г.¹

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

²Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

X НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-15 септември 2019г., гр. Пловдив

I. Въведение

Акромегалията е рядко ендокринно заболяване, което се характеризира със свръхсекреция на растежен хормон от доброкачествен аденом на хипофизата при повече от 95% от случаите;

Болестта на Кушинг е рядко заболяване, съпроводено с повишена секреция на адренокортикотропен хормон, произхождащ от аденом на хипофизата, и последваща абнормно висока секреция на кортизол от надбъбречните жлези;

Pasireotide LAR е циклохексапептид, инжекционен соматостатинов аналог с по-голям афинитет към соматостатин тип 5 рецепторите;

През последните десетилетия се увеличи интересът към редките заболявания като основен акцент се поставя върху анализирането на социалната и финансовата им тежест върху здравноосигурителните системи;

Реимбурсирането на лекарства сираци поставя редица въпроси и предизвикателства пред здравните власти и платците на здравни услуги в контекста на нарастващите разходи за лекарства и в условията на ограничени финансови ресурси.

II. Цел

- ✓ Да се извърши **клинична и икономическа оценка на pasireotide**, прилаган при пациенти с болест на Кушинг и акромегалия **от гледна точка на българската здравноосигурителна система.**

III. Методи

- ✓ Извършен е **литературен преглед** на публикувани проучвания в PubMed и Scopus по ключови думи: pasireotide, efficacy, safety, acromegaly, Cushing disease;
- ✓ Проведен е **ретроспективен анализ на разходите** от гледна точка на НЗОК;
- ✓ Приложен е **методът на макроустойчивостта** за оценка на разходите, заплатени от НЗОК за лечение с pasireotide за пациенти с акромегалия и болест на Кушинг за периода **2016-2018**;
- ✓ **Разходите са сравнени и анализирани**, използвайки statistical software MedCalc и са **екстраполирани за следващите 3 години** чрез линейна функция;
- ✓ Приложен е **Mann-Whitney test** за **независими извадки** за тестване на статистически значими различия.

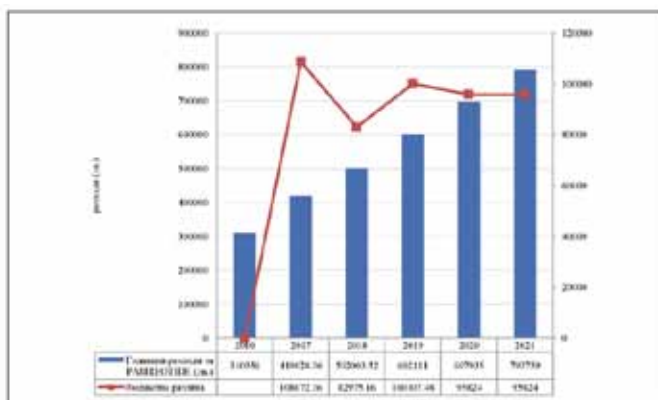
IV. Резултати

КЛИНИЧНА ОЦЕНКА

- ✓ Идентифицирани са 14 проучвания, които доказват ефикасността и безопасността на pasireotide за посочените пациенти;
- ✓ Въз основа на доказателствата за ефикасност и безопасност, ръководствата на Европейското ендокринологично дружество посочват pasireotide като втора линия терапия за болестта на Кушинг и акромегалия.

ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

- ✓ Годишните разходи за лечение с pasireotide са статистически значимо по-високи за всяка следваща година спрямо предишната: 310 356 лв. през 2016 г., 419 028.36 лв. през 2017 г. и 502 003.52 лв. през 2018г.;
- ✓ Делът на разходите за pasireotide от общите лекарствени разходи, изплатени от НЗОК за амбулаторни грижи за 3-годишния период е между 0,04 и 0,07%;
- ✓ Предвид стартиране на реимбурсирането на pasireotide 40mg за пациенти с акромегалия от 11.2017 г. се очаква нарастване на разходите за лекарствени продукти с INN pasireotide в следващите години (фигура 1).



Фигура 1 Очаквани разходи за pasireotide в периода 2019-2021г.

V. Изводи

- ✓ Pasireotide подобрява значително клиничните параметри, но прилагането му е свързано с **по-висок риск от хипергликемия**, което изисква стриктно проследяване;
- ✓ **Разходите**, свързани с приложението на pasireotide показват **нарастваща тенденция** за следващия тригодишен период;
- ✓ Вероятно увеличението на годишните разходи е поради значимия брой пациенти, които не са постигнали ремисия на заболяването на фона на соматостатинови аналози от първо поколение или като алтернатива на комбинираната терапия със сандостатин лар и пегвисомант;
- ✓ Това подчертава **значението на pasireotide като лекарство от втора линия за двете групи пациенти**;
- ✓ Причините за увеличаването на пациентите на лечение с pasireotide трябва да бъдат допълнително проучени;
- ✓ Необходими са последващи проучвания, за да се демонстрират реална ефективност и рентабилност на pasireotide за българската здравна система.



КОМПЛЕКСЕН ПАТОГЕНЕТИЧЕН ЕТАПЕН ФИЗИКАЛЕН ПОДХОД ПРИ СИНДРОМ НА БОЛЕЗНЕН ПИКОЧЕН МЕХУР / ИНТЕРСТИЦИАЛЕН ЦИСТИТ (СЛУЧАЙ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА)

Х. Миланова, дм, Г. Георгиев, дмн
Катедра „Физиkalна и рехабилитационна медицина”,
ВМА - София

Синдромът на болезнен пикочен мехур (СБПМ) или интерстициалният цистит (ИЦ) е полиетиологично, полисимптоматично и индивидуално по протичане и характер заболяване.

Води до рязко намаляване качеството на живот на пациентите.

Синдромът на болезнен пикочен мехур / интерстициален цистит е хронично заболяване, което обединява състояния с различна причина и сходно нетипично проявление:

- ✓ болка в пикочния мехур и/или над симфизата
- ✓ болка и/или парене при уриниране
- ✓ никтурия
- ✓ полактурия
- ✓ фалшиви позиви за уриниране и
- ✓ стерилни урокултури.



Етиология и епидемиология

Етиологията на СБПМ / ИЦ е неясна. Предложени са няколко патофизиологични механизма, включващи:

- ✓ уретелна дисфункция
- ✓ активиране на мастоцитите
- ✓ невронално възпаление
- ✓ имунологични механизми

• Водят до нарушения на кръвообращението в стената на пикочния мехур

• Смърт на мускулни и епителни структури и тяхното заместване с фиброза тъкан

Ишемично увреждане на тъканите

Хронично възпаление

• Увреждане на гликозаминогликановия слой

• Епителните клетки са изложени на токсичните компоненти на уриката, които изострят деструктивния процес в лигавицата

СБПМ / ИЦ

Поради множеството дефиниции и използвани диагностични критерии, честотата на ИЦ / СБПМ варира значително по света. В Европа, описваната честота е 8-16/100.000 жени, но при използването на въпросници тя е по-честа до 450/100.000.

Терапевтични методи

Проучената литература показва, че не съществува консенсус относно лечението на СБПМ, което до този момент остава емпирично. Терапевтичният план включва: поддържаща терапия и специфични терапевтични методики, с цел повлияването на патофизиологичните механизми. В повечето гайдлайни се предлагат:

- ✓ самоуправление на синдрома от страна на пациентите чрез обучение и диет
- ✓ управление на стреса
- ✓ нефармакологични стратегии като физиотерапия
- ✓ психологическа помощ за справяне с депресията
- ✓ когнитивна поведенческа терапия
- ✓ ендоскопски интервенции
- ✓ интравезикално ботулинов А токсин или невростимулация
- ✓ перорален циклоспорин А
- ✓ оперативно лечение, с или без цистектомия

Проучванията за влиянието на физиотерапевтични фактори при СБПМ не са достатъчно представени. Най-често използваните физикални фактори са:

- ✓ транскутанната електронерна стимулация (ТЕНС) и интерферентен средночестотен ток за повлияване на болката и мускулния спазъм;
- ✓ ултразвукова терапия за намаляване на спазъма, възпалението и увеличаване на локалния кръвоток
- ✓ лазерно лечение може да се използва с цел аналгетичен ефект и повишаване на локалното кръвообращение чрез намаляване на мускулния спазъм

Клиничен случай

Касае се за пациентка Д. А. на 34 г. с оплаквания от две години от болка в лумбална област и в областта на пикочния мехур, придружена от полики- и дизурия. В началото симптомите са по-леки и интермитентни, като се задълбочават с времето. Появяват се императивни позиви за уриниране и никтурия. Пациентката съобщава за краткотрайни епизоди на ремисия и периоди на обостряне с болка при пълен пикочен мехур нощем, парене и болка при уриниране, макроскопска хематурия и хронични тазови болки с намалена работоспособност и социална активност, водещи до понижено качество на живот.

Пациентката постъпи при нас за лечение на 25. 10. 2018 г. по повод изразена дизурия, с почти перманентна болка над симфизата, чести позиви за уриниране с нарушен сън, тревожност, напрегнатост и раздразнителност т.е. с картина на агитирана депресия, което сериозно понижава качеството на живот. При микробиологично изследване няма данни за бактериална уроинфекция.

Физиорехабилитационно поведение

Целта на физиорехабилитационното лечение е облекчаване на симптомите, избягване на усложнения и подобряване качеството на живот.

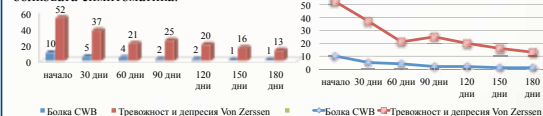
- ✓ Проведохме 10-дневен курс електролечение с ТЕНС с добър, но краткотраен ефект. Месец след проведеното лечение пациентката постъпи с описаните по-горе проблеми и със същата интензивност на оплакванията.

След клинично обсъждане приложихме Насоките на Европейската Асоциация по Урология (EAU) относно хроничната болка в таза с използване на холистичен подход. Терапевтичният план на лечение включваше:

- ✓ Психологична подкрепа на болната
- ✓ С оглед редуциране на невротичната симптоматика включихме 10-дневен курс рефлексотерапия с оглед нормализиране на нощния сън, постигане на максимален аналгетичен и миорелаксиращ ефект, както и цялостно седирание на нервната система. За целта използвахме общи, сегментни и локални активни точки. След седмата процедура нощният сън се нормализира, болката значително намалена, болната стана видимо по-спокойна, а дизуричните оплаквания се редуцираха до 2-3 на нощ.
- ✓ Като изхождахме от патогенезата на заболяването и мощния противвъзпалителен ефект на лазерното лечение (ЛЛ) след седмата процедура рефлексотерапия включихме двуфотонен синхронизиран лазер по съчетана методика със следните параметри: I диод - дължина на вълната (λ) 905 nm в импулсен режим и импулсна мощност 75 W с оглед засилване на аналгетичния ефект; II диод - дължина на вълната (λ) 808 nm в постоянен режим и изходна мощност 100 mW с оглед постигане на противовъзпалителен ефект. С обща експозиция 10 min и доза 16 J/cm². Първите седем процедури провеждахме ежедневно по контактна методика в две полета в областта над симфизата. Следващите 10 процедури извършвахме през ден по дистантна методика в 4 зони (две над симфизата и две в лумо-сакралния сегмент на гръбначния стълб). След това процедурите се извършваха в продължение на един месец веднъж седмично по същата методика. Синхронизирането на импулсното и постоянно лазерно лечение водят до качествено нов ефект на лазерното въздействие.

Резултати

Оценката на болката се извършваше по числена скала за болка (CBW) от 1 до 10, а оценката за тревожност и депресия по Самооценъчна скала за депресия и тревожност на Von Zerssen (1 – 65 т.). Болната е проследена по тези показатели в продължение на 6 месеца. Установихме по-бързо и ефективно повлияване на болковата симптоматика.



Заклучение

- ✓ Лечението при СБПМ / ИЦ е насочено към облекчаване на симптомите и дискомфорта на пациентите и изисква интердисциплинарен подход. Препоръчва се мултимодална терапия (включително поведенческа, физикална, емоционална и психологична), като е необходимо да се следва поетапен подход. Все още липсват достатъчно доказателства за диагностичното и терапевтично поведение при СБПМ.
- ✓ На база описания клиничен случай може да се направи извод, че физикалната терапия при призиране на използваните средства е ефективно патогенетично лечение за контрол на симптомите при СБПМ / ИЦ.
- ✓ Физикалните процедури са безопасни и с добър дългосрочен резултат.
- ✓ Необходими са допълнителни проучвания за уточняване критериите за подбор на пациентите, ефикасността на физиотерапевтичните средства и удовлетвореността на пациентите.

Референции

1. Георгиев Г. Морфологични основи на лазерната терапия. София, 2018, "Elestra", С. 410 ISBN 978-619-7292-05-3
2. American Urological Association –AUA – <https://www.auanet.org/>
3. Curtis Nickel J. Interstitial Cystitis: Characterization and Management of an Enigmatic Urologic Syndrome. Rev. Urol., 2002 Summer; 4(3): 112–121.
4. European Association of Urology – EAU – <https://www.euro-urology.org/>
5. Maide S., Palmisani S., Al-Kaisy et al. Guideline of guidelines. Bladder pain syndrome. BJU Int. 2018 Nov;122(5):729-743. doi: 10.1111/bju.14399. Epub 2018 Jun 13.
6. Malloy TR, and Shanberg AM (1994): Laser therapy for interstitial cystitis. Urol. Clin. North. Am., 21:141-414.
7. Sant GR (2002): Etiology, Pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. Rev. Urol. 4; 59-15
8. Sasaki K., Ohshiro T., Takafumi Ohshiro T. et al. LLLT for interstitial cystitis using 830 nm GaAlAs diode LASER. Laser Therapy, 2007, Jan., pp. 219-223.
9. Sharma N., Rekha K., Jayashree K. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic pelvic pain. J. Midlife Health., 2017, Jan.-Mar. 8(1): 36-39.



Hidradenitis Suppurativa и свързани синдроми - редки и недиагностицирани заболявания в България?



Р. Лавчева¹, Р. Делийска¹, Е. Христатијева¹

¹Секция по Дерматовенерология, Тракийски университет, Медицински факултет, Стара Загора;
Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ Проф. д-р Стоян Киркович, Стара Загора

ВЪВЕДЕНИЕ

Фамилна форма на Hidradenitis Suppurativa (HS) и синдромния фенотип (PAPASH, PASH, PASS) са включени в Европейската референтна мрежа за редки и недиагностицирани кожни заболявания, в групата „ALLOCATE SKIN“. Правилната диагноза често се поставя след многогодишно страдание и неадекватна терапия на пациентите. Генетичната причина е около 5% от случаите с HS - хетерозиготни мутации в 1p21.1-q25.3 субединицата на ензима гама-секретаза. Тези пациенти са с потезък фенотип и са резистентни на терапия, с възможна трансформация в кожен спиноцелуларен карцином. Синдромният фенотип протича в асоциация с други автоинфламаторни заболявания. Рядко наблюдавани са и пациенти със **фоликуларно-оклузивен синдром**. От 7 години в Университетската клиника по кожни и венерически болести в Стара Загора е ситуиран център за диагностика и лечение на тези заболявания.

ЦЕЛИ

- да се анализират честотата, демографските данни и тежестта на фамилната форма при амбулаторно преминали и/или хоспитализирани пациенти с HS в експерния център в ККВБ, гр. Стара Загора
- да се определи честотата и тежестта на синдромния фенотип и фоликуларно-оклузивния синдром, стадия на заболяването и времето на поставяне на диагнозата

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Период на проучването: 6 години

Пациентска група: 250 пациенти с диагноза с HS, на възраст между 11 и 71 години

Анамнеза: оценка на данните за фамилност на заболяването, отразяване на демографски данни и рискови фактори.

