



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2020 г.
Supplement

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

ЕДИНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Виртуален Конгресен Център

11-12 септември 2020 г.

С подкрепата на:



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Платинен спонсор



Златен спонсор



Бронзов спонсор



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

проф. г-р Румен Стефанов
доц. Цонка Митева
доц. Весела Стефанова
доц. Георги Искров
Владимир Томов
г-р Георги Стефанов
г-р Радостина Симеонова
г-р Иван Чирпъков

г-р Лиляна Грозданова
г-р Елеонора Христова
г-р Елена Митова
Стефан Стефанов
Александра Иванова
Евелина Ръжева
Елена Полякова

НАУЧЕН КОМИТЕТ

акад. Иван Миланов
проф. Албена Тодорова
проф. Валерия Калева
проф. Виолета Йотова
проф. Емил Паскалев
проф. Жанет Грудева-Попова
проф. Ива Петкова
проф. Ивайло Търнев
проф. Иван Иванов
проф. Иван Литвиненко
проф. Людмила Матева
проф. Радка Тинчева
проф. Силвия Чернинкова
проф. Тошко Лисичков
проф. Тройчо Троев
доц. Александър Оскар
доц. Анета Иванова

доц. Анна Попова
доц. Велина Гергелчева
доц. Веселина Горанова
доц. Гертана Петрова
доц. Евгений Хаджиев
доц. Мариана Господинова
доц. Мариела Генева-Попова
доц. Мария Стаевска
доц. Олиана Бойкинова
доц. Светлан Дерменджиев
доц. Теодора Чамова
доц. Трифон Червенков
г-р Виолета Бенинска
г-р Красен Венков
г-р Стайко Сарафов
г-р Веселин Бояджиев
адв. Мария Шаркова



Уважаеми колеги и приятели,

Имам удоволствието и честта да Ви приветствам на 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, която ще се проведе на 11-12 септември 2020 г. За единадесета поредна година водещи медицински специалисти, пациенти, студенти по медицина и представители на индустрията ще се съберат да представят и обсъдят новостите и актуалните тенденции в диагностиката, лечението и проследяването на редките болести, развитието на европейските референтни мрежи и достъпа до иновации в областта на редките заболявания и лекарствата сираци. Тазгодишното събитие ще протече по малко по-различен начин. В контекста на глобална пандемия, 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци ще се проведе дистанционно онлайн. Всяко ново начало е трудно. За кратко време обаче успяхме да изградим уникален Виртуален конгресен център. Тази иновативна дигитална платформа пресъздава максимално модела на живата конференция. Нещо повече, Виртуалният конгресен център на Института по редки болести предоставя множество допълнителни възможности за общуване и взаимодействие между участниците преди, по време на и след конференцията. Надявам се 11-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци да бъде едно полезно и приятно събитие за всички участници. Бъдете здрави!

*Проф. Румен Стефанов, дм
От името на Организационния комитет*

РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРНИЯ ДРОБ – КАКВО ЗНАЕМ ДНЕС?

Матева Л

УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

След създаването на Европейската референтна мрежа за редки чернодробни заболявания при деца и възрастни (ERN RARE-LIVER) през декември 2017 г., настъпи нова ера в организацията, диагнозата, лечението и проследяването на тези заболявания в Европа. Обхванати са широк спектър чернодробни болести, разпределени в следните групи: 1) аутоимунни, 2) метаболитни, билиарна атрезия и други жлъчни/холестатични заболявания, вкл. алфа-1 антитрипсинов дефицит и болест на Уилсън, 3) структурни чернодробни заболявания – кистозни, редки чернодробни тумори, съдови заболявания, 4) редки чернодробни заболявания по време на бременност и бременност при жени с редки чернодробни заболявания и 5) редки причини за остра чернодробна недостатъчност. Системата за клинично управление на пациента позволява достъп до експертна консултация (диагностиката и лечение) на пациенти с редки или слабо разпространени сложни чернодробни заболявания. Създаденият регистър позволява оценка на резултатите по изпълнение на целите за качество и е база за изследователска дейност. Разработват се и се актуализират клиничните насоки за поведение и пътя за реализиране на грижите за пациента. Това се постига и благодарение на тясното сътрудничество с пациентските организации, както и с Европейското дружество по педиатрия, гастроентерология, хепатология и хранене (ESPHGAN) и Европейската асоциация за изучаване на черния дроб (EASL). Едно забележително постижение е участието на пациенти в разработването на насоките на EASL за първичен билиарен холангит и първичен склерозиращ холангит. Те помогнаха да се идентифицират важни области за подобряване на грижата – насочиха вниманието към симптоми, които са недооценени, като сърбежа и умората. Предложен е модел за прехода – пътица за непрекъснатост на грижите от дете до възрастен. Обширната академична програма непрекъснато разширява обема и качеството на обучението, научноизследователската и развойна дейност.

В заключение, ERN RARE-LIVER постави началото на истинско интегрално сътрудничество между много експертни центрове в Европа с ясна цел – подобряване на здравето на пациентите и грижите за тях, здравеопазването, научните изследвания и образованието, свързани с редките чернодробни заболявания.

МИЕЛОФИБРОЗА – НЯКОИ ГЕНЕТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

Ненова И^{1,2}, Белева Е^{1,2}, Линева А², Енчев К², Георгиева А²

¹ Катедра по клинична онкология, Медицински университет – Пловдив

² УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Въведение. Първичната миелофиброза (ПМФ) има познати генетични особености. Вторичната (ВМФ), след еволюция на есенциалната тромبوцитемия (ЕТ) и полицитемия вера (ПВ), рядко е обект на генетичен анализ.

Пациенти и методи. Проведено е ретроспективно проучване (2010-2020 г.) на пациенти с МФ. Диагностицирани са чрез критериите на СЗО 2016 г. Прогностичният риск е оценен според IPSS, DIPSS, DIPSS plus. Извършен е цитогенетичен анализ на костномозъчни клетки в генетичната лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, както и молекулярно генетично изследване на кръв в СБАЛХЗ – София и ВМА – София.

Резултати. Анализирани са 11 случая на ПМФ и 6 на ВМФ. При 7 от пациентите с ПМФ (63.6 %) е доказана JAK2V617 мутация. При останалите 4 болни с ПМФ, отрицателни за JAK2V617F мутация, трима са с мутация в гена за CALR. При един пациент се регистрира структурна аномалия del (8)(q22).

От пациентите с ВМФ 5 (83.3%) са носители на JAK2V617F мутация. Цитогенетичното изследване на един болен показва комплексни генетични аномалии, 46XY, 41-43, XY, -5,-8,-11,-12,-13,-14,-15,-20,-21, хипотетраплоидия, което определя прогностичния риск за бластна трансформация като висок.

Обсъждане. В сравнение с цитогенетичния анализ, молекулярно генетичното изследване (FISH, NGS) при МФ може да идентифицира диагностично важни мутации в гените за JAK-2, CALR, MPL, а така също и по-рядко срещани, но с прогностично значение – ASXL1, DNMT3A. Демонстрираният от нас случай показва генетични аномалии чрез които може да се проследи еволюцията на болестта от ПВ и ЕТ във ВМФ.

Заклучение. Цитогенетичният анализ паралелно с молекулярно-генетичния може да даде прогностична информация и база за индивидуален терапевтичен подход при МФ.

ЛЕКАРСТВО-СВЪРЗАНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АКРОМЕГАЛИЯ – ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА ФАРМАЦЕВТА

Първанова А, Камушева М, Русенова Я, Димитрова М

Категра „Организация и икономика на фармацията“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Въведение. Акромегалията е рядко ендокринологично заболяване, при което често се налага доживотен прием на лекарства. С появата на нови възможности за терапия се осигуряват улеснен терапевтичен прием, подобрени терапевтични резултати и качество на живот.

Цел. Да се определят възможните актуални и потенциални лекарство-свързани проблеми (ЛСП), които могат да бъдат идентифицирани и предотвратени от фармацевтите в хода на отпускане на лекарствата и проследяване на състоянието на пациентите с акромегалия.

Материали и методи. Извършен е систематичен преглед на научната литература, анализирани са кратките характеристики на лекарствените продукти, прилагани при пациенти с акромегалия, и създадените насоки и ръководства за включване на фармацевта в цялостната грижа за пациента.