Дерматологичен статус: оценка на тежестта на HS по скалата на Hurley

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

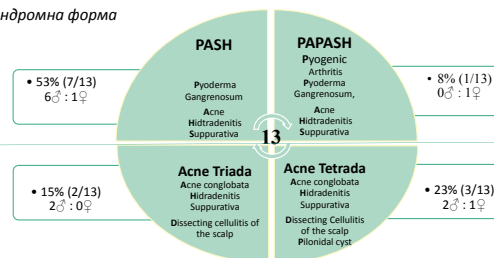
Фамилна форма:

- Честота: 5,6 % – 14/250 съобщават за наследственост
- Демографски данни:
 - пол – 57 % (8/14) мъже : 43 % (6/14) жени;
 - възраст – 26–45 г.;
 - рискови фактори – пушачи: 71 % (10/14);
- Тежест на заболяването:
 - Hurley I – 36 % (5/14)
 - Hurley II – 50 % (7/14)
 - Hurley III – 14 % (2/14)
- ИТМ >25 (наднормено тегло и затлъстяване) – 71 % (10/14);

Синдромна форма и фоликуларно-оклузивен синдром:

- Честота: 5,2 % - 13/250
- Тежест на заболяването: всички пациенти са с тежка форма Hurley III.
- Правилната диагноза е поставена след средно 7.2 ± 8.7 години

Синдромна форма



Фоликуларно-оклузивен синдром

КЛИНИЧНА ИЗЯВА НА HS



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Нашите данни съвпадат с литературните за фамилната форма и синдромния фенотип на заболяването като редки заболявания.
- Забавената диагноза и неправилното лечение водят да тежки усложнени форми
- Синдромният фенотип на заболяването потвърждава системния характер на това заболяване
- Отказът на българските институции да включат HS в списъка на редките заболявания и да разрешат Експертни центрове за редки кожни заболявания ограничават възможностите на пациентите и ги лишава от достъп до лечение.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- Sabine Fimmel, Christos C. Zouboulis. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa) Dermato-Endocrinology 2:1, 9-16; January/February/March 2010;
- Ab-Weng JA, Langtry S, Velangi S, Evans CD, Douglas WS et al. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol 2005; 30:669-71
- Fitzsimmons, J. S., Fitzsimmons, E. M., Gilbert, G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favour of single gene transmission. J. Med. Genet. 21: 281-285, 1984
- Fitzsimmons, J. S., Gilbert, P. R., Fitzsimmons, E. M. Evidence of genetic factors in hidradenitis suppurativa. Brit. J. Derm. 113: 1-8, 1985
- Wang, B., Yang, W., Wen, W., Sun, J., Su, B., Liu, B., Ma, D., Lu, D., Wen, Y., Qu, T., Chen, M., Shen, Y., Zhang, X. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. Science 330: 1065 only, 2010

Нов вариант в *DDX3X* гена при пациент с понтоцеребеларна хипоплазия и забавяне в развитието

Зорница Павлова^{1,2,3}, Тихомир Тодоров^{1,2}, Славена Атемин^{1,2,3}, Алеш Мавер⁴, Борут Петерлин⁴, Петя Димова⁵, Ваньо Митев³, Албена Тодорова^{1,2,3}

1 Самостоятелна медико-диагностична лаборатория Геномен Център България, София

2 Генетична медико-диагностична лаборатория Геника, София

3 Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

4 Център по Менделова Геномика, Любляна, Словения

5 Катедра по неврохирургия, Университетска болница „Св. Иван Рилски“, София

ГЕНИКА
ГЕНЕТИЧНА И МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ



Геномен Център
България

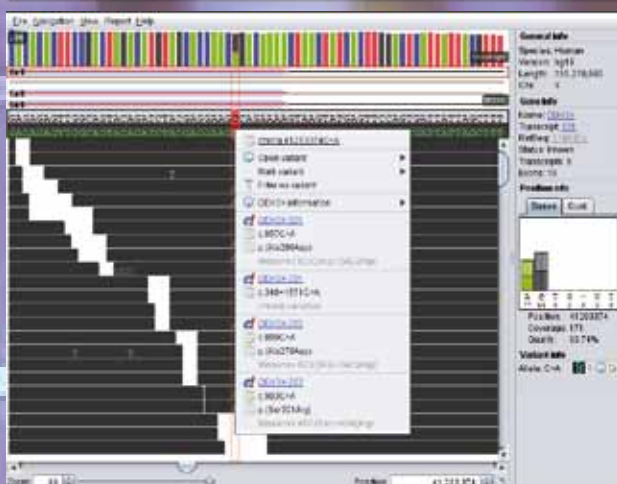
Пациент на година и половина от женски пол с понтоцеребеларна хипоплазия и забавяне в развитието беше насочен за провеждане генетичен анализ за изясняване на клиничната диагноза.

Методи:

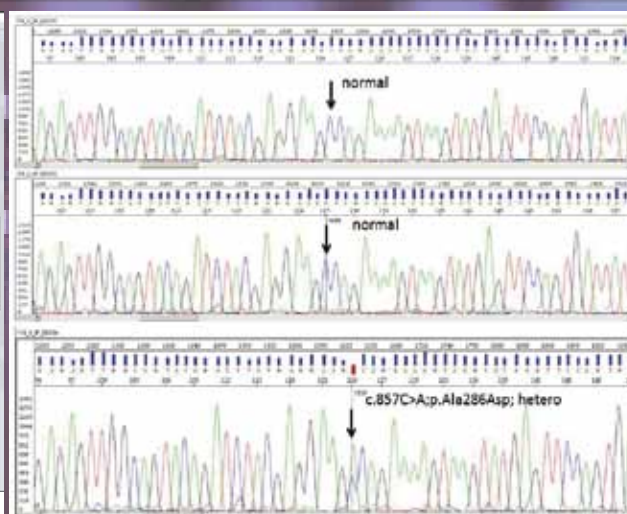
- Анализ на копийни варианти в генома – Array CGH
- Цялостно екзомно секвениране - WES
- Sanger секвениране за сегрегационен анализ

Резултати:

- Резултатът от Array CGH анализа не показва изменения.
- При анализ на гени, свързани с клиничната симптоматика след цялостното екзомно секвениране беше открит хетерозиготен вариант **c.857C>A (NM_001356.3), p.Ala286Asp в *DDX3X* гена** (Фиг.1). Този вариант не е публикуван в dbSNP v.138 и gnomAD. Според резултатите от софтуерни предиктори за определяне на патогенността, този вариант беше определен като **вариант с неясно значение**.
- Сегрегационният анализ в семейството показва, че намереният вариант е **нововъзникнал (Фиг. 2)**.



Фигура 1: Секвенционен профил на *de novo* хетерозиготен генетичен вариант c.857C>A, p.Ala286Asp в *DDX3X* гена.

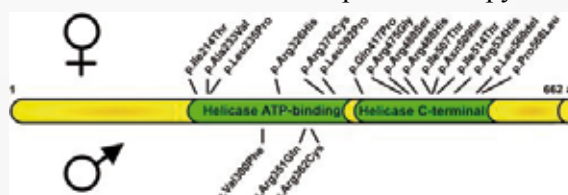


Фигура 2. Електрофореграма от проведения сегрегационен анализ.

Изводи

Въпреки, че наличните познания не са достатъчни за да се определи дали вариантът c.857C>A в *DDX3X* гена е патогенен или рядък непатогенен полиморфизъм, съществуват редица други публикувани патогенни хетерозиготни и в по-малка степен хемизиготни варианти в *DDX3X* гена, които представляват доказана причина за X-свързан интелектуален дефицит тип 102 (OMIM:300958) (Фигура 3). Бъдещото натрупване на нови данни за този генетичен вариант ще помогнат за изясняването на генетичната обосновка на заболяването при този и други пациенти с неизяснено забавяне в развитието.

Фигура 3. Карта на откриваните аминокиселинни замени в *DDX3X* гена.
Blok et al. 2015



ОСОБЕНОСТИ НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ С ЛЕКАРСТВА-СИРАЦИ

Красимира Зайкова¹, Десислава Желязкова¹, Асена Стоименова², Нигяр Джафер², Антония Янакиева², Румен Стефанов³

¹Факултет по медицина, Медицински университет - Варна
² Факултет по обществено здраве, Медицински университет - София
³ Факултет по обществено здраве, Медицински университет - Пловдив

Въведение

Разработването на лекарства-сираци е изправено пред редица предизвикателства, като малък брой и хетерогенност на пациентите, голяма териториална (географска) разпръснатост, диагностични трудности в идентифициране на случаите и други (1,2). Като едно от най-големите предизвикателства при провеждането на клинични изпитвания с лекарства-сираци се определя осигуряването на достатъчен брой участници (3,4). Като следствие от това, често клиничните изпитвания с лекарства-сираци се отличават от тези с други лекарствени продукти и изискват разработването на ефективни епидемиологични дизайни, които да позволят събирането на максимално пълна и достоверна информация от наличните пациенти при съществуващите ограничения.

Цел

Цел на настоящата публикация е да направи преглед на особеностите на клиничните изпитвания с лекарства-сираци в сравнение с клиничните изпитвания с други лекарствени продукти и да очертае основните разлики между двата вида изпитвания.

Материали и методи

Извършен е критичен обзор на публикации в научни списания с открит достъп, касаещи особеностите на клиничните изпитвания с лекарства-сираци в сравнение с другите лекарствени продукти, за период 2005-2018 г. Подбрани са публикации, които анализират данни от публични регистри с клинични изпитвания за периоди по-големи от 5 години (EU Clinical Trials Register и ClinicalTrials.gov) и сравняват характеристиките на клиничните проучвания с лекарства-сираци и други лекарства. Изпитванията са сравнени по няколко основни показателя адаптирани от публикацията на Hilgers и кол. (5): регулаторни характеристики (продължителност, включване на участниците и наличие на клаузи за постмаркетинговия период) и дизайн на проучването (рандомизация, заслепяване, компаратори, крайни точки).

Резултати

От прегледаните публикации бяха намерени 3, които отговарят на заложените критерии и обобщават резултатите от сравнението на 2833 клинични изпитвания в областта на редките заболявания с 21 446 клинични изпитвания с други заболявания и лекарства.

Публикацията на Bell и кол. (6) обобщава резултатите от сравнението на 2759 клинични изпитвания с редки болести, разрешени в САЩ през периода 2006-2012 г. Изследователите установяват, че клиничните изпитвания с редки болести са по-продължителни и включват по-малко участници от предвиденото (Таблица 1), значително по-рядко са рандомизирани, по-голямата част от тях не са заслепени (78.7% и 52.2%, съответно), като най-честият модел на интервенция е разпределяне на участниците в една група за разлика от клиничните изпитвания с други заболявания (63% и 29.6%, съответно) – Таблица 2.

Публикацията на Kesselheim и кол. (7) обобщава 38 основни клинични изпитвания, от които 23 Ки за 15 лекарства-сираци и 15 Ки за 12 други лекарствени продукта. Времето за регулаторно одобрение (от подаването на заявлението със съответните документи до издаването на разрешението на регулаторния орган) е почти същото – 6.2 месеца и 6.1 месеца, съответно, а получаването на статут на лекарство-сирак е за 2.4 г. (IQR, 1.2-2.7 г.). Авторският колектив установява, че основните изпитвания с лекарства-сираци значително по-често са нерандомизирани - (30% и 80%, съответно; $p=0.007$). Адекватното заслепяване е много по-рядко при клиничните изпитвания с лекарства-сираци – 4% и 33%, съответно за двойно заслепяване. Разпределянето на крайните точки също се различава между двата типа изпитвания ($p=0.04$).

За повечето основни изпитвания с лекарства-сираци, първичната крайна точка е отговорът към заболяването (disease response) (17/23 [68%]), докато при клиничните изпитвания с другите лекарства най-често се отчита прогресията на заболяването (6/15 [40%]) – Таблица 2.

Logviss K. и кол. (8) правят преглед на 51 клинични изпитвания в областта на редките болести, като 28 от тях (54.9%) са с лекарства-сираци. 33 клинични изпитвания (64.7%) са фаза III (включително две изпитвания фаза II/III), 14 (27.5%) са фаза II, и 4 (7.8%) са фаза IV. Изследователите не установяват статистически значима разлика в употребата на общата преживяемост като крайна точка в клиничните изпитвания с редки и не-редки болести (9.8% и 13.7%, респективно) – Таблица 2. Те също потвърждават, че клиничните изпитвания с лекарства-сираци по-рядко са рандомизирани (62.7% и 83.3%, съответно) и по-рядко са двойно заслепени (45.1% и 63.7%, съответно). Активни компаратори се използват по-рядко в клиничните изпитвания на терапията на редки болести (36.4% и 58.8%, респективно от контролираните изпитвания).

Значително по-малко пациенти успяват да се включат в клиничните изпитвания с лекарства-сираци (средно 18.3 и 40.2 участници в Латвия, респективно), в Европейското икономическо пространство (средно 181.0 и 626.9 участника), и за цялото клинично изпитване - средно 335.8 и 1406.3 участника. Авторите не намират статистически значима разлика между продължителността на двата типа изпитвания (средно 38.3 и 36.4 месеца, съответно).

Таблица 1. Регулаторни характеристики*

Обхват на изследването	Показател	КИ с редки болести/лекарства-сираци	КИ с други болести/лекарства
2759 Ки с редки болести, разрешени в САЩ 2006-2012 г. (6)	Продължителност на Ки	3.2 г [IQR 2.0-4.9]	2.3 г [1.3, 3.8]
	Включване на участници	70.1% (29/41)	81.6% (62/76)
Онкологични лекарства, разрешени за употреба в САЩ в периода 2004-2010 г. (7)	Продължителност на клиничното тестване	5.1 г. (IQR) 4.5-7.0 г.)	6.9 г. (IQR) 5.5-8.0 г.]
	Наличието на клаузи за постмаркетинг	да	да
КИ с редки болести в Латвия в периода 2004-2016 г. (8)	Продължителност на Ки	38.3 м. 95% Ки -10.9–7.1; $p = 0.652$.	36.4 м. 95% Ки -10.9–7.1; $p = 0.652$.
	Включване на участници (в Латвия)	18.3 участника	40.2 участника

*Всички стойности в таблицата са медяни.

Таблица 2. Дизайн

Обхват на изследването	Показател	КИ с редки болести/лекарства-сираци	КИ с други болести/лекарства
2759 Ки с редки болести, разрешени в САЩ 2006-2012 г. (6)	Рандомизация	35.5%	71.6%
	Заслепяване	18% двойно заслепяване	35.1% двойно заслепяване
Онкологични лекарства, разрешени за употреба в САЩ в периода 2004-2010 г. (7)	Компаратор		
	Активен	22.2%	42.8%
	Плацебо	16.6%	26.6%
	Без интервенция	3.5%	10.8%
	Модел на интервенция		
	Single Group Assignment	63%	29.6%
	Parallel Assignment	31.2%	60.1%
Crossover Assignment	5.2%	8.4%	
Factorial Assignment	0%	2%	
Рандомизация	30%	80%	
Заслепяване	Само едно от 23 Ки е двойно заслепено (4%).	5 от 15 Ки (33%) са двойно заслепени.	
КИ с редки болести в Латвия в периода 2004-2016 г. (8)	Компаратор		
	Активен	4(17%)	7(47%)
	Поддържаща грижа	2(9%)	1(7%)
	Плацебо	1(4%)	4(27%)
Без компаратор	16(70%)	3(20%)	
Крайни точки			
Отговорът към заболяването (17/23 [68%]).		Прогресия на заболяването 6/15 [40%].	
Рандомизация	62.7%; $p = 0.008$.	83.3%; $p = 0.008$.	
Заслепяване (двойно-слепи)	45.1%; $p = 0.035$.	63.7%; $p = 0.035$.	
Компаратор (активен)	36.4% от контролираните изпитвания, Fisher's exact test $p = 0.052$	58.8% от контролираните изпитвания, Fisher's exact test $p = 0.052$	
Крайни точки	Обща преживяемост - 9.8%; $p = 0.608$.	Обща преживяемост - 13.7%; $p = 0.608$.	

Прегледаните анализи на клиничните изпитвания с лекарства-сираци показват, че те имат редица особености в сравнение с клиничните изпитвания с други лекарства, най-вече по отношение на дизайна и модела на интервенция, като публикацията на Kesselheim (7) отчита и разлики в данните за безопасност. Изпитванията с лекарства-сираци често налагат приложението на алтернативен дизайн, включват по-малко участници и по-рядко използват рандомизация, заслепяване и активни компаратори. Данните от публичните регистри не съдържат информация относно статистическите методи, екстраполацията и особености ангажирането на участниците, но Hilgers и кол. съобщават за значителни разлики и в това отношение, включително препоръчат при провеждането на такива изпитвания и консултации с участници, които имат предшествени опит, както и включването на проучвания за предпочитанията на пациентите в по-ранна фаза на клиничната програма (5).

Дискусия

Разрешаването за употреба на лекарствата се основава на резултати за тяхната ефикасност и безопасност, получени от проведените двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, фаза III, които се считат за златен стандарт в лекарствената регулация. За лекарствата-сираци обаче, често прилагането на този стандарт е трудно. Така например регулаторното одобрение на лекарствата за лечение на онкологични заболявания в САЩ е подкрепено в 45% от заявенията за разрешаване за употреба на лекарства-сираци срещу 73% за други лекарства (9). Някои лекарства-сираци са одобрени от ЕМА на базата на неконтролирани клинични изпитвания фаза II, анализ на библиографски данни или ретроспективни проучвания (10).

Прегледът ни показа, че интервенционалните клинични изпитвания с лекарства-сираци се различават от тези с другите лекарствени продукти, със значими разлики по отношение на дизайна, набирането и включването на участниците, заслепяването и рандомизацията. По-ограничени са сравнителните данни, касаещи статистическите методи и проучванията на предпочитанията на пациентите.

Литература

- Makhs ED, O'Donovan M, Cox G, Nguyen M, Goodhead C, Tandon PK, et al. Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:16 doi: 10.1186/s13023-014-0195-4.
- Schoppa A, Hentler J, Daino E, Aperto A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet.* 2008; 371, 2039-41.
- Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet.* 2008;371:2001-6. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60979-4.
- Griggs RC, Bhatnagar M, Dunlake M, Gogal-Srivastava R, Kaye E, Kirschner J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2005;86(1):9-14. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.10.003.
- Hilgers RD, König F, Mollenberghs G, Seem S. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat.* (2016) 1(3): 53-60.
- Beck SA. Tackling Orphan: A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 26;9:170. doi: 10.1186/s13023-014-0170-0. PMID: 25427578. PMCID: PMC4255432.
- Kesselheim AS, Meyers JA, Avorn J. Characteristics of Clinical Trials to Support Approval of Orphan vs Nonorphan Drugs for Cancer. *JAMA.* 2011;305(22):2320-2328. doi:10.1001/jama.2011.769.
- Logviss K, Krievins D, Pivris S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One.* 2018 Apr 3;13(4):e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494.
- Richley EA, Lyons EA, Nebeker JR, Shankaran V, McCoy JM, Luu TH, et al. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1498-505. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1961.
- Joppi R, Bertelle V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):494-502. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03369.x.



Мутационен спектър на гена *ABCA4* при пациенти с наследствени дегенерации на ретината

К. Каменарова^{1,2#}, А. Оскар³, С. Чернинкова⁴, К. Михова^{1,2}, Ф. Шакола^{1,2},
И. Димова², В. Митев¹, И. Търнев⁴ и Р. Кънева^{1,2}

¹Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет, София, България

²Лаборатория по геномна диагностика, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет, София, България

³Клиника по очни болести, Университетска болница Александровска, Медицински университет, София, България

⁴Клиника по нервни болести, Университетска болница Александровска, Медицински университет, София, България

#Контакт: kkaменarova@mmbcbg.org

ЦЕЛ

Наследствените дегенерации на ретината (НДР) са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, които се характеризират с прогресивна дистрофия на ретината и приблизителна честота 1:3000. Мутации в специфичния за фоторецепторите ген *ABCA4* са най-честата причина свързана с възрастта макулна дегенерация (AMD, 1:2000), болест на Stargardt (*STGD1*, 1:8000-10000), пигментна дегенерация на ретината с ранно начало (RP, 1:3500) и дистрофия на конусчетата /конусчетата и пръчиците (*CD/CRD*, 1:30000-40000). До момента са известни над 900 различни мутации в *ABCA4*, в т.ч. мисенс, засягащи сплайсинга, нонсенс, променящи рамката на четене, интронни.

За да проучим важноста на гена *ABCA4* за патогенезата на НДР, подбрахме група от 20 пациенти - с AMD, със *STGD1*, с RP и с CD.

Таблица 1. Мутации в гените *ABCA4*, *USH2A* и *RPE65*, установени при подбраната група пациенти с НДР

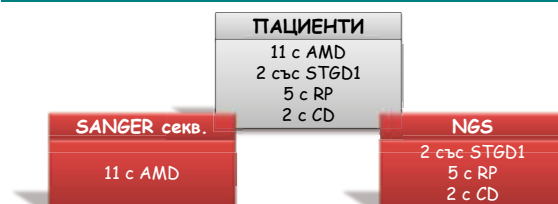
Родословие (индекс)	Клинична диагноза	Алел 1 Цитат	Алел 2 Цитат	Сегрегация
<i>ABCA4</i>				
AMD05 (I-1)	adAMD	c.5714+5G>A (p.?) [1]	-	-
AMD10 (I-1)	adAMD	c.6867C>A (p.Ser2255Ile) [2]	-	-
RP5 (II-2)	arSTGD1	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	Да
RP17 (II-1)	arRP	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	Да
RP21 (II-1)	arCD	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	Да
RP39 (II-1)	arSTGD1	c.5714+5G>A (p.?) [1]	c.4316G>A (p.Gly1439Asp) [4]	-
RP40 (II-1)	arCD	c.5917delG (p.Val1973Terfs) [3]	c.5882G>A (p.Gly1961Glu) [5]	-
<i>USH2A</i>				
RP41 (I-1)	arRP	c.14219C>A (p.Ala4740Asp) [6]	Делция Ex10-11 Това изследване	Да
<i>RPE65</i>				
RP6 (II-1)	arRP	c.1338+1G>A (p.?) [7]	c.272G>A (p.Arg916In) [8]	Да

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПРИ 45% (9/20) ОТ ПАЦИЕНТИТЕ
ГЕНЕТИЧНАТА ДИАГНОЗА БЕШЕ
ИЗЯСНЕНА

- Мутацията c.5917delG (p.Val1973Terfs) е най-честият сред всички *ABCA4* патогенни варианти, установени в подбраната група пациенти (7/14, 50%).
- Дълбоки интронни варианти в регулаторни области на *ABCA4* или мутации в друг ген са вероятна причина за ретинопатията при останалите пациенти.
- Нашите резултати потвърждават хипотезата, че мутациите в *ABCA4* може би са най-честата причина за НДР при човека.
- За първи път е открита делция на екзони 10 и 11 в гена *USH2A*, водеща до arRP.

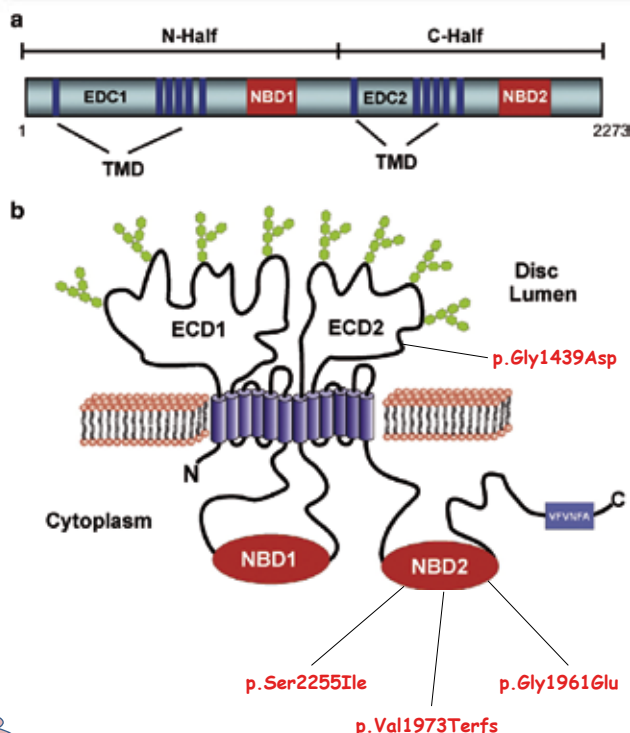
МЕТОДИ



РЕЗУЛТАТИ

При 7 пациенти (35%) с AMD (2), *STGD1* (2), RP (1) и CD (2) бяха открити 5 мутации в *ABCA4* (Табл. 1, Фиг. 1).

При двама пациенти с RP бяха намерени мутации в гените *RPE65* и *USH2A* (Табл. 1).



Фигура 1. Структурни характеристики на *ABCA4* транспортера. а. Линейна диаграма, показваща пълната структура на транспортера, организирана в две тандемни половини. Всяка половина се състои от шест мембрани сегменти, които заедно формират трансмембранный домен (TMD). Голям ексцитоплазмен домен (ECD) разделя първия мембранный сегмент от останалите пет мембранный фрагменти във всяка половина. Нуклеотид-свързващият домен (NBD) е разположен след мембранните сегменти. б. Топологичен модел, показващ организацията на *ABCA4* в мембраната. Всеки ECD съдържа многобройни N-свързващи олигозахаридни вериги (хексагонови), ориентирани към лумена. Близко до С-края е разположен мотив от шест аминокиселини (VFNFA). Показана е позицията на мисенс и нонсенс мутациите, открити при пациентите с НДР в това проучване (Табл. 1).

ЛИТЕРАТУРА

- Cremers et al. Hum Mol Genet. 1998 Mar;7(3):355-62.
- Ducrocq et al. Am J Hum Genet. 2002 Dec;71(6):1480-2.
- Rivero et al. Am J Hum Genet. 2000 Oct;67(4):800-13.
- Lewis et al. Am J Hum Genet. 1999 Feb;64(2):422-34.
- Battu et al. Biomed Res Int. 2015;2015:940864.
- Licastro et al. PLoS One. 2012;7(8):e43799.
- Centre for Mendelian Genomics/University Medical Centre Ljubljana. 2016.
- Thompson et al. 2000 Dec;41(13):4293-9.

БЛАГОДАРНОСТИ

Това проучване е проведено в рамките на проекти, финансирани от ФНИ (Договор № ДУНК01-2/2009) и МУ-София (Проект No39, 2008 г.).



Клиничен случай на комплексно посттравматично стресово разстройство (К-ПТСР)

Д-р Златослав Арабаджиев, дм. Медицински университет – Пловдив, Катедра по психиатрия и медицинска психология.¹

Д-р Анна Тодева, Медицински университет – Пловдив, Катедра по психиатрия и медицинска психология.¹
Росица Маджурова, Софийски университет „Климент Охридски“. Клинична психология.¹

Въпреки че диагнозата комплексно посттравматично стресово разстройство не е в системата на съвременните класификатори за психични разстройства за нейното съществуване психиатрите, психолозите и психотерапевтите имат достатъчно емпирични данни. Докато за развитието на ПТСР е необходимо индивида да се изправи пред лицето на макротравма, то при К-ПТСР малкият индивид е подложен на продължително въздействие на микротравми и в по-редки случаи на поредица от макротравми. Този процес се случва в периода на изграждане на базисно доверие, привързаност и задоволяване на първичните потребности на детето. Блокирането на тези процеси в този период е причина за развитие на специфична личностна патология характеризираща се с трайни когнитивни, афективни и поведенчески модели на функциониране на личността. В настоящата концептуализация на клиничен случай е представена жена на 35 години, чиято динамика на развитието на личностната патология води началото си по типа на хроничен микротравматизъм в периода на развитие и развитието на К-ПТСР.

Ключови думи: микротравма, макротравма, ПТСД, К-ПТСД, привързаност, базисно доверие.



Елемент	Описание
Клинична картина	Касае се за жена, която произлиза от дисфункционално семейство, като в пубертетна възраст многократно е ставала жертва на сексуално насилие от страна на доведения си баща. Майката също е била инцестна. По същото време е ставала свидетел многократно на физическо насилие от страна на бащата към майката. Към момента изпитва сексуално отвращение към сексуален контакт.
Диагностична формулировка	ПКК, биохимия, хормони на щитовидна жлеза и ЯМР на глава - без наличие на отклонения, психотерапевтично интервю.
Преципитиращи фактори	При пациентката се касае за хронична експозиция на множество микро и макротравми, които определят развитието.
Модел: неадаптивен	Ригидност, липса на стратегии за справяне, стереотипен начин на мислене, амбивалентно отношение към значими обекти.
Предиспозиция	Ранна загуба на значим обект, преживяване на отхвърленост, изоставеност, физическо и сексуално насилие. Агресивен стил на поведение, повтарящ се във всички сфери, изискваща, многословна, висока самооценка за външен вид, обидчива.
Поддържащи фактори	Стил на поведение, повтарящ семейния модел. Когнитивни изкривявания, не разпознава собствените и чужди емоции.
Културална идентичност	Български етничен произход. Нарушения в приятелство, доверие, интимност и партньорски взаимоотношения.
Културални обяснения	Амбивалентно отношение към майката и към пастроката. Едновременно ги представя и като добри и като лоши. Детство, протекло с лишения от базови потребности. Емоционално хладна, инцестна, майка.
Културалност спрямо личност	Социалната действителност на пациентката е пряко свързана с оформянето на дисхармонична личност и негативно отношение, както към самата нея, така и по отношение към света.
Терапевтичен модел	Пациентката идва сама на консултация и търси помощ. Декларативно критична към собствената си безпомощност.
Терапевтични цели	Краткосрочни цели – изграждане на свързаност и диференцираност с пациентката, емпатия и подкрепа. Дългосрочни цели – обучение на пациентката да разпознава собствените и чуждите емоции, корекции на дисфункционални базисни вярвания и автоматични мисли, изграждане на концепции за ролеви модел.
Фокус на терапия	Когнитивна, емоционална, поведенческа и социална сфера.
Терапевтична стратегия	Позитивна психотерапия и когнитивно-поведенческа психотерапия, мотивационно интервюване, кризисни интервенции.
Терапевтични интервенции	Пет степенен модел от позитивна психотерапия. Изпълнение на протокол от когнитивно-поведенческа терапия за корекция на базисни вярвания и автоматични мисли.
Терапевтични затруднения	Социо-културална действителност на пациентката, възрастов фактор, ригидност на моделите и променящо се ниво на мотивация.
Културална терапия	Изграждане на нови културални, морални и ценностни модели по отношение на себе си и взаимоотношение със значимите други.
Прогноза	Поради факта, че се касае за комплексно ПТСР, което е довело до трайни личностни модели на възприемане, както на себе си, така и на света и социалната действителност на пациентката, определят относително лошата прогноза за изхода на психотерапевтичния процес. Промяната в социалната среда и модела на взаимоотношение би довело до подобряване в прогнозата.



Синдром на Vidal с ангиоедем и уртикария от професионална експозиция – рядък клиничен случай Светлан Дерменджиев^{1,2}, Петя Илкова²

¹Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

²Отделение по професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология, УМБАЛ Свети Георги ЕАД - Пловдив

Адрес за кореспонденция: svetlan_d@yahoo.com

Въведение

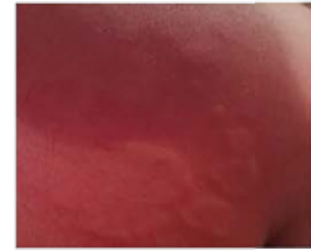
Синдромът на Vidal, който в медицинската литература е известен и като триада на Samter представлява особена форма на бронхиална астма, която се комбинира с аспиринова непоносимост и назална полипоза. Заболяването се характеризира с комплексна патогенеза, съчетаваща специфични генетични, имунни и метаболитни промени. Доказана е тясната връзка между повишените нива на цистеинилови левкотриени, назална полипоза, хиперпластичен синусит и тежка астма. Според публикувани в медицинската литература резултати от проучвания се установява една и съща последователност в развитието на заболяването. Доказаната в редица публикации връзка между нарушения метаболизъм на арахидоновата киселина водещ до повишаване нивата на цистеиниловите левкотриени и асоциацията с назална полипоза, хиперпластичен синусит и тежка астма са ключови за разбиране сложната патогенеза на това заболяване.

Материали и методи

Източникът на информация е официалната документация на пациента. Прегледани и оценени са историята на заболяването и съпътстващи фактори като фамилна обремененост, вредни навици и професионален маршрут. Извършени са клиничен преглед на обективното състояние както и пълен ЛОР статус. Проследени са също така и кръвни и биохимични показатели и имунологични тестове.



Снимка 1. Ангиоедем по меките тъкани на лицето



Снимка 2. Уртикариален обрив по гърба

Описание на случая

Мъж на 44 години, с дългогодишна анамнеза за алергичен ринит, бронхиална астма и носна полипоза и обективизирана непоносимост към аспирин, аналгин и НСПВС. Симптомите са постоянни и влошават качеството му на живот. В годините, се наблюдава обостряне на носната симптоматика и влошаване на астмата след остри вирусни и бактериални инфекции на ГДП, масивна експозиция на прах и иританти. Провежда лечение с ИКС. От около 2 г. е на терапия с комбинация fluticasone/vilanterol, с добавен SABA при пристъп. Преди около 2 години е добавен и Левкотриенов рецепторен антагонист. Провежда периодични терапевтични курсове с Назални Кортикостероиди и комбинация с деконгестанти.