Резултати. Като специалист по лекарствата, фармацевтът има основна роля в навременното идентифициране на актуалните и предотвратяване на потенциалните ЛСП. Възможните ЛСП при пациенти с акромегалия са нежелани лекарствени реакции (НР), лекарствени взаимодействия, неправилно приложение, непридържане към терапията. Проблемите при инжектиране могат да се сведат до минимум чрез ефективно обучение на пациентите относно техниките и режима на инжектиране. Основните НР при соматостатиновите аналози (ССА) са стомашно-чревни разстройства, хипергликемия и диабет, повишени чернодробни ензими. Може да се наложи коригиране на дозата на бета блокери и антидиабетни лекарства, поради възможни лекарствени взаимодействия със ССА. Основните фактори за непридържането са странични ефекти, липса на симптоми, финансови проблеми, неудобства при прилагането на лекарства и липса на мотивация.

Заклучение. Изборът на най-подходящата терапия за конкретния пациент, мултидисциплинарният подход, активното участие на фармацевта в идентифициране и предотвратяване на ЛСП и дългосрочното мониториране са ключови за постигане на терапевтичните цели при пациенти с акромегалия.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА STARGARDT

Мермеклиева Е¹, Каменарова К²

¹ Клиника по офталмология, УБ „Лозенец“, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

² Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

Въведение. Болестта на Stargardt е рядко очно заболяване, но е най-често срещаната наследствена ювенилна макулна дистрофия, най-често причинена от мутации в ABCA4 гена.

Цел. Да се представи клиничен случай на рядко очно заболяване – болест на Stargardt, потвърден клинично, електрофизиологично и генетично.

Материали и методи. Извършени бяха пълен клиничен преглед, фундусавтофлуоресценция, оптична кохерентна томография и електрофизиологични изследвания, благодарение на които бе поставена клинична диагноза, потвърдена и генетично.

Резултати. Установи се класически фенотип на болест на Stargardt, проявен при момче на възраст 10 г. с намалена зрителна острота, атрофия на слоевете на фоторецепторите и ретинния пигментен епител в макулата и хипоавтофлуоресценция във фовеята. На фФЕРГ се установява, че няма дифузно засягане на конусчетата. На мФЕРГ се демонстрира по-ниската конусчева активност в областта на централната макула в двете очи, което е характерно за наследствените макулопатии и ги отличава от cone-rod дистрофиите, при които се наблюдава генерализирана увреда на фоторецепторите в ретината. Генетичните изследвания установяват две миссенс мутации: c.3113C>T (p.Ala1038Val) и c.1622T>C (p.Leu541Pro) в cis положение и миссенс мутация c.2588G>C (p.Gly863Ala) в другия аел на гена ABCA4. Двата патогенни варианта c.3113C>T и c.1622T>C образуват комплексен аел p.[A1038V; L541P], който се открива в генома на здравата майка. Другата мутация c.2588G>C засяга силно консервативна аминокиселина от протеина ABCA4 (p.Gly863Ala) и е унаследена от клинично здравия баща на пациента, който е хетерозиготен носител.

Заклучение. Комплексното клинично, електрофизиологично и генетично изследване на пациентите с редки наследствени ретинални дистрофии е от изключителна важност за поставяне на правилната диагноза и избора на терапевтично поведение.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ДЕЛЕЦИЯ НА ДИСТАЛНАТА ЧАСТ НА 13-ТА ХРОМОЗОМА – КЛИНИЧНА И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Митева-Марчева Н^{1,2}, Иванов Х^{1,2}, Чочкова Л^{1,3}, Димитров Д¹, Паскалева И^{1,3}, Иванов И^{1,3}, Стоянова В^{1,2}

¹ Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Пловдив

² Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“

³ Отделение по педиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“

Въведение. 13q-делеционният синдром е рядко генетично заболяване, дължащо се на делеция на сегмент или на цялото дълго рамо на хромозома 13. Размерът и локализацията на делецията определят различна по тежест фенотипна изява. При раждането най-честата манифестация е ниско тегло, хипотония, нарушения в храненето, характерен лицев дисморфизъм, вродени аномалии на сърдечно-съдова, урогенитална, ендокринна, гастроинтестинална и нервна система.

Материал и методи. Представяме кърмаче на 2 м.в., родено в 39 г.с. по нормален механизъм, от четвърта, нормално протекла бременност. С ниско тегло при раждане, в тежка асфиксия, хипотермично и в сопорозно състояние; с изява на два клонично-тонични пристъпа. Установени междупредсърден и междукамерен дефекти, трахеоезофагеална фистула, хоанална атрезия, холопрозенцефалия, агенезия на корпус калозум, кистично разширен четвърти вентрикул, хипотония, микроцефалия с микрофталмия, дисморфичен лицес. Липсва фамилна обремененост. Проведен цитогенетичен анализ на лимфоцитна култура.

Резултати. Цитогенетичният анализ на пробанда показва 46,XX, del(13)(q14→qter). Родителите отказаха цитогенетично изследване.

Дискусия. Фенотипът е на полималформативен синдром, включващ и синдром на Dandy-Walker. Установената делеция в 13q14→qter се асоциира с множество аномалии и е една от причините за Dandy-Walker синдром. Обикновено Dandy-Walker малформацията е спорадична, но може да бъде и унаследена при наличие на балансирана транслокация у някой от родителите.

Заклучение. Представеният случай потвърждава необходимостта от осъществяване на медико-генетична консултация при всяко дете с вродени аномалии. Това дава възможност за уточняване на диагнозата, прогнозиране хода на заболяването, преценка за възможност от адекватно лечение и профилактика в засегнатите семейства.

Y МИКРОДЕЛЕЦИИТЕ КАТО ПРИЧИНА ЗА НАРУШЕНА СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Левкова М^{1,2}, Червенков Т^{1,3}, Хачмериян М^{1,2}, Ангелова Л¹

¹ Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – Варна

² Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Света Марина“

³ Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Света Марина“

Въведение. Y микроделециите са втората най-честа генетична причина за инфертилитет при мъжете след синдрома на Клайнфелтър. Европейската асоциация по андрология препоръчва тяхното изследване като причина за инфертилитет при мъже с концентрация на сперматозоидите в еякулата под $5 \times 10^6/\text{ml}$.

Материали и методи. В изследването са включени 50 мъже с неизяснен първичен инфертилитет, с нормален кариотип и концентрация на сперматозоидите в еякулата под 5×10^6 на милилитър. За диагностиката на микроделеции в Y хромозомата е използван kit AZF System Y-chromosome на Sacace Biotechnologies, Como, Italy според протокола, описан от производителя. Изследвани са следните маркери върху дългото рамо на Y хромозомата: ZFX/Y, sY86(AZFa), sY127(AZFb), sY254(AZFc), SRY, sY84(AZFa), sY134(AZFb) и sY255(AZFc).

Резултати. Средната възраст на участници с нарушена сперматогенеза беше 34 години, като 23 мъже (46%) бяха с азооспермия, а другите 26 човека (54%) – с тежка форма на олигозооспермия. След провеждане на молекулярно-генетичния анализ за търсене на микроделеции в Y хромозомата, беше установено, че 2 мъже (4%) са носители на делеция в AZFc региона на дългото рамо на Y хромозомата. Единият от тях беше с азооспермия, а другият с концентрация на сперматозоидите в еякулата $0,7 \times 10^6/\text{ml}$. Намерените делеции бяха нововъзникнали и не се установиха в мъжки родственици от първа степен. Останалите 48 мъже (96%) имаха нормален генотип.

Дискусия. Постигнатата генетична диагноза на нарушената сперматогенеза даде възможност за съставяне на индивидуален план за репродуктивно поведение. Това поставя въпроса за необходимостта от скринингово изследване за наличие на делеции в дългото рамо на Y хромозомата при всички мъже с нарушена сперматогенеза, особено тези с азооспермия и тежка олигозооспермия.

ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ РАЗКРИВА СЛОЖЕН ХЕТЕРОЗИГОТ В ГЕНА CRB1, ВОДЕЩ ДО НЕСИНДРОМНА ФОРМА НА RETINITIS PIGMENTOSA

Михайлова Б¹, Каменарова К², Михова К², Кънева Р², Шандурков И¹

¹ Специализирана очна болница за активно лечение „Вижън“, София

² Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

Въведение. Пигментната дегенерация на ретината (Retinitis pigmentosa, RP, OMIM #268000) е най-честата форма наследствена ретинопатия с послегователна загуба и на двата типа фоторецепторни клетки (пръчици и конусчета). Генът CRB1 (OMIM #604210) кодира протеин (Crumbs Homolog 1), който има ключова роля за нормалното развитие на фоторецепторните клетки на ретината. Рецесивни мутации в CRB1 се асоциират с RP12, Cone-rod dystrophy и Leber congenital amaurosis 8.