През м. април т.г. получава ангиоедем по меките тъкани на лицето, последван от епизод от остра уртикария (Сн.1,2), като алергичните реакции се отключили след пребиваване на пациента в цеха за производство на хартия за битови нужди.

Анамнеза за инхалируеми агенти в работната среда :

В професионален контакт с биологични фактори от работната среда и неблагоприятен микроклимат. Повишен р-ск от инхалаторна контаминация с инфекциозни агенти при ежедневния контакт с клиенти, въздействие на физикални фактори. Фамилна анамнеза – необременена по отношение на имуно-алергични заболявания. Представена медицинска документация за +/- КАП за медикаменти и +/- резултати от КАП за битови и поленови алергени.

Осъществени диагностични процедури :

Пълен физикален статус: Задоволително общо състояние. Адекватен. Афебрилен. Запушен нос. Набелязана дисфония. Хиперемиран фаринкс и небни дъги. Бледо-розови видими лигавици. ПЛВ – не се палпират.

ДС : Симетрични гръдни половини. Хиперсонорен перкуторен тон. Двустранно изострено везикуларно дишане с удължен експириум. Единични сухи свиркащи хрипове пръснати дифузно в двете белодробни половини.

ССС : Ритмична сърдечна дейност, нормофреквентна. СЧ – 80 уд/мин. Ясни сърдечни тонове. АН : 125/85 mmHg.

Succ.rep. двустр. +/- отр. Корем – мек и неболезнен на палпация. Черен дроб – на ребрена дъга. Слезка - не се опипва. КМС – правилно развита.

Пълен ЛОР статус заключение: Ринопатия. Назална полипоза. Двустранен серозен отит. Препоръчан КАТ на околonoсни кухини и аудиометрия.

Проведени са множество кръвни, биохимични и имунологични тестове вкл. КАТ с панел от алергени /треши, дървета, плевели, микрoкърлежи и др / - Обективизира се сенсibilизация към дървесни /брезови/ полени, плевели /амброзия/ и микрoкърлежи (D. farinae). Резултатите са представени в табл.1 и табл.2

Резултати

На основание данните от професионалния маршрут, субективните оплаквания на пациента, клиничната картина, алергологичния и ЛОР статус, резултатите от осъществените параклинични изследвания, тестове, проби, и представената медицинска документация се прие, че се касае за Персистиращ алергичен ринит, умерено тежък – тежък, с носна полипоза и астма със смесена – от метаболитен, инфекциозен и иритативен тип, вкл.и с професионална етиология, като проявите на ангиоедем и уртикария са резултат от въздействието на фактори на работната среда.

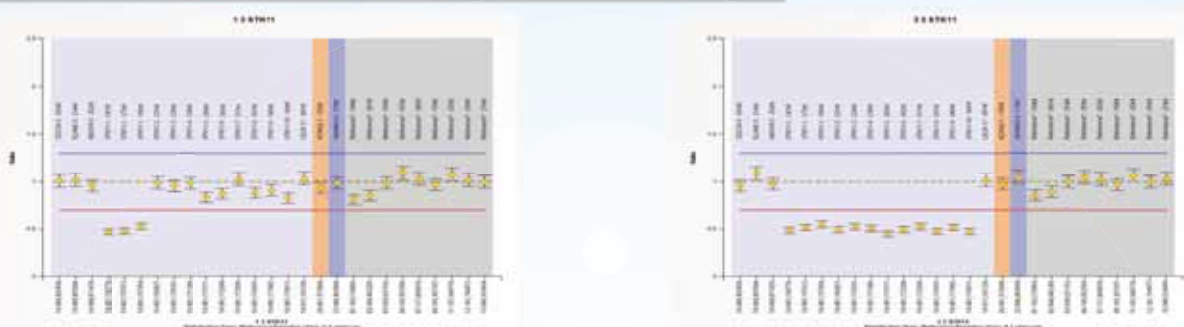
Молекулно- генетичен анализ на Синдром на Peutz-Jeghers в България

Кадийска Т.^{1,2}, Туртуриков И.^{1,2}, Бушнакова Ц.З, Гецов Пл.4, Павлов К.З Ангелова Л.5, Падарева М.З

1. Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника“, София, България
2. СМДЛ „Геномен Център България“, гр. София, България
3. Клиника по Гастроентерология, МБАЛ „Царица Йоанна“, Сливен, България
4. Университетска Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София, България
5. Университетска Болница „Св. Марина“, Варна, България

ВЪВЕДЕНИЕ

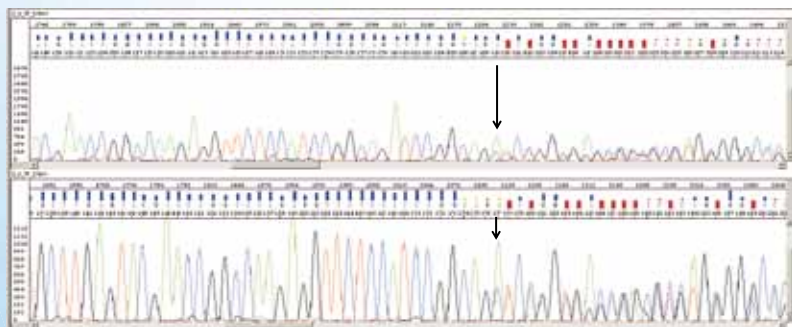
Синдромът на Peutz-Jeghers (PJS, OMIM 175200) е полипозен синдром с автозомно доминантно унаследяване. Клиничните особености включват хамартоматозни полипи, мукокутанна пигментация и повишен риск от малигнизация в или извън гастроинтестиналния тракт. По литературни данни, варианти в гена, кодиращ Серин-Треонин Киназа 11 (*STK11/LKB1*, OMIM 602216) водят до развитие на PJS.



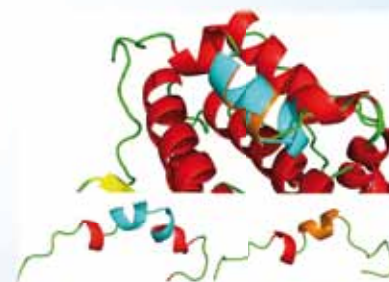
Фигура 1. MLPA анализ, показващ делеция на екзон 1 на гена (вляво) и делеция на пълната нуклеотидна последователност на гена (вдясно)

РЕЗУЛТАТИ

В настоящото проучване проведохме директно секвениране, последвано от MLPA анализ на ДНК от 5 пациента с поставена клинична и хистологична диагноза PJS. При четири от пациентите се доказаха известни патологични изменения в *STK11* гена, докато при един от тях намерихме вариант, който не е описан в световната литература. В двама от пациентите открихме хетерозиготна делеция, засягаща пълната нуклеотидна последователност на *STK11* гена, (50% редукция на всички MLPA сонди). При третия пациент се доказа хетерозиготна делеция на екзон 1. Четвъртият и петият пациент имаха подобни изменения в екзон 7, като пациент 4 имаше *in-frame* делеция (c.907_915delATCCGGCAG), а петият - *in-frame* дупликация (c.907_915dupATCCGGCAG) в *STK11* гена (GRCh38/hg19).



Фигура 2. Директно секвениране на пациент 4 и 5. Черните линии показват началото на делецията на една н.дв., водеща до стоп-кодон.



Фигура 3. Протеинов модел на мутация c.907_915dupATCCGGCAG, наслоен върху дивия тип на протеина STK11. Мутантният протеин е показан в светло синьо, а дивият тип в оранжево.

ДИСКУСИЯ

Според препоръките на World Health Organization (WHO), генетичното тестване е пряк начин да се потвърди клинична диагноза на PJS. В *STK11* гена са открити малки и големи делеции, инсерции, миссенс мутации и др. Въпреки, че за всички пациенти разполагаме с подробна клинична информация, не се доказва връзка между тежестта на заболяването и придружаващите го симптоми и вида и локализацията на доказаната мутация. Интерес представлява факта, че дори *in-frame* изменения в каталитичния киназен домен на *STK11* гена имат значим ефект върху функцията на гена и развитието на заболяването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базата на получените резултати може да се заключи, че увеличаване на броя от изследвани пациенти може да бъде от полза за бъдещи проучвания на връзката генотип - фенотип, както и доказването на нови, типични за българската популация изменения в *STK11* гена.

Семейство с първичен инфертилитет и съчетани цитогенетични и молекулярно-генетични находки

М. Цветкова¹, М. Левкова¹, Т. Кадийска², Л. Ангелова¹

1. Катедра Медицинска генетика МУ Варна

2. Генетична Медико-Диагностична лаборатория Геника - София

ВЪВЕДЕНИЕ

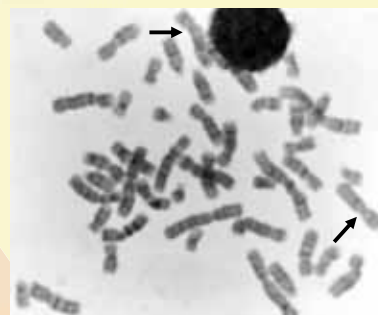
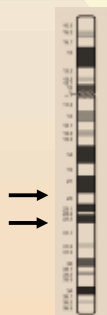
Репродуктивните неуспехи са социално значим проблем в съвременната медицина. За България, засегнатите двойки към 2018 са 300-400хил. В панела изследвания на двойки с репродуктивни проблеми се включват генетичните изследвания, част от които са хромозомни преустройства, откривани в 2-8% от тези двойки. Разкриването на генетични находки допринася за изясняване причината за репродуктивните проблеми

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Докладваме за семейство насочено по повод първичен инфертилитет - 2 неуспешни ICSI+ IMSI и Тератозооспермия при мъжа. Проведен е цитогенетичен анализ чрез рутинно GTG-диференциално оцветяване на двамата партньори и молекулярно-генетичен ДНК анализ при мъжа чрез MLPA анализ с кит P043-D1 APC за анализ на големи делеции и дупликации в APC и MYTH гените.

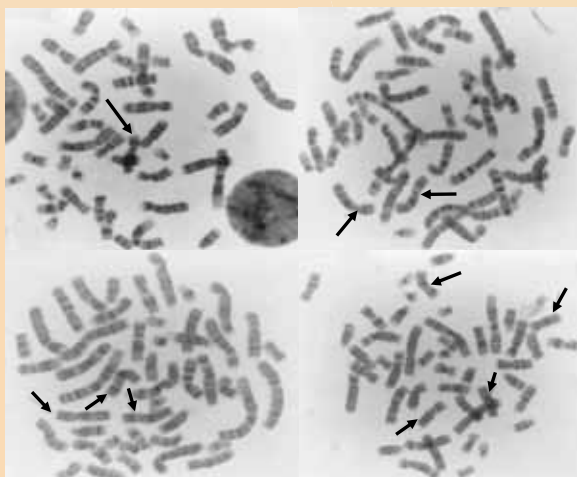
РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ:

При стандартно проведения цитогенетичен анализ се разкриха цитогенетични находки и при двамата партньори. При жената - мозаицизъм по половите хромозоми в 13% от анализираните метафази: 45,X [8]/47,XXX [3]/48,XXXX [2]/46,XX [87] при мъжа - интерстационална делеция в 5-та хромозома: 46,XY,1qh+,del(5)(q22-q23)[17]/46,XY,1qh+ [13]. В този регион е картиран генът APC, молекулни дефекти в който водят до увеличен риск от развитие на Фамилна Аденоматозна Полипоза (ФАП/APC). Препоръчан е допълнителен ДНК анализ, който показва наличие на хетерозиготна делеция, отговаряща на пълната нуклеотидна последователност на APC гена. В този регион влизат и други клинично значими гени, като TSSK1B гена, за който се счита, че има отношение към мъжката репродукция. За определяне границите на засегнатия регион, в който е локализиран TSSK1B ген, на семейството е препоръчано провеждането на молекулярно кариотипиране чрез array CGH



46,XY,1qh+,del(5)(q22-q23) (патологична клетъчна линия) хромозома 5

46,XY,1qh+ (нормална клетъчна линия)



45,X [8]/47,XXX [3]/48,XXXX [2]/46,XX [87]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Намерената патологичната клетъчна линия при мъжа в 56,7% от анализираните метафази, в съчетание с откритият мозаицизъм по половите хромозоми при жената, обясняват репродуктивните неблагоприятия в тази двойка и изясняват причината за първичния инфертилитет в семейството.

От друга страна, случайно намерената находка при мъжа, при провеждане на стандартна цитогенетика, разкрива и риск от развитие на ФАП, заболяване което представлява около 1% от всички диагностицирани случаи с карцином на дебелото черво. Риска е над 90% за развитие на заболяването до 40 годишна възраст при носителите на герминативна мутация в този ген.



Мотивационни техники за подобряване оралното здраве на деца с хемофилия

В.Мандова

Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет- Пловдив



Въведение

При наследствените коагулопатии, каквато е хемофилията, още от ранна детска възраст са ангажирани семейството и лекуващите лекари с огромното предизвикателство да обучат децата на автономност (Фиг.1) и навици при прилагане на адекватна профилактика и лечение при нужда [1].



Фиг.1 Стъпки за обучаване децата на автономност, базирани на поведенческия модел на Фог [2]

Цел

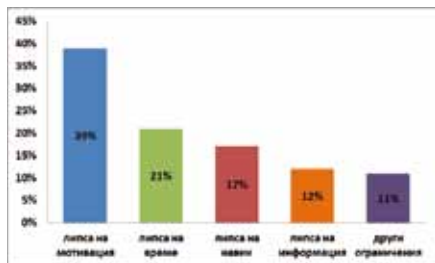
➢ Да се представят и анализират мотивационните техники за промоция на оралното здраве, които повлияват нагласите и поведението на децата с хемофилия.

Материали и методи

Извършен е обзор и критичен анализ на публикации, свързани с оралното здраве при деца с хемофилия. Проведено е систематично търсене в базата данни с научна литература Pubmed по ключови думи: мотивация, деца, родители, орално здраве, хемофилия до юли 2019 година.

Резултати

В проучването на техниките за промоция на денталното здраве участват 26 родители на деца с хемофилия. 84% от родителите смятат, че имат необходимите знания да мотивират своите деца по въпросите, свързани с денталното здраве. На практика това се оказва трудна задача, защото родителите срещат бариери (Фиг.2) при прилагането модели на поведение (Фиг.3), което води до липса на промяна навиците у децата [1,2,3].



Фиг.2 Бариери, водещи до неспазване на орална хигиена [2]



Фиг.3 Теория за социална прозрачност

Дискусия

Съществуват убедителни доказателства, че хигиената на устната кухина и здравето на венците могат да бъдат подобри чрез използване на модели за промяна на психологическото поведение, което се основава на повишаване нивата на познание на родителите и подрастващите чрез тематични дискусии (Фиг.4) в три посоки (Фиг.5) или чрез брошури [3,4].



Фиг.4 Дискусионни теми за повишаване автономността при децата с хемофилия



Фиг.5 Посока на дискусиите за подобряване на денталното здраве

Заклучение

Промоцията на оралното здраве, базирана на поведенчески и психологически модели, приложени от страна на родителите, е ефективна за постигане на автономност у децата. Бъдещите научни изследвания трябва да бъдат насочени към практическото приложение на тези комуникационни техники и оценка на тяхната ефективност в контекста на хемофилията [1,5].

Литература

- Béubé S, Moullard F, Amesse C, Sultan S. Motivational techniques to improve self-care in hemophilia: the need to support autonomy in children. BMC Pediatr. 2016 Jan 11;16:4.
- Caraban A, Ferreira M, J, Gouveia R, Karapanos E. (2016) Social Toothbrush: Fostering Family Nudging around Tooth Brushing Habits. In adjunct proceedings of Ubicomp'16
- Kay EJ, Vescott D, Hocking A, Nield H, Dorr C, Barrett H. A review of approaches for dental practice teams for promoting oral health. Community Dent Oral Epidemiol 2016. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.
- Duijster D, van Loveren G. [The family's influence on the oral health of children. A peek behind the front door]. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2017 Apr;124(4):180-186.
- Hamilton K, Cornish S, Kirkpatrick A, Kroon J, Schwarzer R. Parental supervision for their children's toothbrushing: Mediating effects of planning, self-efficacy, and action control. Br J health Psychol. 2018 May;23(2):387-406.



TCOF1 мутация при пациент със синдром на Treacher-Collins след секвениране от ново поколение

Даниела Пенчева¹, Кунка Каменарова¹, Калина Михова¹, Иванка Димова¹,
Мария Начева¹, Ирена Брадинова², Ваньо Митев², Радка Кънева²

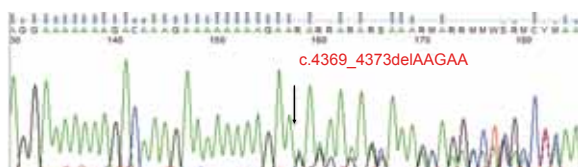
¹ Лаборатория по геномна диагностика, Център по Молекулна Медицина, К-ра Медицинска Химия и Биохимия, МФ, МУ-София;
² СБАЛАГ „Майчин дом“

Въведение: Синдромът на Treacher-Collins е заболяване, което засяга развитието на костите и други тъкани на лицето. Включва дефекти, които могат да засегнат размера и формата на ушните миди, клепачите, ябълчните кости на лицето, носа, трахеята, горната и долната челюст и др. Симптомите на заболяването значително варират – от почти незабележими до тежки. Повечето засегнати имат недоразвити лицеви кости като лицето е с характерни черти; носът е с нормални размери, но изглежда уголемен поради хипопластичните супраорбитален ръб и ябълчни кости. Клепачната цепка е наклонена надолу, брадичката е слабо изразена. Характерно е и наличието на колобома, обикновено във външната трета на долния клепач. Възможно е по него да липсват мигли. Ушните миди често са малформативни и неправилно разположени – над ъгъла на долната челюст. Някои болни се раждат с отвор в небцето.

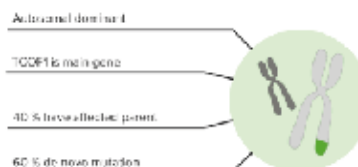
Материали и методи: ДНК от пациента е изолирана от венозна кръв с помощта на Chemagen MSM I система за полуавтоматично изолиране на нуклеинови киселини. При анализа на герминативни мутации беше използван кит за новогенерационно секвениране на апарат MiSeq/Illumina. Анализираният генен панел включва 9 гени, свързани със синдром на Treacher-Collins (TCOF1, POLR1C, POLR1D, DHODH, EFTUD2, EDNRA, POLR1A, SF3B4, TXNL4A)



Резултати: В резултат на проведеното новогенерационно секвениране беше открит хетерозиготен вероятно патогенен вариант c.4369_4373delAAGAA (p.Lys1457Glufs*12), rs587776582 (dbSNP база данни), в екзон 25 на гена TCOF1 (NM_001135243.1, NP_001128715.1) (Фиг. 1).

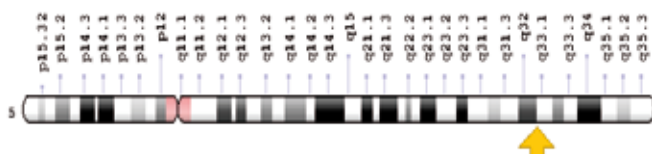


Фиг. 1. ДНК секвенция на хетерозиготна мутация c.4369_4373delAAGAA в гена TCOF1

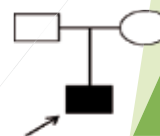


Фиг. 2. Унаследяване на заболяването (Dauwerse et al., 2011)

Дискусия: Честотата на синдрома на Treacher-Collins е 1:50 000 живородени деца. Мутации в гена TCOF1 са най-честата причина за аутозомно-доминантната форма на това заболяване (81-93% от случаите). Около 60% от мутациите възникват де ново и няма фамилна история (Фиг.2). Генът TCOF1 се намира в дългото рамо на 5 хромозома (Фиг. 3) и кодира протеин, който е активен по време на ранното ембрионално развитие на костите и други тъкани на лицето и играе важна роля за формирането на тези структури. Откритата пациента генна замяна TCOF1-c.4369_4373delAAGAA представлява делеция на пет нуклеотида (AAGAA) и води до промяна в рамката на четене и до синтез на нефункционално по-късо копие на гена (p.Lys1457Glufs*12). Тази делеция не е откривана в общата популация. Според база-данните ClinVar промяната TCOF1-c.4369_4373delAAGAA има патогенен ефект. Делеции, засягащи близки и съседни аминокиселини (1455 и 1458), са докладвани като патогенни при пациенти със синдром на Treacher-Collins (Edwards et al., 1997; Bowman et al., 2012; Masotti et al., 2009). Делецията c.4369_4373delAAGAA е възникнала де ново при пациента, тъй като не се открива при клинично здравите родители (Фиг. 4). Въз основа на гореспомнатото и съгласно ACMG критериите, класификацията на варианта TCOF1-c.4369_4373delAAGAA се променя на патогенен.



Фиг. 3. Разположение на гена TCOF1 в дългото рамо на Хромозома 5 (GHR, NIH)



Фиг. 4. Родословно дърво на пациента

Това изследване е извършено с подкрепата на проект ДУНК01/2/2009 г., ФНИ, МОН

Контакти: dacheva@mmcbg.org

Приложение на новогенерационното секвениране за изясняване на молекулните основи на нарушенията в гломерулната функция

Белчева О.¹, К. Каменарова¹, К. Михова¹, А. Буева², Д. Русинов³, Г. Златанова³, В. Лазаров⁴, П. Митева³, М. Гайдарова³, Б. Делийска⁴, В. Митев¹, Р. Кънева¹

¹ Център по молекулярна медицина, катедра "Медицинска химия и биохимия", Медицински университет-София

² Клиника по нефрология и диализа, СБАЛДБ "д-р Лисичкова", Варна

³ Клиника по нефрология и хемодиализа, СБАЛДБ "проф. Иван Митев", катедра "Педиатрия", Медицински университет-София

⁴ Клиника по нефрология, УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ", Медицински университет-София



Въведение

Гломерулите са основните филтриращи структури на бъбрека, ангажирани с отделянето на непотребни и токсични вещества от кръта и екскрецията им под формата на първична урина. Нарушения в тяхната функция често водят до хронична и терминална бъбречна недостатъчност. Причината за появата им могат да бъдат фактори на средата, системни заболявания и генетични мутации засягащи ембрионалното развитие, диференциацията и поддържането на нормалната структура и функция на бъбречния филтър.

Материали и методи

В изследването бяха включени 9 семейства с гломерулни патологии. Всеки от участниците даде писмено информирано съгласие за включването си в проучването. При индексните пациенти бе извършено прицелно екзомно секвениране с панел TruSight One на платформа MiSeq (Illumina). Резултатите бяха анализирани с VarSeq (Golden Helix, Inc.). Потвърдителен и сегрегационен анализ бе извършен чрез секвениране по Sanger.

Резултати

В рамките на проучването бяха открити патогенни мутации и беше поставена генетична диагноза при няколко от засегнатите семейства. Обобщение на по-значимите резултати може да бъде видяно в таблица 1.

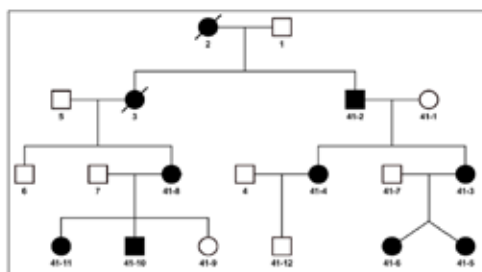
Сред гените с принос към появата на гломерулопатии са:

Таблица 1. Фенотипни и генотипни характеристики на пациентите с открити мутации

ПАЦИЕНТ	Клиника	Фамилност	Ген	Замяна	Ефект	ИНФОРМАЦИИ ЗА БАРИМАЗА
16108	немурия в детска възраст	да	COL4A4	c.719G>A	p.G240Q	нова мутация
15332	немурия в детска възраст	да	COL4A4	c.1886A>T	p.K662N	COL4A4_000311 LOVD
41-2	немурия в детска възраст, загуба на слух, бъбречна недостатъчност	да	COL4A5	c.1147G>C	p.G383R	нова мутация
86-3	немурия	не (?)	COL4A5	c.1871G>A	p.G624D	rs104886142
55-1	немурия в детска възраст, бъбречна недостатъчност	да	COL4A5	c.2509+2T>G	splicing	нова мутация
85-3	немурия и нискостепенна протеинурия с извива на различна възраст	да	C1Q	c.100G>A	p.G34R	rs200206736
			CR2	c.1117G>A	p.D373N	rs202077872
17001	гломерулонефрит	не (?)	TREX1	c.341G>A	p.R114H	rs72566554

COL4A4

• хетерозиготен вариант p.G240Q бе открит при момиче с ранна (2 год.) изява на хематурия и фамилна история на заболяването. Поставена бе диагноза болест на тънките базални мембрани (БТМБ) (пациент16108, Табл. 1)



Фигура 1. Родословно дърво на семейство с X-свързан синдром на Алпорт. При индексния пациент, 41-2, бе открит патогенен вариант p.G383R в COL4A5. Сегрегационният анализ доказа присъствие на мутацията в генома на всички засегнати индивиди.

• комбинация от хетерозиготни мутации p.K662N/p.G918R бе доказана при момче с ранна (1 год, 8 мес.) изява на хематурия. Потвърдена бе диагнозата аутозомно рецесивен синдром на Алпорт (пациент 15332).

За контакти: belcheva@mmcbg.org

COL4A5

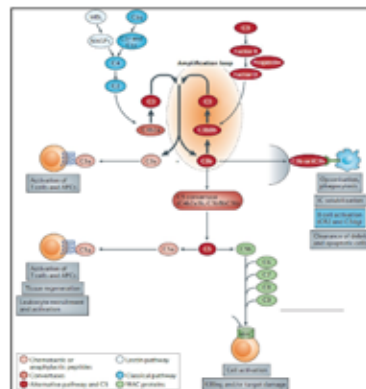
• новоопирана замаяна p.G383R бе открита в хетерозиготен и хемизиготен състояние в голямо семейство с наследствена форма на хематурия, свързана с прогресивна загуба на бъбречна функция от ранна възраст при индивиди от двата пола и загуба на слуха при мъжете (пациент 41-2 от таблица 1; за родословие виж фигура 1). Поставена бе диагноза X-свързан синдром на Алпорт.

• хемизиготен вариант p.G624D бе открит при индивид от мъжки пол (пациент 86-3) с първоначална диагноза БТМБ. Замаяната е с доказано патогенен ефект и се свързва със сравнително лека форма на синдрома на Алпорт (Deltas et al., 2012; Demosthenous et al., 2012);

• мутация засягаща сплайсинга на ексони 30/31, c.2509+2T>G, бе открита в хетерозиготен и хемизиготен състояние при жена (пациент 55-1) и нейните три деца - момиче на 2 год. и момчета на 9 и 13 год. Поставена бе диагноза X-свързан синдром на Алпорт.

Гени кодиращи елементи на комплемента

• комбинация от две хетерозиготни замени, p.D373N в CR2 и p.G34R в C1QC, бе открита при пациент от мъжки пол (пациент 85-3) с еритроцитурия и нискостепенна протеинурия. Подобни симптоми се наблюдават при неговите майка, брат близък и дъщеря. Сегрегационният анализ показва, че братът е носител на същата комбинация, а детето е унаследило замаяната в гена CR2. Бельтчините молекули C1qC and CR2 са ключови елементи на комплемента (виж фигура 2), което ни дава основание да предположим, че в този случай гломерулопатията вероятно се дължи на нарушения в тази система.



Фигура 2. Основни етапи и пътя на активация на комплемента. При взаимодействието на C1q, C1r и C1s се образува основния активатор на класическия път, C1, който разпознава и свързва IgG и IgM. CR2 (в дясно, в синьо) подпомага разпознаването на останките от разпада на C3 от B-клетъчния рецептор и допринася за активиране производството на Ig. По Morgan and Harris, Nature Reviews, Drug Discovery, 2015.

Гени свързани с аутоимунни заболявания

• хетерозиготна замаяна p.R114H в гена TREX1 беше открита при дете с първоначална диагноза C3 гломерулонефрит (пациент 17001). Мутации в този ген са отговорни за аутозомно рецесивна и доминантна форма на синдрома Айхарди-Гутиерес. Единични, хетерозиготни мутации, включително и p.R114H, се свързват със системен лупус (Lee-Kirsch, et al 2007) и тромбоза микроангиопатия с бъбречна недостатъчност (Gulati et al., 2018).

Дискусия

Факторите свързани с появата на нарушения в гломерулната функция са много и разнообразни, което затруднява поставянето на точна диагноза и избора на лечение. Включването на генетични изследвания към диагностичния алгоритъм ще улесни изясняването на молекулните механизми на болестта при пациентите и ще даде възможност за индивидуален подход към лечението им. В рамките на настоящето проучване използвахме масирано паралелно секвениране на голям панел от гени за идентифициране на патогенни мутации и поставяне на генетична диагноза. Вярваме, че в сравнение с традиционния скрининг на кандидат гени, настоящият подход увеличава успеваемостта и снижава себестойността на изследванията, като в същото време позволява идентифицирането на нови гени, с принос към етиологията на тези тежки и социално значими заболявания.

Благодарности

Проучването бе финансирано по проекти Д-59/2018 и Д-73/2019 към СМН, МУ-София; ДУНК 01/2 2009 към ФНИ, МОН.



Хетерозиготен сплайсинг вариант, засягащ X-свързания *ARHGEF9* ген при две сестри с интелектуален дефицит



В.Пейчева¹, Н.Иванова¹, К.Каменарова¹, К.Михова¹, А.Кадъм², Д. Авджиева²,
Е.Славкова³, А.Асенова³, В.Божинова³, В. Митев¹, Р.Кънева¹

¹Лаборатория по Геномна Диагностика, Център по Молекулярна Медицина, Катедра Медицинска Химия и Биохимия, МФ, МУ - София, България

²Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф.Иван Митев“, МФ, МУ- София, България

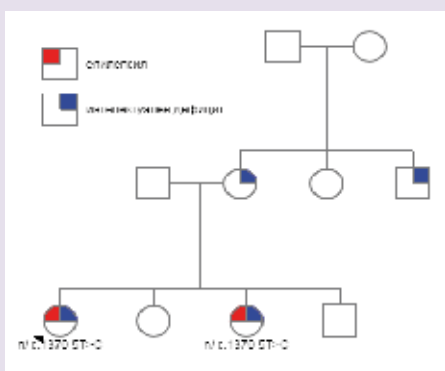
³Клиника по Детска Неврология, Университетска Болница по неврология и Психиатрия „Св. Наум“, Катедра по Неврология, Медицински Университет- София, България

ВЪВЕДЕНИЕ

Досега са докладвани патогенни мутации в повече от 100 гена, причиняващи с X-свързан интелектуален дефицит (ИД) при мъжете. Към днешна дата, X-свързаните гени, асоциирани с ИД при жени са значително по-малко.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

В настоящото проучване докладваме 12-годишно момиче със забавено психомоторно развитие и старт на фокални епилептични пристъпи на 2-годишна възраст. Към момента пациентката показва лек ИД с комплексно снижение в когнитивните функции, силно изразена в експресивната реч. В семейството съществува фамилна история за ИД: по-малка сестра е с почти идентична клинична картина, включваща епилепсия и ИД, майка и вуйчо по майчина линия са с ИД (Фигура 1).



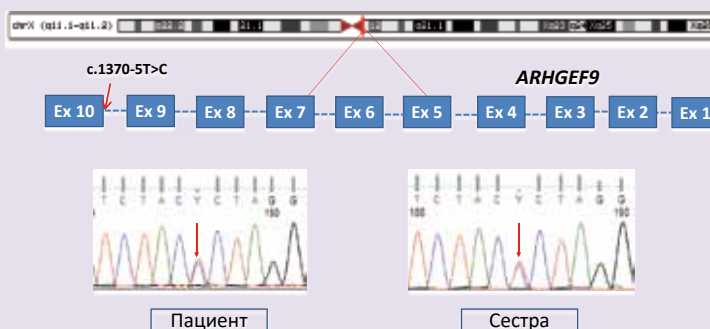
Фигура 1. Родословно дърво с носителски статус на двамата сиблинги

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

ДНК от пробанда беше подложена на секвениране от ново поколение чрез използване на платформа на Illumina®, TruSight One секвенционен панел, включващ 1421 гена. Намереният вариант в *ARHGEF9* гена беше потвърден чрез директно секвениране по Sanger и беше проведен сегрегационен анализ при сестрата.