Целта на настоящата работа е да се представи рядко срещана несиндромна форма на RP при 12-годишно дете и да се установи генетичната причина за клиничната ѝ изява.

Материали и методи. Използвана е платформа MiSeq (Illumina®) за секвениране от ново поколение и генен панел TruSight One (Illumina®), включващ 4813 гени, свързани с всички наследствени заболявания. Офталмологичната изява се проследява и документира от 2015 г. от детски офталмолог.

Резултати. Установиха се две миссенс мутации: с.2308G>A (p.Gly770Ser) и с.2843G>A (p.Cys948Tyr) в двата алела на гена CRB1. Първата промяна (с.2308G>A) е докладвана като патогенна и се среща с ниска честота в общата популация (3/120682, ExAC). Открива се при асимптомната майка на детето, която е хетерозиготен носител. Другата замяна (с.2843G>A) е с по-висока честота в общата популация (25/119820, ExAC) и също с доказан патогенен ефект. Унаследена е от здравия баща, който е хетерозиготен носител.

Дискусия. Сегрегационният анализ потвърждава, че двете генни замени в CRB1, с.2308G>A и с.2843G>A, открити при пациентката, са разположени на различни хромозоми. Двете промени се определят като патогенни според ACMG критериите и са най-вероятната генетична причина за наблюдавания клиничен фенотип при пациентката – автозомно-рецесивната несиндромна форма на RP.

ХРАНЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛИКОГЕНОЗА ТИП 1

Герчева К¹, Хубенова М²

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Катедра по хигиена, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Гликогенозата тип 1 спада към група заболявания, при които има дефект в синтеза или разграждането на гликогена. Той се дължи на дефицит в активността на глюкозо-6-фосфатазата или на дефект в транспортера. Тя се характеризира с прекомерно натрупване на гликоген и мазнини в черния дроб и бъбреците. Клиничната проява се изразява в хипогликемия, хепатомегалия, реномегалия, ксантоми и аномалии в растежа и развитието.

Основна част от лечението и контрола на болестта е съставянето на подходяща диета, която да осигури пълноценно хранене, необходимо за нормалния растеж и развитие, както и поддържане на кръвната захар в референтни граници.

За да се избегне хипогликемията е необходимо хранене през няколко часа, включително и през нощта, като 60-70% от общата енергийна стойност за 24 ч. заемат въглехидратите, препоръчително полизахариди, тъй като те поддържат нивото на кръвната захар за по-дълго време (евентуално хранителни добавки, като царевичното нишесте). Важно е да се избягват храни, съдържащи фруктоза, захароза, галактоза, поради дефект в превръщането им в глюкоза. За нормалния растеж и развитие е необходим достатъчен прием на белтъци – 10-15%, но и намален прием на мазнини – 10-15%. Поради риск от нарушения в растежа на костите е възможно да се приемат хранителни добавки – вит. Д и калций.

ПРОМЕНЕНАТА ЧРЕВНА МИКРОБИОТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРАДЕР-ВИЛИ СИНДРОМ

Желязкова Н¹, Колева Р²

¹ Магистър Инфекциозна Биология, University of Glasgow

² ДКЦ – 1, Стара Загора

Въведение. Prader-Willi Syndrome (PWS) е често срещана форма на синдромно затлъстяване в детска възраст и една от важните му характеристики е лошо наддаване на тегло в кърмаческа възраст, последвано от прогресираща хиперфагия и затлъстяване.

Цел. Оценка на литература, налична в NCBI, относно разликите в чревната микробиота при пациенти с PWS.

Резултати. Разлики са наблюдавани при α и β индекси на микробиотичното разнообразие между пациенти с PWS и затлъстяване, като филогенетичното разнообразие е намалено при групата на PWS пациенти. След тестване на микробиотата с 16S rRNA, Clostridiales и Bacteroidales са в значително по-голямо количество при пациенти с PWS. Предполага се, че това са причините за нарушения при инсулиновата резистентност и нивата на липидите. При пациентите с PWS е наблюдавано повишаване на десет рога от микробиотата, включващи Akkermansia, Desulfovibrio, три рога от тип Tenericutes, както и два рога от царство Археи (Methanobrevibacter and vadinCA11), в сравнение с пациенти със затлъстяване.

Скорошно проучване с 30% калорийна рестрикция и увеличение до 50 гр на несмилаеми фибри променя чревната микробиота на пациенти с PWS и обезитет, от микробиота с високо разнообразие на бактерии, секретиреща токсини, към микробиота доминирана от Bifidobacterium. Това показва, че промяната на диетата може да допринесе до подобрение на чревната микробиота при пациенти с PWS.

Дискусия. Ограничен брой проучвания поставят въпроса дали модулирането на чревната микробиота може да подобри метаболитните промени при синдромното затлъстяване.

ПРИЦЕЛНО СЕКВЕНИРАНЕ НА КЛИНИЧНИЯ ЕКЗОМ РАЗКРИВА ХОМОЗИГОТНА МУТАЦИЯ В ГЕНА СYP4V2, ВОДЕЩА ДО РЯДКА РЕТИНОПАТИЯ – КРИСТАЛНА ДИСТРОФИЯ НА ВІЕТТІ

Каменарова К^{1,2}, Михова К^{1,2}, Димова И², Кънева Р^{1,2}

¹ Център по молекулярна медицина, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

² Лаборатория по геномна диагностика, Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

Въведение. Кристалната дистрофия на Биети (Bietti crystalline dystrophy, BCD; OMIM #21037) е рядко заболяване с честота 1 на 67 000, при което многобройни малки, жълти или бели кристални отлагания от липидни съединения се натрупват в ретината и това води до прогресивна загуба на зрението. BCD се унаследява по автозомно-рецесивен модел и е свързана с мутации в гена СYP4V2 (цитохром Р450, семейство 4, подсемейство V, полипептид 2), който се експресира в ретици тъкани (включително ретината и роговицата).

Целта на настоящото проучване е да се установи генетичната причина за клиничната изява на BCD при 40-годишен пациент.

Материали и методи. Използвана е платформа MiSeq (Illumina®) за секвениране от ново поколение и генен панел TruSight One (Illumina®), включващ 4813 гени, свързани с всички наследствени заболявания (клиничен екзом). Установената мутация е потвърдена с директно секвениране.

Резултати. При пациента беше установена хомозиготна мутация с.802-8_810del17insGC (p.?), която представлява едновременна делеция на 17 нуклеотида (TCATACAGGTCATCGCT) и инсерция на два нуклеотида (GC) в район, засягащ сплайсинга на екзон 7 на гена СYP4V2. Тази мутация води до пропускане на екзон 7 от мРНК, значителна промяна в конформацията на протеиновата структура и тежка клиника при пациенти с BCD.

Дискусия. Откритата хомозиготна мутация не се среща в общата популация и е най-вероятната генетична причина за изявата на автозомно-рецесивна BCD при пациента. Предполага се, че този вид ретинопатия е погрешно диагностицирана при много пациенти, тъй като симптомите ѝ са подобни на тези при други дегенерации на ретината. Ето защо, провеждането на генетичен анализ има изключително важно значение за точността на поставената клинична диагноза.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА КОНЦЕНТРИЧНА СКЛЕРОЗА НА БАЛО

Атанасова С^{1,2}, Осман С¹, Радева Н³

¹ Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина“

² Катедра по нервни болести и невронауки, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

³ ДКЦ – 4, Варна

Въведение. Концентричната склероза на Бало (КСБ) е рядък вариант на Множествената склероза (МС), в която в бялото вещество на мозъка се появяват лезии, които не са с характерната за МС форма. Те са изобразени като концентрични слоеве, оставяйки цилиндъра на оста непокътнат. Учените са смятали, че прогнозата за заболяването е подобна на тази при остра множествена склероза, но сега се знае, че пациентите могат да оцелеят, а също така да се развие спонтанна ремисия.

Клиничен случай. Представяме ви случай на 33-годишна пациентка, с внезапно настъпила слабост на леви крайници, без придружаващи заболявания. От КТ на главен мозък бе описана лезия вдясно париеално, с неясни граници. След проведената МРТ на глава се уточни, че лезията е с обална форма, концентрична структура, с наличие на пръстеновидна зона на рестрикция на дифузията. След прилагане на контрастна материя се визуализираха два концентрични вала на усилване по типа на „непълн пръстен“ („отворени“ по посока на вентрикулите).