РЕЗУЛТАТИ

В резултат, беше открит хетерозиготен сплайсинг-регулаторен вариант с.1370-5T>C в интрон 9 на *ARHGEF9* гена, кодиращ колибистин (Фигура 2). Вариантът вероятно води пропускането на екзон 10 и като резултат - нефункционално копие от гена. Според ACMG критериите за класификация с.1370-5T>C е вероятно патогенен. Засегнатата сестра на пробанда също носи варианта (Фигура 1, 2).



Фигура 2. Разположение на гена *ARHGEF9* върху хромозома X. Електрофоретичен профил на мутацията с.1370-5T>C при пациентката и нейната сестра

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колибистинът е мозъчно експресиран протеин, играещ роля в клъстерирането на GABA_A рецепторите в синапсите. Мутации в тези рецептори са причина за изява на епилепсия в комбинация с ИД [1]. Изявата на X-свързано заболяване като резултат от *ARHGEF9* мутации при пациентката би могло да е резултат от случайното инактивиране на X-хромозомата при нея и нейните родственици, както и от доминантно-негативен ефект, свързан с клъстерирането на GABA_A рецепторите в нервната система. Предстои провеждането на сегрегационен анализ за наличие на варианта в останалите засегнати членове на семейството, с цел допълнително изясняване патогенността му. Необходимо е допълнително изследване на ниво РНК, за да се установи ефекта на сплайс-варианта върху експресията на гена *ARHGEF9*.

Използвана литература: Wang, Jing-Yang, et al. "ARHGEF9 mutations in epileptic encephalopathy/intellectual disability: toward understanding the mechanism underlying phenotypic variation." *neurogenetics* 19.1 (2018): 9-16.

Изследването е финансирано от Фонд Научни Изследвания по проект ДУНК01-2/2009, Министерство на Образованието и Науката.



Параспинална екстремедуларна хемопоеза при пациентка с бета-таласемия интермедия – клиничен случай



К. Петрова, Е. Петева, Хр. Христовозова, В. Калева
Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ “Св. Марина” – Варна
Медицински университет “Проф. д-р П. Стоянов” – Варна

Неефективната еритропоеза при пациенти с таласемия интермедия (ТИ) води до формиране на екстремедуларна хемопоеза (EMX), представляваща се с хематопоеични туморни образувания в различни части на тялото. Параспиналната локализация се среща в 11-15% от случаите с EMX и заслужава специално внимание поради инвалидизиращите клинични последици и предизвикателства в диагностиката и терапевтичното поведение.

Лечението включва хемотранфузии, прием на рибонуклеотид редуцтазен инхибитор (*Hydroxycarbamide*) като индуктор на хемоглобин F, радиотерапия, хирургична декомпресия, както и комбинация от тях.

Клиничен случай

Представя се пациентка на 43 години с ТИ, при която диагнозата е поставена на 4-годишна възраст. От периода на късното детство до настоящия момент провежда нередовни хемотрансфузии с претрансфузионни стойности на хемоглобин между 75 и 80 г/л. На 36-годишна възраст е доказана автоимунна хемолитична анемия, поради което честотата на хемотрансфузиите е редуцирана допълнително до веднъж годишно. От 25-годишна възраст провежда нередовно хелатиращо лечение поради алергични реакции (*Deferoxamine*) и гастроинтестинална непоносимост (*Deferasirox*, *Deferiprone*).



През 2012 г. по повод изтръпване на горни крайници са проведени рентгенография, КТ и МРТ на гръден кош. Установени са дифузни остеопоротични промени на костните структури на всички скенирани нива, както и мекотъкани лезии около началните части на ребрата и паравертебрално по цялото протежение на торакалния отдел. Описаната находка е интерпретирана като параспинална екстремедуларна хемопоеза с концентрично стенозиран спинален канал.

След обсъждане на случая от мултидисциплинарен екип, включващ хематолог, невролог, неврохирург и лъчетерапевт е взето решение за започване на лечение с *Hydroxycarbamide* в доза 10 мг/кг/ден.

Осъществени през 2013г., 2015г. и 2016 г. контролни образни изследвания не показват динамика в броя и големината на документираните лезии.

Към момента пациентката е без субективни оплаквания и толерира добре провежданото лечение.



Заклучение

Терапевтичната индукция на хемоглобин F, постигната чрез приложението на медикамента *Hydroxycarbamide* може да е удачен подход за редуциране на възникналата при пациентката екстремедуларна хемопоеза, в резултат на субоптималното ѝ трансфузионно и хелатиращо лечение.

Библиография:

1. Taher A., Vichinsky E., Musallam K., Cappellini M. D., Viprakasit V., Weatherall D. - Guidelines For The Management Of Non Transfusion Dependent Thalassemia (Ntdt)

Наследствена сфероцитоза, тип 4 установена чрез цялостно екзомно секвениране

М. Атанасоска¹, Р. Въжарова^{1,2}, Л. Балабански¹, С. Янева-Стайкова¹, Д. Тончева^{1,3}

¹Специализирана болница за активно лечение по гинекология и асистирана репродукция „Д-р Малинов“ ООД, Геномна лаборатория, София, България; ²Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по Биология, Медицинска генетика и Микробиология, София, България; ³Медицински университет-София, Катедра по Медицинска генетика, София, България

Въведение

Наследствената микросфероцитна анемия е разпространена с честота от 1:2000/5000, което е я прави една от най-често срещани вродени хемолитични анемии. Патологичния дефект се изразява в дефицита на един от белтъците на плазмената мембрана: спектрин, анкирин, Band 3 или протеин 4.2 поради което настъпва нестабилност на плазмената мембрана [1,2].

Еритроцитите са със сферична форма и като такива са изключително нееластични и неустойчиви, не могат да преминават през синусоидите на далака, там се натрупват и се лизират преждевременно от моноцитно-макрофагналната система. Клиничната картина е разнообразна, което посочва хетерогенната етиология на заболяването [1,2].

Пробандът е мъж на 39 години с характерен фенотип за наследствена сфероцитоза: имал е една тежка хемолитична криза, микросфероцитоза, камъни в жлъчката в резултат на хипербилирубинемия и иктер.

Синът му е на 4 години и до момента е с лека клинична изява на заболяването – постоянна ретикулоцитоза и продължителна неонатална жълтеница.

Материали и методи

ДНК е изолирана от кръвни проби на бащата и сина. За бащата беше проведено цялостно екзомно секвениране, последвано от целенасочено секвениране на гена *SLC4A1* за сина (Фигура 1), използвайки платформа Illumina MiSeq.



Фигура 1. На фигурата е представен районът, който е секвениран при сина на пациента (гена *SLC4A1*).

Получените ДНК последователности са сравнени с публикувани последователности на контроли.

References

1. Dermj D. et al. *Heterogenous band 3 deficiency in hereditary spherocytosis related to different band 3 gene defects*. British Journal of Haematology, 1997, 98, 32–40.
2. Delaynau J. *The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders*. Blood Reviews (2007) 21, 1–20.

Резултати

При проведените анализи беше установено, че пробандът и неговият син са носители на известен патологичен вариант в гена *SLC4A1* в хетерозиготно състояние: NM_000342.3: c.2279G> A (p.Arg760Gln) (Фигура 2). Вариантът е асоцииран с автозомно-доминантна форма на сфероцитоза, (<https://www.omim.org/entry/612653>) и представлява замяна на цитозин (C) с тимин (T) в позиция 42330518 на 17-та хромозома (NC_000017.10:g.42330518C>T). Мутацията засяга последователността на гена *SLC4A1* и води до промяна в аминокиселината последователност на кодиращия протеин (NP_000333.1:p.Arg760Gln).



Фигура 2. На фигурата са представени мутациите при бащата (ляво) и сина (дясно). Позицията на замяната е маркирана в синьо.

Генът *SLC4A1* кодира един от основните гликопротеини на еритроцитната мембрана (Band 3), който медира обмена на хлоридни и бикарбонатни йони през еритроцитната мембрана и играе централна роля в поддържането на обема, формата на еритроцитите и стабилността на мембраната.

Заболяването се проявява фенотипно при хетерозиготи, както и при пациентът.

Заклучение

Пациентите с късно поставена диагноза са с висок риск за нефрологични усложнения и образуване на камъни в жлъчката в резултат на тежки хемолитични епизоди. Идентифицирането на етиологията е от съществено значение за поставяне на правилна и своевременна диагноза, което от своя страна осигурява подходящо дългосрочно проследяване и избягване на усложненията.

Достъпността на цялостното екзомно секвениране в рутинната клинична практика е изключително полезно при заболявания с хетерогенна етиология като наследствената сфероцитоза.



Деца с множествени вродени аномалии – диагностично предизвикателство за специалиста генетик



М. Стоянова, Л. Ангелова, М. Хачмериян, М. Левкова, В. Митева

Катедра по медицинска генетика, МУ – Варна
Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ "Св. Марина" - Варна

ВЪВЕДЕНИЕ

Често показание за насочване към консултация със специалист-генетик в детска възраст е наличието на множествени вродени дефекти, със или без изоставане в нервно-психичното развитие. При част от пациентите се касае за разпознаваем синдром, но в много случаи първоначалната диагноза е неясна, диагностичният процес е дълъг и труден, като често пъти състоянието при детето остава етиологично неуточнено.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването включва пациенти (0 – 18 години), генетично консултирани по повод множествени вродени аномалии (МВА) /дисморфични белези за тригодишен период (юли 2016 - юни 2019г.). Лицата са насочени към Генетично-консултативния кабинет при Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ "Света Марина" Варна от Детските клиники на болницата, от неонатологични отделения, лични лекари, специалисти доболнична помощ от града и региона или по собствена инициатива на родителите.

РЕЗУЛТАТИ

За посочения тригодишен период генетична консултация е проведена общо на **432** деца. При **215** от тях (**49.7%**) поводът е бил съмнение за малформативен (дисморфичен) синдром, като са насочвани главно от Първа детска клиника (ендокринология и болести на обмяната, кардиология и нефрология) с ДООИЛ (детско интензивно отделение) – **106** деца (**49.3%**). (Фиг.1)

Въз основа на проведени генетични и метаболитни изследвания, както в нашата лаборатория, така и в други генетични лаборатории в страната и чужбина, **етиологична** диагноза е постигната при **84** (**39%**) от 215 консултирани деца, разпределени както следва: 25% - хромозомна патология (табл.1); 9.3% - моногенна (табл.2) и 4.6% - микроделеции/микродупликации и белези, свързани с геномен импринтинг. При други **45** (**20.9%**) пациента е приета **клинична диагноза**, базирана на характерно съчетание на малки и големи малформации (фенотип), подкрепена от специализирани дисморфологични бази данни. В **40,1%** от случаите диагнозата остава неуточнена.

Някои често използвани специализирани литературни справочници и дисморфологични компютърни бази данни и програми за диагностика на дете с МВА са:

- Smith's recognizable patterns of human malformation
- London Medical Databases/ Winter-Baraister Dysmorphology Database
- FACE2GENE
- OMIM
- ORPHANET
- <https://monarchinitiative.org/analyze/phenotypes> и др.

Пример за **клинични** диагнози (синдроми), останали **генетично** непотвърдени поради финансови или други причини

- ❖ Alagille syndrome
- ❖ Bardet-Biedl syndrome
- ❖ Branchiooculofacial syndrome
- ❖ Cornelia de Lange syndrome
- ❖ Coffin -Siris syndrome
- ❖ Coffin- Lowry syndrome
- ❖ Fanconi anemia
- ❖ Greig cephalopolysyndactyly syndrome
- ❖ Marchall syndrome
- ❖ Neurofibromatosis
- ❖ Noonan syndrome
- ❖ Poland syndrome
- ❖ Rubinstein – Taybi syndrome
- ❖ Trichorhinophalangeal syndrome
- ❖ Waardenburg syndrome
- ❖ Weaver syndrome
- ❖ Williams-Beuren syndrome, и др.

Заклучение

Състоянията с множествени малформации представляват голямо диагностично предизвикателство, както поради ниската честота и непознаването на многообразието от дисморфични синдроми, така и от ограничените финансови възможности за съвременни молекулярно-генетични изследвания. Ролята на генетичния специалист в мултидисциплинарния подход при тези пациенти има за цел достигане до конкретна диагноза и адекватно менажирене на пациента и неговото семейство.

Фиг.1. Насочващи звена



Таблица 1. Хромозомни аберации разкрити сред деца с МВА дисморфизъм

Вид хромозомна патология	Брой пациенти
Down syndrome	29
Edwards syndrome	
• 46,XX,+18	1
• 47,XX,+18[13]/46,XX[17]	1
• Trisomy 8 : 47,XY,+8[46]/46,XY[4]	1
Turner syndrome	
• 45,X	2
• 45,X/46,XX	1
• 45,X/46,X, del(Xp22.1)	1
45,X[2]/46,Xdel(Y)[28]	1
Del (4p (Wolf-Hirschhorn syndrome)	2
Del (5p syndrome (Cri du chat syndrome)	1
46,XY,del (9)(q32-q33)	1
46,XX, der18, t(9;18)(p22;p11.2)pat	1
47,XX, + der(9),t(2;9)(q36;q21)mat	1
46,X,der(X)t(X;7)(q21;q31)mat	1
46,XX, add(15)(p11)	1
Cat eye syndrome (47,XX, +idic(22)(q11.2)	1
46,XY, r(22)	1
46,XX,der(9)t(9;14)(p22;q24)mat	1
46,XY,der(16)	1
46,XX, dupl. (17)(p13)	1
46,XY,del(12)(q21.3;q24.1)	1
47,XY, +mar	2
Общо	54

Таблица 2. Разкрити моногенни болести при деца с МВА/дисморфизъм

Моногенни болести и синдроми с МВА	Брой пациенти
Achondroplasia	1
Pontocerebellar hypoplasia type1	2
Fragile X syndrome	3
CCFDN	3
Osteoporosis – pseudoglioma syndrome	1
Spinal muscular atrophy type 1	2
GM1 gangliosidosis	1
Nijmegen breakage syndrome	1
Tuberous sclerosis	1
Bardet-Biedl syndrome	1
Lowe syndrome	1
Dent syndrome	1
LEOPARD syndrome	1
Zellweger syndrome	1
Общо	20



Дефицит на 5-алфа-редуктаза тип 2: (не)вероятната генетична диагноза при ХУ-жени?

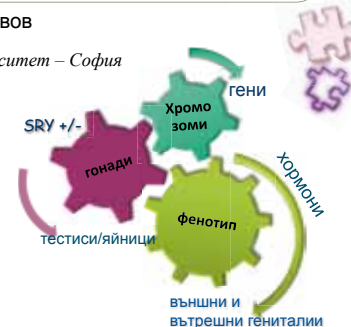
Силвия Андонова, д-р Ирена Брадинова, проф. Алексей Савов

Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ "Майчин дом, Медицински университет – София

ВЪВЕДЕНИЕ

Disorders of sexual development (DSD) – нарушения/вариации в половото развитие, са група от редки вродени състояния с нетипично развитие на хромозомния, фенотипния или гонадни пол на индивида. Възникват по време на ембрионалното и феталното развитие могат да се презентират с нетипични гениталии в периода на новороденото или на по-късен етап - с нарушения в пубертетното развитие.

Поради голямата клинична хетерогенност диагностицирането на тези състояния може да бъде сериозно предизвикателство дори за екип от опитни клинични и лабораторни специалисти.



Наличието на 46,XY кариотип при лица с женски фенотип най-често е свързано с пълната форма на синдрома на андрогенната нечувствителност (CAIS). Понякога обаче пациенти с клинична диагноза парциална форма на този синдром (PAIS) може да се окажат с дефицит на 2-алфа редуктазата тип 2 и носителство на мутации в гена SDR5A2, а не в гена за Андрогенен рецептор AR.

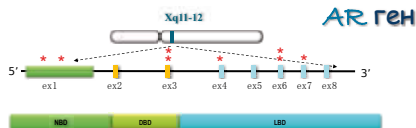
AIS

- Синдром на Андрогенната нечувствителност **Androgen Insensitivity Syndrome (AIS)**
- кариотип 46,XY
- **Пълна форма (CAIS)**: изцяло женски фенотип с много добре развити млечни жлези, оскъдно/липсващо аксиларно/пубисно окосмяване, без Мюлерови структури -> без менархе, ингвинална херния (тестиси)
- **Парциална форма (PAIS)**: хипоспадия, микропенис фузия на лабиалните гънки, очаква се настъпване на **вирилизация** през пубертета
- Причина: мутация в гена **AR**.

46,XY

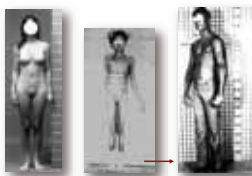
5AR2D

- **Дефицит на 5-алфа-редуктаза тип 2**
- Псевдовагинална перинеоскротална хипоспадия
- кариотип 46,XY
- **женски фенотип ДО началото** на пубертета, възможна промяна в **мъжки** след пубертета
- **не се развиват** млечните жлези, има аксиларно/пубисно окосмяване, без Мюлерови структури -> без менархе, ингвинална херния (тестиси), очаква се настъпване на **вирилизация** през пубертета
- Причина: мутация в гена **SRD5A2**.

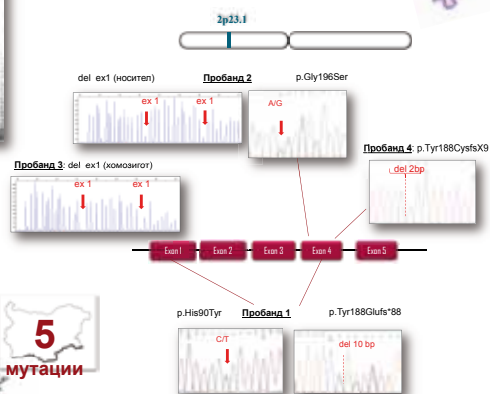


Съгласно разработения в НГЛ алгоритъм при жени с кариотип 46,XY и данни за двойственост на гениталиите ДНК анализът започва с отхвърляне на носителство на мутации в гена за **AR**.

За търсене на дефицит на 5-алфа-редуктаза тип 2 се провежда последващ ДНК анализ с изследване на гена **SDR5A2** - за наличие на точкови мутации или малки делеции/дупликации в гена (чрез **секвениране по Сангер**), - или за по-големи делеции/дупликации в района (чрез **MLPA анализ**).



SRD5A2 ген



ИЗВОДИ

В резултат на проведеното изследване за установяване на генетичните основи на дефицита на 5-алфа-редуктаза тип 2 в България бяха открити първите 4 пациенти с такава генетична диагноза у нас.

Това доведе до преразглеждане на клиничната им диагноза и до описването на това изключително рядко състояние и сред български пациенти с вариации в половото развитие.

Включването в диагностичния ни подход на таргетно секвениране от ново поколение с панел от конкретни гени чувствително би намалило времето за достигане на генетична диагноза при пациенти с DSD и би подобрило ефективността на диагностичния процес. Оценката на генетичните находки спрямо известните клинични данни, предоставени от специалистите в диагностичния екип, би повишило възможността за изясняване на генетичните основи на тези състояния.



Изказваме своята благодарност на колегите д-р Р.Въжарова, д-р Р.Робева, д-р Л.Грозданова, д-р Е.Стефанова, д-р Т.Тодоров, Dr.S.Leidg, Prof.Vieaker и останалите, които бяха до нас при разработването на проблема.

За връзка с нас: sandonova@netscape.net





Геномен Център
България

Секвениране от ново поколение – отговор на неизяснените въпроси в генетичната диагностика на редките болести

Славена Атемин^{1,2}; Тихомир Тодоров^{2,3}; Венера Георгиева – Абаджиева³; Велина Гергелчева⁴; Ваньо Митев¹; Албена Тодорова^{1,2,3}

¹ Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, Медицински Университет-София, България

² Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника“, гр. София, България

³ СМДЛ „Геномен Център България“, гр. София, България

⁴ Отделение по неврология, МБАЛ „Софиямед“, гр. София, България

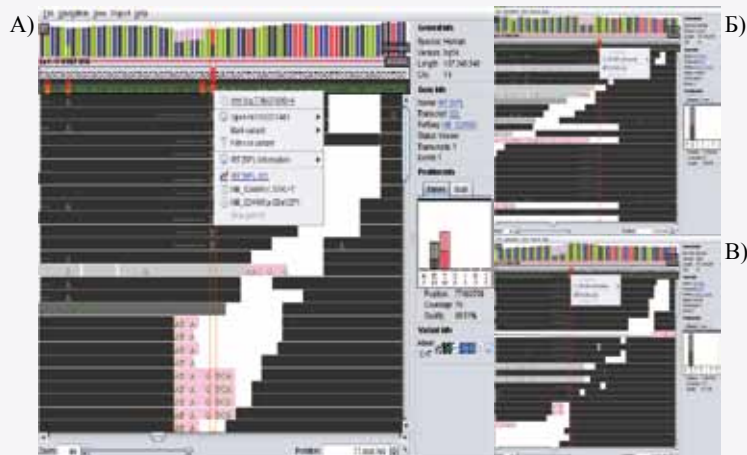
Момиче на 26 год. с клинична диагноза прогресивна миоклонична епилепсия. На възраст от 1г. и 6м. се наблюдава регрес в невропсихичното развитие. Интелектуален дефицит, изоставане в говорното развитие, нарушение в координацията, изразена атаксия при ходене и лек страбизъм са едни от водещите клинични характеристики при пациентката.

Първоначалните генетични изследвания за спиноцеребеларна атаксия и патологични варианти по дължината на митохондриалния геном - негативен резултат.

Секвениране от ново поколение - Цялостно екзомно секвениране (WES)

Първоначален анализ - негативен резултат

Чрез преанализиране на данните от WES през 2019г. доказахме наличие на хетерозиготен *de novo* патогенен вариант с.376C>T; p.Gln126Ter в IRF2BPL гена (фигура 1).



Фигура 1: Секвенционен профил на *de novo* хетерозиготен генетичен вариант с.376C>T; p.Gln126Ter в IRF2BPL гена. А) Секвенционен профил на пациентката. Б) Секвенционен профил на майката. В) Секвенционен профил на бащата.

В заключение, докладваме генетичен вариант с.376C>T в IRF2BPL гена, който представлява вероятната причина за клиничната симптоматика при таргетната пациентка. С представения по-горе случай визуализираме необходимостта от преанализиране на данните, получени чрез секвениране от ново поколение, при неизяснените случаи с цел генетично верифициране на диагнозата.



Балансирана транслокация t(2;4) установена при родител след амниоцентеза – поведение

Х. Иванов^{1,2}, А. Лиев^{1,2}, И. Желязков², В. Стоянова^{1,2}

1. Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет Пловдив

2. Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

УВОД

Репродуктивните неудачи могат да бъдат причинени от различни фактори. Сред тях наличието на балансирана хромозомна транслокация в кариотипа се наблюдава между 0,6% и 9,2% от безплодните двойки с повтарящи се аборти (Vozdova et al., 2012). Реципрочната транслокация се определя като обмен на хромозомен материал между раменете на 2 нехомоложни хромозоми, като по този начин се променя структурата, но не и количеството на генетичния материал. Носителите на балансиран хромозомни транслокации имат цялата необходима генетична информация за нормално развитие. Балансираните транслокации могат да се предават през поколения; смята се, че повечето унаследени случаи са фенотипно нормални, в резултат на унаследеното балансирано пренареждане (Kim et al., 2011). При носителство на балансирана хромозомна транслокация при един от двамата партньори, рискът от спонтанен аборт се удвоява (Kavalier, 2005). Индивидите с балансирана реципрочна транслокация имат висок процент на небалансирани гамети, нарушена или намалена гаметогенеза, произвеждат голям брой небалансирани ембриони и имат по-голям шанс да бъдат безплодни и / или с висок риск от зачеване на ембрион с хромозомна аберация, водещо до повтарящи се спонтанни аборти или деца с вродени аномалии (Fischer et al., 2010; Fiorentino et al., 2011; Mokánszki et al., 2012).

Случай

Представяме случай на младо семейство, при което е извършена пренатална диагноза при бременната, по повод повишен риск от късен пренатален биохимичен скрининг. При плода е установен кариотип 46,XX, inv(9)(p12q13) (фиг. 1). Това е индикация за провеждане на хромозомен анализ при родителите с цел установяване произхода на инверсията и уточняване на последващо поведение. Проведеният цитогенетичен анализ на родителите показва, че инверсията е унаследена от бащата, при майката се установи балансирана транслокация 46,XX,t(2;4)(q31;q35) (фиг. 2).



Фиг.1 46,XX,t(2;4)(q31;q35)



Фиг.2 46,XX, inv(9)(p12q13)

Дискусия

Носителите на балансиран транслокационни са около 0.08-0.3% от нормалната популация (Kochhar and Ghosh, 2013). Носителството се свързва с повтарящи се спонтанни аборти или раждане на деца с вродени аномалии. Това е индикация за провеждане на пренатална диагностика при всяка бременност с цел установяване кариотипа на плода. Носителството на балансирана транслокация може да се разгледа и като индикация за провеждане на асистирана репродукция, последвана от предимплантационна генетична диагностика, което може да спести на двойката всички негативи от зачеване на дете с небалансирана хромозомна аберация и последващото прекъсване. Допълнително тази процедура допринася за намаляване на времето необходимо за реализиране на успешна бременност.

Представеният случай доказва, че е препоръчително извършването на генетична консултация преди планиране на бременност при всяка двойка за уточняване на поведението по време на бременността.

Литература:

1. Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, et al. (2011). PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum. Reprod.* 26: 1925-1935
2. Fischer J, Colls P, Escudero T and Munné S (2010). Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil. Steril.* 94: 283-289
3. Kavalier F (2005). Investigation of recurrent miscarriages: A successful pregnancy is the most likely outcome. *BMJ* 331: 121-122
4. Kim JW, Chang EM, Song SH, Park SH, et al. (2011). Complex chromosomal rearrangements in infertile males: complexity of rearrangement affects spermatogenesis. *Fertil. Steril.* 95: 349-352.
5. Mokánszki A, Ujjalusi A, Balogh E, Sümeji A, et al. (2012). Meiotic segregation study of a novel t(3;6)(q21;q23) in an infertile man using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Syst. Biol. Reprod. Med.* 58: 160-164.



Геномен Център
България

СЕР290 - свързани заболявания – вариабилна клинична изява при засегнатите пациенти

Тихомир Тодоров^{1,5}, Славена Атемин^{1,2}, Алеш Мавер³, Борут Петерлин³, Савина Хаджидекова⁴, Ваньо Митев², Албена Тодорова^{1,2,5}

¹ Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника“, гр. София, България

² Катедра по Медицинска Химия и Биохимия, Медицински Университет-София, България

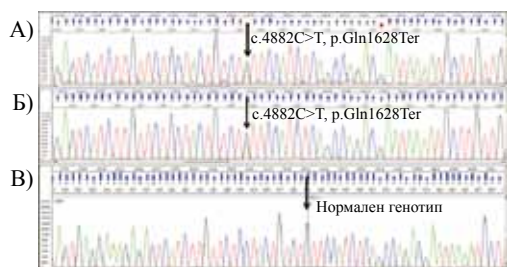
³ Център по Менделова Геномика, Любляна, Словения

⁴ Катедра по медицинска генетика, Медицински Университет - София, България

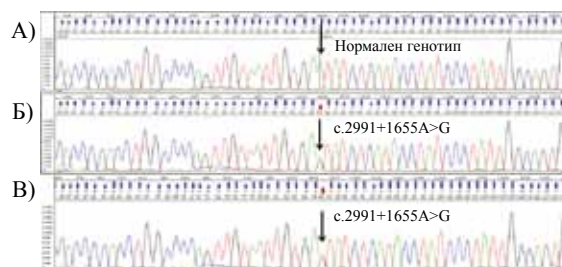
⁵ СМДЛ „Геномен Център България“, гр. София, България



Момче на 3 год. с клинична диагноза конгенитална амавроза на Лебер. На база на секвениране от ново поколение и секвениране по Sanger доказахме наличието на два хетерозиготни варианта в СЕР290 гена: с.4882С>Т; р.Gln1628Ter и с.2991+1655А>G. Патогенни хомозиготни или двойно хетерозиготни варианти са причина за Конгенитална амавроза на Лебер тип 10 (ОМIM:611755). Генетичен вариант с.2991+1655А>G в СЕР290 гена е докладван и преди при пациенти с Конгенитална амавроза на Лебер. Откритите варианти се класифицират като патогенни в ClinVar, СЕР290base, LOVD и HGMD базите данни. Секвенирането по Sanger при родителите доказва, че двата варианта са представени в двойно хетерозиготно състояние при пациента, което е в съответствие с рецесивния модел на унаследяване на СЕР290 - свързана конгенитална амавроза на Лебер (фигура 1 и фигура 2).

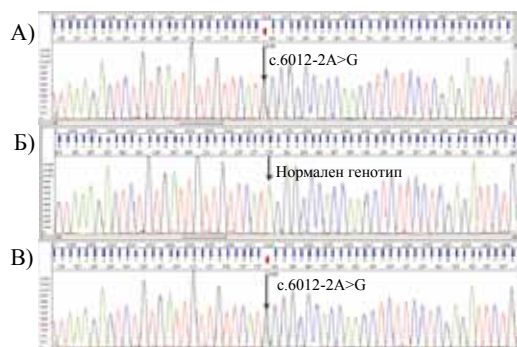


Фигура 1: Секвенционен профил на генетичен вариант с.4882С>Т; р.Gln1628Ter в СЕР290 гена. А) Профил на майката; Б) Профил на детето; В) Профил на бащата

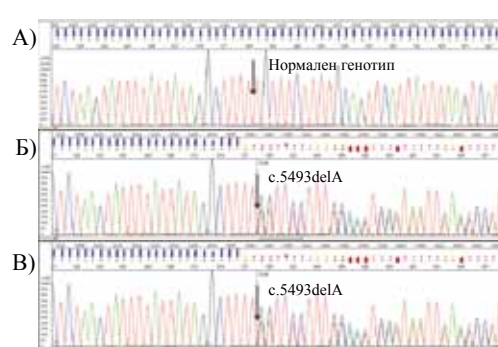


Фигура 2: Секвенционен профил на генетичен вариант с.2991+1655А>G в СЕР290 гена. А) Профил на майката; Б) Профил на детето; В) Профил на бащата

Вторият случай е фетус с предполагаема диагноза синдром на Мекел-Грубер (ОМIM: # 611134). Отново чрез секвениране от ново поколение доказахме наличието на два хетерозиготни варианта в СЕР290 гена: с.6012-2А>G и с.5493delA. Патогенни варианти в СЕР290 гена се свързват с клинична диагноза синдром на Мекел-Грубер тип 4. Сегрегационният анализ в семейството показва, че вариантът с.6012-2А>G е унаследен от майката (фигура 3) , а вариантът с.5493delA е унаследен от бащата (фигура 4), което отговаря на рецесивния модел на унаследяване.



Фигура 3: Секвенционен профил на генетичен вариант с.6012-2А>G в СЕР290 гена. А) Профил на майката; Б) Профил на бащата; В) Профил на фетуса



Фигура 4: Секвенционен профил на генетичен вариант с.5493delA в СЕР290 гена. А) Профил на майката; Б) Профил на бащата; В) Профил на фетуса

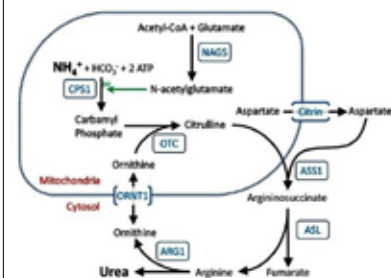
В заключение, посредством секвениране от ново поколение и класическо секвениране по Sanger, верифицирахме генетичната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при двама пациенти с различна диагноза и различна фенотипна изява, дължащи се на генетични варианти в един и същи ген - СЕР290.

ДВА СЛУЧАЯ НА КЛАСИЧЕСКА ЦИТРУЛИНЕМИЯ В ЕДНО СЕМЕЙСТВО

Весков Л¹, Ковачева К², Атанасова В¹, Камбурова З², Пейкова Н¹

¹ Клиника по неонатология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД, Плевен
² Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД, Плевен

Цитрулинемията е наследствено, автозомно-рецесивно заболяване от групата на нарушенията на уреинния цикъл, при което в кръвта се натрупват амоняк и други токсични субстанции.