Дискусия. При описаният клиничен случай се обърнихме в диференциално-диагностичен план първичен лимфом на ЦНС, глиален тумор на ЦНС, вторична лезия. След проведеното лечение с високи дози кортикостероиди и последващото отчетено подобрение в неврологичния статус, и находката от МРТ и контролната такава, се прие, че се касае за рядката форма на МС – Концентрична склероза на Бало.

ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВРОДЕНИ АПЛАСТИЧНИ АНЕМИИ ЧРЕЗ НОВО-ГЕНЕРАЦИОННО СЕКВЕНИРАНЕ

Димова И¹, Каменарова К¹, Михова К¹, Банчев А², Христозова Х³, Спасов Н⁴, Спасова М⁴, Кънева Р¹

¹ Лаборатория по Геномна диагностика, Медицински университет – София

² УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“

³ УМБАЛ „Света Марина“

⁴ УМБАЛ „Свети Георги“

Въведение. Анемията е едно от най-честите заболявания в детска възраст. Около 5% представляват хемолитични анемии, част от които се дължат на наследствени дефекти: на еритроцитните мембрани, на хемоглобиновата продукция, ензимни дефекти. Много по-редки са апластичните анемии, при които се засяга костно-мозъчната продукция на кръвни клетки. Точната им диагноза е от критична важност за прогнозата и лечението.

Материали и методи. Тук представяме детайлно генетично характеризирани чрез ново-генерационно секвениране на клиничен екзом при 4 деца с предварителна диагноза Апластична анемия.

Резултати. При 3 от децата беше поставена генетична диагноза Анемия на Diamond-Blackfan, като 2 от тях носят мутация в най-често засегнатия ген RPS19 – таргет на проучвания за генна терапия. При третото дете се установи мутация в RPL5 гена, като се наблюдава по-разширена клиника с наличие на органични аномалии. При четвъртото дете генетичният анализ промени диагнозата – беше установена рядка автозомно-доминантна хемолитична анемия с телца на Хайнц.

Обсъждане. Таргетното екзомно секвениране има съществено значение за правилното диагностициране на апластичните анемии, с отношение към тяхната прогноза и лечение, определяне на риска, както и за генетичната характеристика на тези анемии в България.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ВРОДЕН ОСТЕОХОНДРОМ – ОТРАЖЕНИЯ

Попиванова М, Иванов А, Сертева Д

Отделение по обща и клинична патология, УМБАЛ „Свети Георги“

Остеохондромът, често отъждествяван с доброкачествен тумор на костната тъкан, е нарушение в нейния растеж и съзряване. Прогнозата му е добра, рядко рецидивира след отстраняване и крие опасност при малигнена трансформация. Макар и доброкачествен, нарастването му може да доведе до увреди, както в съседни структури, така и в далечни. Засяга по-често мъжкия пол, като се локализира предимно по дългите кости, по-рядко обхваща плоските и изключително рядко – гръбначния стълб.

Представяме случай с малформация в лумбо-сакралната област на гръбначния стълб на плод от женски пол, хистологично верифициран като остеохондром. Топиката на тумора е причина за стеноза на гръбначния канал, водещо до вътрешна хидроцефалия и изтъняване на паренхимата на главния мозък. Вродената малформация с нейните усложнения играят основна роля за танатогенезата на плода.

ТУМОР НА ВИЛМС – НЕПРЕДВИДИМ ВЪВ ВРЕМЕТО

Попиванова М¹, Иванов А¹, Беловежгов В¹, Исаков Б²

¹ Отделение по обща и клинична патология, УМБАЛ „Свети Георги“

² Клиника по детска хирургия, УМБАЛ „Свети Георги“

Нефробластомът, познат още като тумор на Вилмс, представлява злокачествен неопластичен процес на бъбрека с ембрионален произход. Честотата му е 7% от малигнените тумори в детска възраст, предимно между 2-4 години, като с възрастта тя намалява, а вродените случаи са изключителна рядкост. Описва се като некапсулирана, но добре отграничена от околната тъкан формация със сиво-белезникава срезна повърхност. Хистологично е трифазен – епителна компонента, стромални клетки и бластемни елементи, като е възможно да се срещне в бифазен или монофазен вариант. Въпреки че в паренхимата могат да присъстват напречнонабраздена мускулатура, мастна тъкан, хрущял или кост, това не го причислява към тератомите, поради липсата на органична диференциация. Симптомите варират от абдоминална болка, високо кръвно налягане, хематурия, анемия до изцяло липсващи в някои от случаите. Метастазира в лимфи възли, а по хематогенен път – предимно в бели дробове. Открит навреме с възможностите на образната диагностика, хистологично верифициран и третиран спрямо съвременните подходи на медицинската практика, има висока преживяемост.

Представяме два случая от нашата практика: вроден нефробластом, открит в некропсичен материал от абортен плод и случайна находка при 7-годишно момче, постъпило в болницата по повод инцидент с колело. Във втория случай туморната формация обхваща десния бъбрек, с едва доловима коремна асиметрия, без никакви субективни оплаквания. При отстраняване настъпва съмнение за тератом, което се разсеива с биопсичния отговор: частично кистичен диференциран бифазен нефробластом без анаплазия.

ГЕННО-МОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ ЗА МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

Петрова Г

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София

Експертен център по муковисцидоза, УМБАЛ „Александровска“

Въведение. Муковисцидозата (МВ) е сред най-честите редки заболявания и не случайно след картирането на отговорния за него ген през 1989 г., много научен потенциал и финансов ресурс е вложен по посока генно и генно-модифициращи лекарства. След 2012 г. (когато на пазара е пуснат първият официално одобрен медикамент) фармацевтичната индустрия влага милиони долари, в резултат на което днес има 4 одобрени препарата в САЩ и Европа и много молекули в процес на разработване.

Собствен опит. От края на 2019 г. в Експертния център по муковисцидоза към УМБАЛ „Александровска“ се започна лечение с генно-модифициращ продукт за определени мутации при 3 деца. За тримесечен период се наблюдава значимо подобрене в показателите от функционалното изследване на дишането (спирометрия и индекс на белодробен клирънс),

намаление на стойностите от потен тест и подобряване на нутритивния статус.

Заклучение. Лечението, насочено към коригиране на определен генотип, е напълно нова посока на терапия при МВ. Терапията с генни модификатори значително подобрява прогнозата и качеството на живот на пациентите с МВ, дължащи се на специфични мутации в гена CFTR. Остава да поддържаме здравето на всички други пациенти с МВ на най-високо ниво, така че те също да могат да се възползват от по-ефективна прицелна терапия, която ще бъде на разположение за тях в бъдеще, а защо не и до реализация на истинската генна терапия.

ТРИЗОМИЯ НА 16-ТА ХРОМОЗОМА ВЪВ ФЕТУС – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Яхя Д^{1,2}, Цветкова М^{1,2}, Левкова М^{1,2}, Хачмериян М^{1,2}, Ангелова Л¹

¹ Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – Варна

² УМБАЛ „Света Марина“

Въведение. Хромозомните аберации са състояния, водещи до спонтанен аборт в първи триместър в над половината от случаите на регистрирана бременност. Тризомията по 16-та хромозома, свързана с голям генетичен дисбаланс, е сред често срещаните находки при цитогенетичен анализ на абортивен материал.

Материали и методи. Представяме случай на спонтанен аборт в 5 г.с. – трета бременност и втори последователен спонтанен аборт от настоящия партньор. Проведен е цитогенетичен анализ на култивирани фибробласти от абортивна тъкан с анализ на 11 метафазни пластинки, оцветени диференциално чрез GTG – бендинг. Анализирани са и лимфоцитни култури от периферна кръв на двамата родители с цел изключване на балансирано хромозомно преустройство.

Резултати. При фетуса е установен кариотип 47,XY,+16, пълна форма, резолюция 400 бенда. Цитогенетичният анализ при родителите потвърди нормален кариотип – 46,XX при майката и 46,XY,22pstk+ps+ при бащата, резолюция 400-550 бенда. Резултатите са изгледани на 19-ти и 11-ти ген от пробовземането, съответно за фибробласти и лимфоцити.

Дискусия. В случая се потвърждава спорадично възникнала несъвместима с живота хромозомна аберация във фетуса, възникнала по време на гаметогенеза или много ранно онтогенетично развитие. Рискът за повторение при следваща бременност се оценява като нисък, равен на популационния.

Цитогенетичният анализ е трудо- и времеемък метод, изискващ висококвалифициран персонал. Въпреки огромния напредък на молекулярно-генетичните методи обаче, конвенционалното кариотипиране продължава да бъде полезен метод при изясняване на причините за настъпил аборт, особено когато е налично генетично звено с добра лабораторна практика върху различен вид биологичен материал. Бидейки финансово изгоден и добре познат, този метод вероятно ще остане предпочитан при невъзможност за по-масово предлагане на ДНК анализ за анеуплоидии у нас.

АРТРИТ КАТО ПРИЧИНА ЗА ДИАГНОСТИКА НА НЕРАЗПОЗНАТА БОЛЕСТ НА БРУТОН – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Андонова Я¹, Петрова Г², Папочиева В², Митева Д², Лисички К³, Лесичкова С⁴, Переновска П¹, Наумова Е⁴

¹ Медицински факултет, Медицински университет – София

² Клиника по педиатрия, „Александровска“; Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София; Експертен център по редки болести – ПИД

³ Клиника по педиатрия, Аджигадем Сити Клиник Болница Токуга

⁴ Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“; Катедра по клинична имунология, Медицински факултет, Медицински университет – София; Експертен център по редки болести – ПИД

Въведение. X-свързаната агамаглобулинемия на Брутон е една от най-честите форми на вроген имунен дефицит, дължащ се на мутация в гена за специфичния за Б лимфоцитите ензим тирозинкиназа на Bruton (BTK). Проявява се като дефицит на хуморалния имунен отговор, поради настъпил матурационен блок – пре-В-клетките не могат да се превърнат в зрели В-клетки, антитяло-продуциращи и плазматични клетки. В серума на пациента се откриват много ниски нива на имуноглобулини или те изобщо липсват като това води до повишена възприемчивост към инфекции.

Клиничен случай. Представяме момче на 3 години с нормално физическо и невропсихическо развитие. Фамилна обремененост – две момчета в семейството (втори братовчеди) са починали (на 10 и на 2 години и 8 месеца) от рецидивиращи инфекции – изказано е съмнение за имунен дефицит, който обаче не е доказан. Детето е със собствен атопичен терен

– хранителна алергия и медикаментозна непоносимост. От кърмаческа възраст е с чести инфекции на горните дихателни пътища (ангини, отити вкл. Пансинусит) и документирани 3 пневмонии и 3 бронхиолита. По повод на артрит е хоспитализирано в Болница Токуда, където са установени много ниски нива на имуноглобулините и е изказано съмнение за Болест на Брутон, която е потвърдена с имунологични и генетични тестове в УМБАЛ „Александровска“. Започната е субституция с интравенозен гамаглобулин с много добър ефект и добра поносимост.

Заключение. Независимо от утежнената фамилна анамеза и честите респираторни инфекции едва след изявата на артритта заболяването е диагностицирано и е започнато адекватно лечение. Угачно е личните лекари да се информират за 10-те насочващи признака за имунни дефицити, за да не се случат „необясними“ фатални инциденти.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА КОМПЛЕКСНА ВАРИАНТНА ТРАНСЛОКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

Николова Д¹, Дамянова В¹, Митев Л², Грахълвова Л², Радинов А³

¹ Катедра по медицинска генетика, Медицински Университет – София

² Катедра по клинична лаборатория и имунология, ВМА, София

³ Клиника по хематология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

Въведение. Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е хематопоетично заболяване на стволите клетки, включено в по-широката диагностична категория на миелопролиферативните неоплазми, асоциирани с формиране на Филаделфийска (Ph) хромозома. В 2–10% от случаите с ХМЛ, фузионният ген възниква заедно с вариантна транслокация, най-често с участие на хромозоми 9 и 22 и една или повече допълнителни хромозоми.

Материали и методи. Пациентът е преминал рутинно молекулярно-генетично тестване с real-time PCR система (Se-pherid GeneXpert), представяща количествено процента на BCR-ABL експресията (в %IS). Допълнително е направено кариотипиране, а цитогенетичната находка е потвърдена и с FISH анализ.

Резултати. Пациентът показва ниво на Филаделфийска хромозома от 51% и комплексна транслокация с участие на хромозоми 8, 9 и 22. Тризомия на 8 хромозома е потвърдена с FISH анализ при 33% от клетките.

Дискусия. В някои редки случаи на ХМЛ, Ph хромозома може да е маскирана в рамките на комплексно хромозомно преустройство. Тук ние представяме клиничен случай на пациент с ХМЛ позитивна за BCR-ABL фузионен ген и комплексна транслокация t(8,9,22).

ХРАНЕНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАРКОЛЕПСИЯ

Ценкова Л¹, Хубенова М²

¹ Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Катедра по хигиена, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Нарколепсията е неврологично заболяване, което се характеризира с хронична ексцесивна дневна сънливост, катаплексия, хипнагогни халюцинации и сънна парализа. При нарколепсия тип 1 (нарколепсия с катаплексия) се установяват ниски нива на специфичен невротрансмитер, наречен хипокретин (орексин), отговорен за регулацията на съня, апетита и телесната температура. При хора с нарколепсия броят на невроните, продуциращи хипокретин е значително понижен, като при някои индивиди липсващите неврони достигат 80-90%. Основните клинични прояви са ексцесивна дневна сънливост и нарушен сън през REM фазата. Сънната парализа, катаплексията и хипнагогните халюцинации също са сред проявите на нарколепсията.

В допълнение към медикаментозното лечение важна роля играе храненето. За да се предотврати затлъстяване при пациенти с нарколепсия е необходимо да се състави рационален режим на хранене, физическа активност и сън, изцяло съобразен с тяхното състояние. Секретцията на орексин се повишава от протеини, фибри, омега-3 мастни киселини, лактат, фруктоза, ферментирани храни и физическа активност и се понижава от захар. Препоръчителни микронутриенти за контрол на нарколепсията са калций, магнезий, холин, омега-3 мастни киселини, витамини от група В, витамин С. Освен видът на консумираната храна, влияние оказват и хранителните навици. Пропускането на закуската и нередовното хранене също се асоциират с влошено качество на съня. Лечението трябва да се придружава от съставяне на адекватен дневен и хранителен режим, включващ балансиран прием на макро- и микронутриенти, физическа активност и качествен сън.

БЕЛОДРОБНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ДЕЦА С МУКОВИСЦИДОЗА

Дешева М¹, Петрова Г^{2,3}

¹ Медицински факултет, Медицински университет – София

² Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София

³ Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

Въведение. Муковисцидозата представлява автозомно рецесивно мултисистемно заболяване, възникващо в резултат на мутация в гена, кодиращ трансмембранен регулатор на кистичната фиброза (CFTR). Натрупва се вискозен секрет, възпрепятстващ нормалното движение на епителните цилии – това обуславя и клиничната изява. В последните години продължителността на живота на засегнатите индивиди постепенно се е увеличавала, като реципрочно са зачестявали възникналите усложнения.

Цел. Да се направи оценка на необходимостта от ранно разпознаване на белодробни усложнения при деца с муковисцидоза, както и да се установи дали ранното откриване на инфекция с *Pseudomonas aeruginosa* е признак за неблагоприятна прогноза на заболяването.

Методи и материали. Представяме 5 случая от нашата практика с различно протичане на белодробни усложнения. 1) 11-годишно момиче с хронична инфекция със *Staphylococcus aureus*, което развива тежки бронхиектазии поради лош терапевтичен къмплайънс. 2) 9-годишно момче с хронична инфекция с *P.aeruginosa* и алергична бронхопулмонална аспергилоза. 3) 16-годишно момиче с бронхиална астма, хронична *P.aeruginosa* инфекция. 4) 16-годишно момиче с чернодробна цироза, хронична инфекция с *P.aeruginosa*, многократни носни кръвоизливи поради назални варици и прогресия на чернодробното заболяване. 5) 17-годишно момиче с хронична инфекция с *P.aeruginosa*, масивна хемоптиза, пневмоторакс, белодробна гангрена.

Резултати. Трина от представените пациенти претърпяват промяна в терапията и показват подобрение на състоянието. Останалите двама умират (едият от тях не е одобрен за трансплантация на бял дроб, а другият става жертва на влошила се гъбична инфекция).

Заклучение. Клиничните случаи са внимателно подбрани с цел да покажат разнообразието на белодробни усложнения при деца с муковисцидоза, както и лошата прогноза на ранно инфектиране с *P.aeruginosa* и значимостта на терапевтичния къмплайънс.

БОЛЕСТ НА ОЛИЕР И НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Атанасова С^{1,2}, Осман С¹, Димитров И^{1,3}

¹ Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина“

² Катедра по нервни болести и невронауки, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“

³ Катедра по здравни грижи – Филиал Сливен, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“

Въведение. Болестта на Олиер е рядко заболяване характеризиращо се с множество енхондромы, неравномерно разпределени в дългите кости, по-рядко в черепа и гръбначния стълб. Възможното разпространение на болестта на Ollier е 1/100 000, като мъжкия пол е засегнат два пъти по-често от женския. Болестта на Ollier не е генетично заболяване, но съществува риск от злокачествена трансформация на доброкачествените образувания.