Честота: 1 на 250 000

Генетична основа – мутации в гените ASS1 и

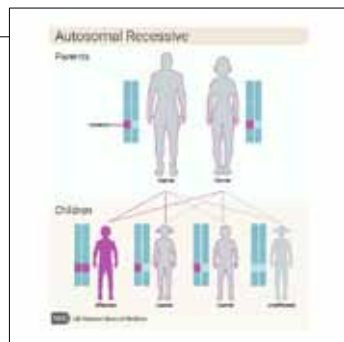
- симптоматика (**цитрулинемия II**) **Мутации в ASS1** → ↓ аргининосукцинат синтаза 1 → смущения в азотния метаболизъм → натрупване на амоняк и други отпадни продукти → характерна неврологична симптоматика (**цитрулинемия I**)
- Мутации в SLC25A13** → нарушена продукция на белтъка цитрин → нарушен транспорт на молекули, участващи в метаболизма на прости захари, уреинния цикъл и протеини, участващи в синтеза на нуклеотиди → натрупване на амоняк и други отпадни продукти → характерна неврологична

Клинични разновидности на цитрулинемията:

- Тип I или класическата цитрулинемия** – с прояви през първите дни от живота на привидно здрави новородени, при които се наблюдава прогресивно влошаване в неврологичния статус, следствие на хиперамониемията, с висок леталитет през неонаталния период.
- Тип II** – заболяване при възрастни, характеризиращо се с неврологична дисфункция, провокирана от медикаменти, инфекции, алкохол, хирургични интервенции.

Неонатална цитрулинемия – нелечимо и в зависимост от тежестта си често и несъвместимо с живота заболяване, презентиращо се със следната симптоматика (характерна за нарушенията на уреинния цикъл): летаргия, раздразнителност, повръщане, атаксия, невиреене, хиперамониемия, гърчове, хепатомегалия, кома.

- Диагностика:** глюкоза, електролити, КАС, амоняк и плазмени аминокиселини (ако има китове), АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза, билирубин, плазмен амоняк (директен индикатор за токсичността при нива >150 μmol/L).
- Терапевтичен подход:** намаляване до изключване на приема на протеини до 0.6 г/кг/ден, намаляване на катаболизма и осигуряване на възможност за екскреция на амоняка. Обсъжда се заместителна диета с алфа кетоанализи на есенциалните аминокиселини.



Два клинични случая на неонатална смърт в едно семейство (на родители без кръвно родство), вторият с доказана класическа цитрулинемия

Първа бременност → раждане на здраво доносно момиче

Втора бременност → хипотрофично доносно момиче, което умира на 2-дневна възраст в състояние на бързо развита се кома след светъл бесимптомен период. Анте мортем са взети изследвания, от които се подозира наследствено заболяване на аминокиселинната обмяна, но не се доказва.

Трета бременност → доносно момиче със симетрична интраутеринна хипотрофия, родено в асфиксия. През първите часове е с прояви на дихателна недостатъчност, поради което е проведена 24-часова кислородотерапия. Взетите изследвания доказват хемоконцентрация и преходна хипогликемия, липса системна възпалителна активност. Вливат се глюкозни разтвори. След стабилизиране на състоянието е захранено отначало с адаптирана формула, впоследствие закърмено. На 5-ти постнатален ден се наблюдава влошаване в състоянието с промяна в мускулния тонус и термолабилност. На следващия ден се разгръща гърчова симптоматика, поради което е преведено в Клиника по неонатология към УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД, Плевен.

При постъпването (на 6-ти постнатален ден) е сомнолентно, с гърчови прояви. Поради полицитемията е извършено частично обменно кръвопреливане. Терапията включва още емпирична антибиотична терапия поради невъзможност за изключване на инфекция и вливане на глюкозо-електролитни разтвори.

През следващите часове се отбелязва прогресивно влошаване в състоянието: бледо-сивкава, мраморирана кожа, задълбочаваща се дихателна недостатъчност, което налага ендотрахеална интубация и поставяне на механична вентилация, тахикардия до 200/мин., олигурия, ехографски данни за мозъчен оток. Към терапията се добавя допамин с цел оптимизация на микроциркулацията, плазмотрансфузия, бримков диуретик.

На 8-ми постнатален ден изпада в дълбока кома, отчитат се клинични данни на необратим циркулаторен шок, задълбочава се мултиорганната дисфункция.

На 10-ти постнатален ден детето екизира. Предвид фамилната данни, се подозира обменно заболяване с хиперамониемия още след първите неврологични симптоми, но в УМБАЛ-Плевен няма опция за изследване на серумен амоняк! Взети са кръв и урина за метаболитно изследване в Национална Генетична Лаборатория в София, което доказва диагнозата класическа цитрулинемия.

Сходността на симптомите и направените метаболитни изследвания при предходното дете насочват към същата диагноза.

Родителите са насочени за генетична консултация с оглед високия риск от 25% за повторемост на заболяването при последваща репродукция.

Книгопис:

- Clancy RR, Chung HI. EEG changes during recovery from acute severe neonatal citrullinemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Mar; 78(3):222-7. https://newenglandconsortium.org/protocols/acute_illness/urea_cycle_disorders/citrullinemia-AS.pdf
- Karthikeyan G, Jagadeesh S, Seshadri S, Häberle J. Citrullinemia type 1: genetic diagnosis and prenatal diagnosis in subsequent pregnancy. *Indian Pediatrics*. 2014; 50(10): 965-966. <https://eurekimag.com/research/052/093/052093776.php>
- Leibowitz J, Thoenen J, Spector E et al. Citrullinemia. *Virchows Archiv. A Path Anat and Histol*. 1978; 377:249. <https://doi.org/10.1007/BF00426954>
- Miller MJ, Soler-Alfonso CR, Grund JE, Fang P, Sun, Q, Elisei SH et al. Improved standards for prenatal diagnosis of citrullinemia. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015; 112(3): 205-209. <https://eurekimag.com/research/053/746/053746825.php>
- Wasibren SE, Cuthbertson D, Burgard P, Holbert A, McCarter R, Cederbaum S. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. 2018; 41(4):657-667. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-0983-3>
- Sanjurjo P, Rodriguez-Soriano J, Vallo A et al. *Eur J Pediatr*. 1991; 150:730. <https://doi.org/10.1007/BF00426954>
- Sugawara O, Taniguchi S, Sato H, Ichihashi K. Diagnosis of citrullinemia type 1 carriage after identification of mild citrullinemia on neonatal screening. *Pediatrics International*. 2018; 60(4): 383-384. <https://eurekimag.com/research/058/211/058211602.php>
- Venkatesh HA. Brief review on citrullinemia type 1: a urea cycle disorder. *J Neonatal Biol*. 2014; 3:3.



ДЪЛГИЯТ ПЪТ КЪМ ДИАГНОЗАТА - ПСЕВДОХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ ТИП 1А

Калева Н.^{1,2}, Димитрова Г.¹, Цветанова Цв.¹

¹УМБАЛ “Св. Георги” Клиника по Педиатрия и генетични заболявания – гр. Пловдив

²Медицински Университет, Катедра по Педиатрия – гр. Пловдив

УВОД

Псевдохипопаратиреоидизъм (PHP) е рядко заболяване на хормонална резистентност. Това е първият описан рецепторен дефект през 1942 г. от Fuller Albright. ✓ PHP се среща приблизително два пъти по-често при жените, отколкото при мъжете. Възрастта на изява варира от ранна детска до старческа. ✓ Диагностичира се обикновено след 8 г. в. по повод на хипокалциемия. Характерната лабораторна констелация е както при хипопаратиреоидизъм т.е. хиперфосфатемия, нормална алкална фосфатаза, хипокалциурия, но в съчетание с висок паратхормон. ✓ АНО фенотип (Albright hereditary osteodystrophy) – нисък ръст, затлъстяване, окръглено лице с хлътнала основа на носа, брахидактилия, подкожни осификати, нарушен зъбен емайл. Става видим след 4 г. в. Има 5 форми на псевдохипопаратиреоидизъм: PHP тип 1а (PHP-1a), PHP тип 1б (PHP-1b), PHP тип 1с (PHP-1c), PHP тип 2 (PHP-2) и псевдопсевдохипопаратиреоидизъм (PPHP). PHP тип 1А е най-често срещаният подтип и представлява 70% от случаите. Генетика: Молекулните дефекти в гена (GNAS1), кодираща α субединицата на стимулиращия G протеин (Gsa) или пострецепторни дефекти. Рольа на генотипа импринтинг – различна клинична изява в зависимост от това дали е мутирал майчиния или бащиния алел на гена.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

В. Г. П. – към момента на 5 год.11 м. възраст. Момиче родено в срок от първа, нормално протека бременност чрез планово цезарово сечение, поради пелвео-фетална диспропорция. Тегло при раждане 2300 грама, дължина – 45 см. На изкуствено хранене, поради агалактия на майката. НРР: ходи – 14 мес. в.; говори – 24 мес. възраст. На 1 г. в. детето е било с нормални антропометрични показатели: тегло – 10 кг, ръст – 76 см. На 2 г. 4 м. в. е консултирана с детски ендокринолог, поради изоставане във физическото развитие. Диагностичиран е първичен хипотиреоидизъм.

Обективно състояние

Малформативни стигми: седловиден нос; хипертелоризъм; малки, ниско разположени и лошо моделирани ушни миди; малки длани с къси пръсти.

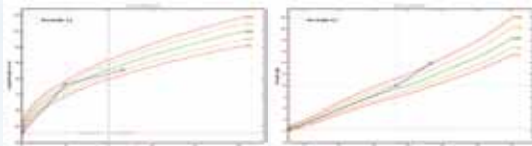
Кожа – пръснати по тялото хиперпигментни пълтни и релефни формации – на 2 г. 4 м. в. Хистологично са уточнени като calcinosis cutis в началото на 2018 г.

Нормален белодробен и сърдечен статус. Без хсм. Нормален неврологичен статус.



Растежна крива

Съотношение ръст/тегло



Лабораторни изследвания

Изследване	12. 2015	12. 2016	12. 2017	12. 2018	01. 2019	05. 2019
Тиреостимулиращ хормон (TSH) (0.34-5.6)	10.9	4.71	3.97	0.96	0.889	1.59
Свободен Т4 (FT4) (7.8-14.4)	7.47					
PTH (паратхормон) (11-67)				116	208	288
Алкална фосфатаза (ALP)	197			201	185	196
Калций в серум (2.2-2.8)	2.66			2.5	2.38	2.31
Калциурия					0.2 mg/kg/24h	
Фосфор – серум (1.2-1.9)	1.75			1.89	1.58	1.6
Магнезий (0.73-1.06)					0.86	

Образни изследвания на 2 г. 4 м. в.

Рентгенография на китка на 2 год. 4 мес. – костна възраст отговаря на 3 години календарна. (x+1,6 SDS).

Метакарпалните кости са скъсени, с подчертан конквтитет на дисталните метафизии.

Без отклонения от рентгенографите на таз и на лумбален отдел.



ФАМИЛНА АНАМНЕЗА

Майка – ръст – 146 см – под 3-ти перцентил. Наличие на дискретна диспропорционалност. Топчест нос, къси пръсти на ръцете и краката. Майката е била със зависен пролактин – 2012 г., – провеждано лечение преди забременяването ѝ.

Лабораторни изследвания: Калций – 2,4 ммол/л; Фосфор – 1,4 ммол/л; Магнезий – 0,98 ммол/л; Ионизиран Калций – 1,03 ммол/л; Паратхормон :109 pg/ml (11-67)

ОБСЪЖДАНЕ

PHP е рядко заболяване и обичайно не влиза в диференциалната диагноза на ниския ръст. Двете представени деца се проследяват активно по отношение изоставане във физическото развитие и лекостепенно такова в нпр – от 2 г.в. по-голямото и от кърмаческа по-малкото. И при двете е диагностициран хипотиреоидизъм, който би могъл да обясни състоянието. Наличието на дискретна диспропорционалност и липсата на catch up growth при нормализирана тиреоидна функция изведе на преден план възможността да се касае за хипохондроплазия. Заболяването се диагностицира само по фенотипни и рентгенови белези и понякога е необходимо по-продължително наблюдение за поставяне на сигурна диагноза. Обсъждани бяха и други по-редки скелетни дисплазии. При по-малкото дете, което е с по-изразена клинична симптоматика, бе изследван паратхормон още в кърмаческа възраст. Високите му нива тогава бяха приети като проява на вторичен хиперпаратиреоидизъм в резултат на вит Д дефицит /най-честата причина за хиперпаратиреоидизъм в детска възраст/. Липсата на ефект при лечебна доза на вит Д и появата на подкожни нодули в следващите години вече насочи към псевдохипопаратиреоидизъм. Фенотипът на майката и резултатите от лабораторните ѝ изследвания са повод да се мисли за най-честата форма на PHP – тип 1А. Същата бе потвърдена от генетичните изследвания. Диагностицираният първичен хипотиреоидизъм всъщност е в резултат на резистентност към TSH. Мутацията е намерена при двете деца и при майката. Заболяването се унаследява чрез генотип импринтинг т.е. клиниката е различна в зависимост от това дали е мутирал майчиния или бащиния алел на гена, тъй като последният не се експресира във всички тъкани. Децата са с тип 1А PHP, тъй като са унаследили мутацията от майката. Майката е с псевдопсевдохипопаратиреоидизъм /PPHP/ тъй като е с АНО фенотип и без хипокалциемия. При PPHP е мутирал бащиният алел, който нормално не се експресира в проксималния тубул на бъбреците, поради което липса хипокалциемия. На ниво кости където се експресират и двата алела на гена има частична резистентност и следователно АНО фенотип.

ИЗВОДИ

- ✓ Диагнозата на PHP в ранна детска възраст е трудна тъй като хипокалциемията се изявява след 8 г. в., а характерният АНО фенотип става видим след 4 г. в.
- ✓ Изследването на паратхормона трябва да влезе в диагностичния алгоритъм на нисък ръст в съчетание с дори дискретен дисморфизъм.
- ✓ Своевременното диагностициране на PHP и стартиране на лечение ще предотврати изявата на симптоматична хипокалциемия.
- ✓ Ранната диагноза ще спомогне за своевременно индустриране на пубертета. Съобщава се и за добър ефект от ранно стартиране на лечение с растежен хормон, което не само би осигурило добра растежна скорост, но би предотвратило ранното затваряне на епифизарните фузи обусловено от дефицита на Gα субединицата на рецептора.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

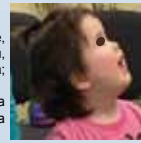
Момиче на 2 г. 8 м. в. към момента, родено в 38 г. С., от втора, патологично протекала бременност – с чести боледувания. Тегло при раждане – 2380 грама, дължина – 43 см. Поради майчино-фетална инфекция е лекувано 10 дни с АБ. НРР: ходи от 1 г. 6 м. в.; казва отделни думички към момента. През 2017 г., на 3,5 м. в. е хоспитализирана за първи път в клиниката по повод на диспропорционално изоставане във физическото развитие. От проведените хормонални изследвания с данни за хипотиреоидизъм. Стартирана заместителна терапия с Еутирокс.

Обективно състояние

Малформативни стигми: скъсяване на крайниците, предимно за сметка на проксималния сегмент; седловиден, топчест нос; псевдохидроцефална конфигурация на главата; кръгло лице.

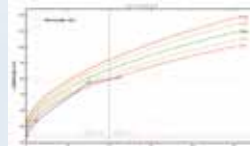
Наличие на подкожни нодули с ливиден оттенък на надлежщата кожа в десен хипохондриум, дясна ивица на област и в лумбална област – 1 г. 6 м. в.

Липса на нокътна плочка на втори и трети пръст на ляво ходило, дистрофични нокти на останалите пръсти. Без отклонение в останалия статус.



Растежна крива

Лабораторни изследвания



Изследване	02. 2017	05. 2018	01. 2019
Тиреостимулиращ хормон (0.34-5.6)	11	1.4	0.307
Свободен Т4 (7.8-14)	8.3		
PTH (паратхормон) (11-67)	205	277	898
Алкална фосфатаза	402	212	205
Калций-серум (2.2-2.8)	2.3	2.5	2.38
Калциурия		0.15	0.08
Фосфор - серум (1.2-1.9)	1.75	2.04	1.98
Магнезий (0.73-1.06)	0.86	0.86	0.94

Образни изследвания на 2 г. 3 м. в.



Костната възраст отговаря на възраст от 3 години. Метакарпалните кости са къси и груби, като подчертано са скъсени трета, четвърта и пета.

Подобна е структурата и на фалангеалните кости с деформация на 5-тите до клинодактилия.

Костите образувачи предлакътницата са с резки и гладки очертания и непроменена костна структура.

Ехография на щитовидна жлеза: с нормална топка, големина и ехо структура.