Клиничен случай. В Първа Клиника по Нервни болести на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна постъпи жена на 23 години с оплаквания от силно главоболие и замъглено зрение. Пациентката е диагностицирана с болест на Олиер в ранна детска възраст, по повод на което е претърпяла неколкостепенни ортопедични интервенции на крайниците. От неврологичния статус се установи ограничена подвижност на двата очни булбуса вертикално и медиално. След проведената КТ на главен мозък бе описана туморна формация вдясно параселарно. Терапията с високи дози осмотични диуретици повлия на болковата симптоматика и бе отчетено подобрение в зрението.

Дискусия. Болестта на Олиер е рядко заболяване, характеризиращо се с деформация на скелета, причинена от неправилно развитие на костите. Въз основа на клиничния ход на заболяването на описания случай, образното изследване, повлияването от дехидратираща терапия, се прие, че се касае за метакондроматоза, съчетание между енхондроматозата и хередитарни мултипли екзостози.

GREIG CEPHALOPOLYSYNDACTYLY SYNDROME – РЯДКО, НО ЛЕСНО РАЗПОЗНАВАЕМО ЗАБОЛЯВАНЕ

Стоянова М¹, Хачмериян М¹, Цветкова М¹, Галчева С², Ангелова Л¹

¹ Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – Варна

² Катедра по педиатрия, Медицински университет – Варна

Въведение. Greig cephalopolysyndactyly синдромът (OMIM 175700) е рядко автосомно-доминантно заболяване, засягащо развитието на крайниците, главата и лицето. Основните прояви включват клиничната триада от полисиндактилия, макроцефалия с изпъкнало чело и хипертелоризъм. Заболяването е резултат на патогенен вариант на GLI3 гена (в 75% от случаите) или делеция на хромозома 7 (7p14.1).

Материали и методи. Представяме случай на 1-годишно момиче, фамилно необременено с генетични заболявания и вродени аномалии, с установена след раждането полисиндактилия на двете крачета. След консултация с генетик се описват следните дисморфични стигми: макроцефална конфигурация на главата, изпъкнали фронтални тубери, хипертелоризъм, ниско разположени ушни миди, постаксиална полидактилия на лява ръка (кожен пригатак), двустранна полисиндактилия на крачетата (раздвоен палец). Предвид съчетанието на изброените дисморфични белези и след дисморфологична литературна справка е изказано съмнение за Greig cephalopolysyndactyly синдром.

Резултати и дискусия. Извършеният цитогенетичен анализ за изключване на делеция в 7 хромозома като една от причините за синдрома показва балансирано хромозомно нарушение: 46,XX,inv(2)(p11.2-q13). Проведеният впоследствие молекулярно-генетичен анализ (секвенционен и делеционно/дупликационен) разкрива патогенен вариант в GLI3 гена (c.4288del). Мутации в този ген асоциират и с други генетични болести и състояния като Pallister-Hall синдром (полидактилия, раздвоен епиглотис, хипоталамичен хамартом, анална атрезия и гр.) и изолирана полидактилия. Наличието на характерните за Greig cephalopolysyndactyly синдром прояви при детето и откритият патогенен вариант потвърждават клиничната диагноза. Прогнозата за засегнатите обикновено е добра, като в редки случаи (в резултат на хромозомна делеция най-често) може да се наблюдават гърчове, забавено развитие и интелектуален дефицит.

Заклучение. Навременното поставяне на точна клинична и генетична диагноза при дете с малформативни стигми е от съществено значение за предоставяне информация на семейството, както по отношение на прогнозата за развитие на детето, така и за репродуктивния риск.

АДРЕНОКОРТИКАЛЕН КАРЦИНОМ С ТУМОРНА ИНФИЛТРАЦИЯ ВЪВ ВЕНА КАВА ИНФЕРИОР И ДЯСНО ПРЕДСЪРДИЕ

Тумбева Д², Груева-Попова Ж^{1,2}, Райчева Г^{1,2}, Пейчева Ц², Попов В^{1,3}

¹ Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ „Свети Георги“

³ Клиника по лечелечение, УМБАЛ „Свети Георги“

Въведение. Честотата на карциноми на надбъбречните жлези е 0,5-2/1 000 000. При тях изключително рядко се среща инвазия или туморна тромбоза на в. кава инфериор. Описание на случай с масивна и разпространена туморна инфилтрация в лумена на в. кава инфериор с прорастване до дясно предсърдие не намерихме в медицинската литература.

Клиничен случай. Касае се за пациентка на 58 г. с адренокортикален карцином на надбъбречна жлеза, T4NxM0, диагностициран през януари 2020 г. Лапаротомията потвърждава прорастване на формацията към ляв бъбрек, панкреас, стомах, диафрагма и трункус целиакус. Налице са ендокринни нарушения с повишени серумни нива на тестостерон. В хода на цитостатичната химиотерапия се появяват масивни отоци по долни крайници. На ангиопулмография има данни за формация в дясно предсърдие 42/22,5 мм, прилежаща към остиума на вена кава инф. Ехокардиография – мобилна кръгла формация 2,1/2,2 см, изхождаща от вена кава инф – вена кава инф. синдром вследствие на туморна инфилтрация. Случаят е преценен като иноперабилен.

Обсъждане. Въвеждането на КТ и МРТ позволи не само прецизно стадирание на малигнените заболявания, но и детайлно характеризирание на пораженията на съседни структури, което е важно за преценка на хирургична интервенция. Отдиференцирането на туморна тромбоза от други тромби е много трудно и се основава на контрастирането на вътрелуминалната формация при образни изследвания.

Заключение. Демонстрираният от нас случай насочва вниманието на онколозите към изключително рядко срещано усложнение на ретроперитонеалните тумори като потвърждава значението на модерни образни методи за стадиране.

ИНТЕСТИНАЛНА АТРЕЗИЯ КАТО КЛИНИЧНА ИЗЯВА НА МУКОВИСЦИДОЗА С РАЗВИТИЕ НА СИНДРОМ НА КЪСОТО ЧЕРВО

Карагьозова Л¹, Байчева М^{2,3}, Симов В¹, Хаджийски П^{2,3}, Кофинова Д^{2,3}, Георгиев Ц⁴, Петрова Г^{3,5}, Лазарова Е^{2,3}

¹ Отделение по педиатрия, МБАЛ „Национална кардиологична болница“

² Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“

³ Медицински университет – София

⁴ Клиника по детска хирургия, УМБАЛСМ „Пирогов“

⁵ Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

Въведение. Муковисцидозата (МВ) е автосомно-рецесивно полиорганно заболяване, което се дължи на мутация в гена за регулатора на трансмембрания транспорт CFTR – белтък, експресиран в лигавиците на гастро-интестиналния тракт, черния дроб, дихателната система, генитоуринарния тракт и други. При около 20% от пациентите първата изява е меконииумилеус, който може да протече с обструкция на терминалния илеум, или усложнено с пренатален волвулус, исхемична некроза с перфорация или интестинална атрезия.

Материали и методи. Представяме клиничен случай на пренатално установена и потвърдена с генетичен анализ МВ, с изява на интестинална атрезия с последваща резекция и развитие на синдром на късото черво (СКЧ).

Резултати. Касае се за кърмаче от мъжки пол с изява на меконииумилеус след раждането, наложил резекция на волвиран и некротизирал участък от тънкото черво с дължина 30 см. Визуализира се хипопластичен илеум и микроколон, изведена е илеостомата. Постоперативният период протича усложнено, с персистиращ малабсорбционен синдром и рецидивиращи инфекции. Включването на панкреасни ензими и оптимизиране на ентералното и парентерално хранене, както и своевременно лечение на инфекциозните усложнения дават възможност за стабилизиране на пациента.

Дискусия. СКЧ е заболяване, протичащо с интестинална недостатъчност, поради вроген дефект или обширна резекция на чревния тракт, и се характеризира с диария, малабсорбция на хранителните вещества, дилатация на червата и дисмотилитет. СКЧ при дете с подлежаща МВ определя трудно повлияващия се малабсорбционен синдром, независимо от оптимална ензим-заместителна терапия, и изисква продължително болнично лечение с произтичащия от това риск за инфекции с полирезистентни бактерии. Представеният случай показва значението на мултидисциплинарния подход за оптимизиране на диагностично-терапевтичния процес.

ГОТОВНОСТ НА ДЕНТАЛНИТЕ ЛЕКАРИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТ С ХЕМОФИЛИЯ

Мандова В, Стефанов Р

Катедра по социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Въведение. Всяка рутинна дентална процедура би могла да се превърне в животозастрашаваща, ако по време на лечението не бъде контролиран процесът на кръвене при пациенти с нарушения в коагулацията.

Цел. Целта на настоящия постер е да проучи и критично анализира готовността на денталните лекари да предоставят грижи на пациенти с хемофилия.

Материали и методи: В периода 2019-2020 г. е проведено социологическо проучване сред денталните лекари чрез пряка индивидуална анкета, която съдържа общо 15 открити, закрити и смесени въпроси. Анализът на данните е реализиран със статистическия пакет IBM SPSS Statistics v. 25 и Microsoft Office Excel 2016.

Резултати. Попълнени са 104 въпросника от зъболекари с трудов стаж, разпределен в три групи от 1-5г. (n=49; 47,10±4,89%), 6-15г. (n=42; 40,40±4,81%) и над 15г. (n=13; 12,50±3,24%), работещи в практики в шестте статистически териториални района (NUTS 2) в България. Относителният дял на денталните лекари, лекували пациент с хемофилия в практиката си (n=36; 34,62±4,66%), нараства с трудовия им стаж. Делът на тези, които не познават коагулопатията, е малък (n=12; 11,54±3,13%).

Дискусия. Въпреки че денталните лекари са запознати с оралната патология на хемофилията, съществува необходи-

мост от въвеждане на методика за профилактика и лечение на оралните заболявания при хора с това нарушение на кръвосъсирването. Това се потвърждава от факта, че е нужен продължителен опит за изграждане на собствени протоколи за работа с пациенти с коагулопатии, тъй като липсват разработени местни указания.

Заклучение. Познанията на генталните лекари за съвременните хемостатични техники и тяхната готовност за работа с пациент с хемофилия, както и тяхната колаборация с екип от специалисти, определят как ще протече ходът на гентален прием – рисков или напълно предвидим.

ЕПИЛЕПТИЧЕН СИНДРОМ С КЪСЕН ДЕБЮТ, АСОЦИИРАН С ШИЗЕНЦЕФАЛИЯ И АГЕНЕЗИЯ НА СЕПТУМ ПЕЛУЦИДУМ, ПРИ НОРМАЛНО НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО РАЗВИТИЕ

Игнатова В

Клиника по неврология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“

Въведение. Шизенцефалията е рядко нарушение на мозъчното кортикално развитие с честота 1,54 / 100 000. Тя се причинява от дефектна миграция на невроните с последващо образуване на цепнатини, простиращи се от пиа матер на церебралната стена до подлежащата вентрикулна повърхност. Често е свързана с допълнителни мозъчни аномалии като полимикрогирия, пахигирия, хетеротопия на сивото вещество, вентрикуломегалия, агенезия на корпус калозум и др. Агенезията на septum pellucidum е рядък конгенитален дефект (2-3 / 100 000 раждания в общата популация). Разглежданите аномалии най-често са съпътствани от когнитивен дефицит, психични разстройства, обучителни затруднения и епилептични пристъпи.

Цел. Представен е диагностично-терапевтичният подход при атипичен случай на 36-годишен мъж (АТЧ), леворък, с анамнеза за епилептичен дебют на 21-годишна възраст при напълно добро здраве до този момент.

Резултати. При насочена анамнеза беше установено, че пациентът е роден с прилагане на форцепс и е изплакал веднага, с нормално физическо и психическо развитие до зрелост. Клинично пристъпите се манифестират с изтръпване на дясната ръка и последващи гърчове и загуба на съзнание. Средната им честота е 3 пъти годишно. Обективното състояние е б.о. Проведените ЕЕГ установяват подчертана интерхемисферна асиметрия за сметка на нисковолтажен алфа-ритъм в лявата хемисфера и епизодична фокална пароксизмална активност. МРТ на главен мозък насочва към шизенцефалия на ниво цела медия в ляво с хетеротопия на сивото вещество ипсилатерално; липса на септум пелуцидум и атрофия на челния и темпоралния дял в ляво. Пациентът подлежи на периодично проследяване през 6 месеца. Въпреки резистентната си генеза, пристъпите са с добър контрол на фона на терапия с конвулекс и при редовно проследяване на плазмени нива.

Заклучение. Случаят представлява интерес поради рядката церебрална аномалия от една страна и атипичното клинично презентирание със сравнително късен дебют и липсващи неврологични и невропсихологични нарушения – от друга. Дискутирани са възможните етиологични нокси и е направен паралел с други публикувани казуси.

ЕНЗИМЗАМЕСТИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДЕФИЦИТ НА ЛИЗОЗОМНА КИСЕЛА ЛИПАЗА С ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Байчева М^{1,3}, Кадъм А^{2,3}, Хаджийски П^{1,3}, Кофинова Д^{1,3}, Лазарова Е^{1,3}, Тодоров Т⁴, Тодорова А⁴, Янева П^{1,3}

¹ Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“

² Отделение по клинична генетика, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“

³ Медицински университет – София

⁴ Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“

Въведение. Дефицитът на лизозомна кисела липаза (LAL-D) е рядко аутозомнорецесивно заболяване, причинено от мутации в LIPA гена. Понижената или липсваща ензимна активност води до натрупване на холестеролови естери в черния дроб, слезката, гастроинтестиналния тракт и кръвоносните съдове. Изявява се в кърмаческа възраст с тежката форма болест на Wolman, а при по-големи деца и възрастни с късната форма на натрупване на холестеролови естери. От 2015 г. е наличен медикамент, рекомбинантна форма на ензима, който е в основата на съвременното лечение.

Материали и методи. Представяме клиничен случай на LAL-D в детска възраст, описан е нов генетичен вариант, както и резултати от провежданото лечение.

Резултати. Касае се за момиче на 9 години с честни инфекции в ранното детство. На 7-годишна възраст се установява хепатоспленомегалия, повишени трансаминази (АСАТ 246 U/L, АЛАТ 331 U/L) и холестерол (общ 6.9 ммол/л), изключени са вирусни, аутоимунни и редица метаболитни заболявания. Диагнозата е поставена чрез определяне активността на ензима и е потвърдена чрез молекулярно-генетичен анализ. При мониториране на фона на диетично лечение се задържат увеличени ензими и дислипидемия – АСАТ 76 U/L, АЛАТ 149 U/L, общ холестерол 7.57 ммол/L, LDL 5.3 ммол/L. Едва след започване на ензимзаместителната терапия и при проследяване 6 месеца по-късно се отчита намаляване стойностите на ензимите и подобряване на липидния профил – АСАТ 51 U/L, АЛАТ 85 U/L, общ холестерол 4.73 ммол/L, LDL 2.9 ммол/L.

Дискусия. LAL-D трябва да се обсъжда при пациенти с хепатомегалия, повишени чернодробни ензими и хиперлипидемия. Навременното поставяне на диагнозата и започване на лечение дават възможност за предотвратяване на усложненията и развитието на краен стадий на чернодробно заболяване.

БЕЗВКУСЕН ДИАБЕТ

Стоенчева Н

Медицински факултет, Медицински университет – Плевен

Безвкусният диабет (Diabetes insipidus) е рядко срещано заболяване, познато от дълбока древност. Може да доведе до фатален изход при ненавременна диагноза и лечение. Характеризира се с полиурия и полидипсия. Болните от безвкусен диабет също отделят големи количества урина, но тя не е сладка, а наподобява състава на водата. Причината за заболяването е недостатъчната секреция на вазопресин (антидиуретичен хормон) или липсата на чувствителност на бъбречните рецептори към него. Бъбреците не успяват да концентрират урината, като резултатът е загуба на големи количества вода. Дали ще се отдели вазопресин и в какво количество ще се случва това, зависи от осмоларитета на кръвната плазма.

Видовете безвкусен диабет са четири. При поставяне на диагноза безвкусен диабет се спазва диета, за да се ограничи приема на сол. Нужно е да се осигури достатъчно количество вода. При вторичните форми се провежда лечение на основното заболяване – тумори, менингит, хроничен пиелонефрит, хиперкалциемия и др. Извършва се лечение с аналози на антидиуретичния хормон.

СЛУЧАЙ НА ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА УСЛОЖЕН С ДЕБЕЛОЧРЕВНА ПЕРФОРАЦИЯ

Юзеир Ш, Ефраим М, Петров Я, Димитрова С, Мичева И

Клиника по хематология, УМБАЛ „Света Марина“

Медицински университет – Варна

Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е спешно, животозастрашаващо състояние със смъртност до 90% от случаите при липса на лечение и пълно излекуване при 85% след своевременна намеса. Тя се характеризира с наличието на тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия, а така също фебрилитет, лекостепенна бъбречна недостатъчност и неврологичен дефицит: клинични и лабораторни изяви, описани като „пентада“ на заболяването.

Представяме случай на 64-годишна жена, която постъпва по спешност в клиниката с оплаквания от отпадналост, интермитентно главоболие, лек тремор на горни крайници, световъртеж, поява на петехии по тялото, дизурия с потъмняване на урината. От проведените изследвания е установена тежка тромбоцитопения $6 \times 10^9/L$, анемичен синдром 106 g/l, повишени стойности на индиректния билирубин и ЛДХ. През 2012 г. болната е диагностицирана и лекувана за ТТП. Проведени са четири линии терапия.

При пациентката е започната терапия с плазмафереза и Метилпреднизолон в доза 2 mg/kg. Подобрене на общото състояние е постигнато след третата плазмафереза и терапията е продължена с кортикостероид в стандартна доза. След 2 седмици при болната са регистрирани лабораторни данни за нов „тласък“ на ТТП. Взето е решение към терапията да се добави Ритуксимаб 375 mg/m² веднъж седмично. След втората апликация при пациентката е установен остър хирургичен корем при налична клостридиална инфекция. Състоянието е овладяно консервативно и лечението с Ритуксимаб е продължено с още два курса (до общо четири) с постигнат пълен терапевтичен отговор.

ТТП е клинично предизвикателството, изискващо своевременна диагностика и лечение с цел минимизиране на ранната смъртност.

АВТОЗОМНО РЕЦЕСИВНА ФОРМА НА БЪБРЕЧНА ПОЛИКИСТОЗА ПРИ ФЕТУС В РЕЗУЛТАТ НА СЪСТАВНО ХЕТЕРОЗИГОТНИ МУТАЦИИ В ГЕНА РКНД1

Атанасоска М^{1,2}, Въжарова Р^{1,3}, Балабански Л¹, Янева-Стойкова С¹, Тончева Д^{1,4}

¹ Геномна лаборатория, Специализирана болница за активно лечение по гинекология и асистирана репродукция „Д-р Малинов“

² Катедра по генетика, Биологически факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

³ Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, Софийски университет „Свети Климент Охридски“

⁴ Катедра по медицинска генетика, Медицински университет София

Въведение. Автозомно рецесивната форма на бъбречната поликистоза (АРБПК) е едно от най-честите животозастрашаващи генетични заболявания, засягащи бъбреците и черния дроб. Трункиращите мутации в гена РКНД1 са най-честата позната причина за заболяването. Генът РКНД1 е съставен от 68 екзона и обхваща 472 kb от геномната ДНК. Генът кодира трансмембрания протеин, фиброцистин изграден от 4070 аминокиселини. Протеинът участва в структурата на цилиите и е необходим за регулиране на пролиферацията и диференциацията на епителните клетки на бъбречните и жлъчните пътища. При нашата пациентка бременността беше прекъсната в 24 гестационна седмица по повод установена при фетална морфология бъбречна поликистоза на плода.

Материали и методи. От абортивния материал (пълната върв) на фетуса и кръвни проби на родителите беше изолуирана геномна ДНК. За фетуса беше проведено таргетно NGS секвениране, на гени асоциирани с бъбречни заболявания последвано от таргетен анализ на екзони 28-30 и 49-50 на гена РКНД1 за родителите, използвайки платформата Illumina MiSeq.

Резултати. При проведенения секвенционен анализ на ДНК пробата от фетуса бяха установени два патологични хетерозиготни варианта в гена РКНД1: NM_138694.4:c.7916C>A (p.Ser2639Ter) и NM_138694.4:c.3118delC (p.Arg1040Glufs*10). При родителите беше установено хетерозиготно носителство на един от двата патологични варианта.

Заклучение. Изследването потвърди клиничната диагноза на фетуса и показва, че патологичните варианти са унаследени от родителите. Като се има предвид носителския статус на двамата партньори, рискът друга бременност на семейството да е засегната от АРБПК е 25%. Във връзка с профилактика на заболяването в семейството се препоръчва генетична консултация и планиране на пренатална или предимплантационна диагностика при следващи бременности.

MANAGING RARE DISEASES IN SMALL COUNTRIES – CHALLENGES AND DILEMMAS

Sukarova-Angelovska E; Members of the National committee of RD of the Macedonian Ministry of health: Srbinska E, Cvetkovska D, Caloska V, Grivceva V, Damjanovska Lj, Panovska I, Rambabova I, Redzevi A, Gjirkova B, Kocheva S, Manevska S, Hadzihristovska M

Objective. Establishing rare diseases as a special group of diseases started in early 80's, and many objectives were considered so far. Although diverse in origin, these diseases have many items in common: awareness of their existence in medical circles; difficulties in recognition; expensive diagnostic procedures and few therapeutic possibilities. Many countries develop strategies for management the patients with rare diseases according the legislative and possibilities. In small and developing countries this task meets additional obstacles in organizing action plans.

Materials and methods. A working group organized by Ministry of health was set up where different profiles of specialists were integrated, as well as expert from health policy making. After determining the Program, strategies for diagnosing and registering rare diseases were established. Funding policies were established by the authorities. The diseases were divided into two groups: those for whom treatment is provided by the government, and those only for registration. The system of registration has been developed according international guidelines, including all data from adjacent patient organizations for neurologic, syndromic, hematologic diseases, etc.

Discussion. In small and developing countries organization of services for rare diseases meet additional difficulties. Making the strategy for registering patients with RD has its advantages and disadvantages, including organization of the service, funding for diagnostic procedures and recent therapeutic possibilities, etc. Centralized gathering of data for patients and registration that include personal information, clinical and laboratory records through sophisticated system provide collection of data and precise estimation of prevalence of patients with rare syndromes in the country, and can help in planning the funds and human resources. Establishing regional bonds between neighboring small countries with limited resources and diagnostic possibilities is helpful for better organization and patient care.

CLINICAL PRESENTATION AND GENETIC CORRELATIONS OF TWO BULGARIAN PATIENTS WITH MUTATIONS AFFECTING THE SPATA 5 GENE

Stancheva M¹, Todorova A², Todorov T², Marinova E¹, Popova D³, Alanay Y⁴

¹ Medico-dental center “Mediva”

² Genetic medico-diagnostic laboratory “Genica”

³ University hospital “Tsaritsa Yoanna”

⁴ Acibadem University

Epilepsy, hearing loss, mental retardation syndrome (EHLMRS, OMIM 616577) is a rare genetic disorder due to mutations of the SPATA 5 gene on chromosome 4q28 with an autosomal recessive inheritance. EHLMRS is characterized by severe neurologic impairment including intellectual disability, intractable epilepsy, microcephaly, abnormal muscle tone and sensorineural hearing loss. Most affected individuals are nonambulatory, cannot sit unassisted, and have no speech development. More variable features include feeding difficulties, poor growth, cortical visual impairment, spasticity, scoliosis, immunodeficiency, and thrombocytopenia.

Using whole exome sequencing we have identified two sibs, showing interfamilial variability, with developmental delay, intellectual disability, autistic behavior, paleocerebellar syndrome with locomotory ataxia, hypotonia, lack of expressive speech, stereotypical activities, sensorineural hearing loss at birth, intermittent heterotropia, microcephaly, gastrointestinal disturbances. Genomic DNA was extracted from whole blood from the affected children and their parents. The whole genome sequencing of the sibs showed two heterozygous missense variants in the SPATA 5 gene with maternal and paternal origin: c.554G>A (NM_145207.2) (p.Gly185 Glu) and c.1831C>T (NM_145207.2) (p.Pro611Ser), classified according to Richards et al. as variants with uncertain significance. The first identified variant of the SPATA 5 gene has been reported in a double heterozygous patient with microcephaly, developmental delay, bilateral hearing loss and refractory myoclonic epilepsy (PMID:27683084) which proves its pathogenicity. The second variant hasn't been reported yet in the literature in a double homozygous state. In addition we identified in the first sib a new heterozygous variant c.1389C>G (NM_015025.2) with uncertain significance in the MYT1L gene.

The authors report two clinical cases with EHLMRS and a new likely pathogenic disease causing missense variant c.1831C>T of the SPATA 5 gene.