



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2019 г.
Supplement

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

Volibris
ambri-sentan

Устойчива ефикасност без усложнения



Доказана ефективност при:¹

- Идиопатична белодробна артериална хипертония (БАХ)
- Белодробна артериална хипертония (БАХ), свързана със заболяване на съединителната тъкан



Volibris е показан за лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана като функционален клас II и III по СЗО.¹

Volibris е противопоказан при бременност, кърмене, жени с детороден потенциал, които не използват надежден метод на контрацепция и при тежко чернодробно увреждане.¹

Съкратена лекарствена информация

Volibris 5 mg филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан (ambri-sentan).
Терапевтични показания: Volibris е показан за лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана като функционален клас II и III по СЗО, включително и за употреба в комбинирана терапия. Доказана е ефикасността му при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан. Дозировка и начин на приложение: Лечение трябва да се започне само от лекар с опит в лечението на БАХ. Volibris трябва да се приема перорално в доза 5 mg веднъж дневно за започване на лечението и в зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се повиши до 10 mg дневно. Когато се използва в комбинация с тадалафил, Volibris трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно. При едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно. Препоръчва се таблетката да се гълта цяла с или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтопява или дъвче. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към активното вещество, към соя или към някое от помощните вещества; Бременност; Жени с детороден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция; Кърмене; Тежко чернодробно увреждане (със или без цироза); Начални стойности на чернодробните аминотрансферази (аспартатаминотрансферази (АСТ) и/или аланинаминотрансферази (АЛТ)) > 3xULN; Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), със или без вторична белодробна хипертония. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Амбрисентан не е проучен при достатъчен брой пациенти с цел да се установи съотношението полза/риск при БАХ функционален клас I по СЗО. Ефикасността на амбрисентан като монотерапия не е установена при пациенти с БАХ функционален клас IV по СЗО. Пациентите трябва да се проследяват за чернодробно увреждане, вкл. ежемесечно АЛТ и АСТ. Ако пациентите развият необичайно, значимо повишение на трансаминазите, или ако повишаването на трансаминазите е придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане, лечението с амбрисентан трябва да се преустанови.

Не се препоръчва започване на лечение с амбрисентан при пациенти с клинично значима анемия. По време на лечение с амбрисентан периодично се проследяват нивата на хемоглобина. Ако по време на лечение с амбрисентан се развие клинично значимо задържане на течности трябва да се определи причината, и възможната нужда от специфично лечение или прекъсване на терапията с амбрисентан. Ако пациентите с БАХ развият остър белодробен оток по време на лечение с амбрисентан, трябва да се обмисли възможността за белодробна венооклузивна болест. Пациенти, лекувани с амбрисентан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин. Volibris таблетки съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство. Volibris таблетки съдържа лецитин, получен от соя. Амбрисентан не трябва да се приема, ако пациентът е свърхчувствителен към соя. **Фертилитет, бременност и кърмене:** Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при жени с детороден потенциал, освен при отрицателен тест за бременност и надеждна контрацепция. Амбрисентан е противопоказан по време на бременост и кърмене. Жени, приемащи амбрисентан, трябва да бъдат предупреждени за риска от увреждане на фетуса, а ако настъпи бременост, трябва да се започне алтернативно лечение. Ефектът върху фертилитета при мъже не е установен, но не може да се изключи влошаване на сперматогенезата. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: Амбрисентан има леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан са периферен оток, задържане на течности и главоболие. По-високата доза (10 mg) е свързана с по-висока честота на тези нежелани реакции, а периферният оток е по-тежък при пациенти > 65 години. Чести ИЛР анемия, замаяност, сърдечна недостатъчност, палпитации, хипотония, зачервяване, епистаксис, диспнея, конгестия в горните части на респираторната система, синусит, назофарингит, ринит, коремна болка, запек, гадене,

повръщане, диария, повишаване на чернодробните трансаминази, гръдна болка/дискомфорт, астения и умора. С неизвестна честота – замъглено зрение, зрительно увреждане. **Срок на годност:** 5 години. **Специални условия на съхранение:** Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. **Притежател на разрешението за употреба:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ирландия. **Местен представител на притежателите на разрешението за употреба:** ГласкоСмитКлайн ЕООД, бул. Цариградско шосе¹ № 1151, 1784 София, България. **Съобщаване на подозирани нежелани реакции:** 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 национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Даянч Гръв“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 800 34 17, уебсайт: www.bda.bg **Дата на последно одобрение на КХП от регулаторния орган към датата на издаване на материала:** 31.10.2018 г. **Актуална КХП може да намерите на:** http://bg.gsk.com/media/738392/volibris_spc.pdf

Референции:

1. КХП Volibris 31.10.2018 г.

Volibris е запазена марка на ГласкоСмитКлайн. Лекарствен продукт по лекарско предписание. Прилага се при възрастни. Безопасността на пациентите е от първостепенно значение за ГласкоСмитКлайн. Ако считате, че сте наблюдавали нежелана лекарствена реакция, предозировка или неправилна употреба, ако едновременно е настъпила бременност, ако сте наблюдавали неочаквана полза или липса на ефект, моля да се свържете с нас на телефон: (02) 950 10 34 / факс: (02) 950 56 05. Моля, съблюдавайте също изискванията за докладване на нежелани лекарствени реакции към Изпълнителна агенция по лекарствата. Уведомление до ИАЛ по чл. 25а(2) от ЗЛГЖ № ИАЛ-3535/23.01.2019 г. Номер: BG/ABT/0009/14(5) Дата на издаване: януари 2019 г.

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

SANOFI GENZYME

Златен спонсор

Takeda

Бронзов спонсор

NOVARTIS

Бронзов спонсор

SYOWA KIRIN

Бронзов спонсор

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

проф. г-р Румен Стефанов	г-р Мариета Пейчева
доц. Цонка Митева	г-р Иван Чиртъков
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,

Имам удоволствието и честта да Ви поканя на 10-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, която ще се проведе на 13-15 септември 2019 г. в Конгресен център на Международен панаир Пловдив.

Основна тема на събитието ще бъдат новостите и актуалните тенденции в диагностиката, лечението и проследяването на редките болести, развитието на европейските референтни мрежи и достъпа до иновации в областта на редки болести. По време на събитието ще бъде отбелязана и 15-годишнината на Информационен център за редки болести и лекарства сираци (ИЦРБЛС). Информационният център стартира своята дейност през 2004 г. като първият информационен център по рода си в Източна Европа, посветен на пациенти, организации и медицински специалисти с интерес към редките болести и лекарствата сираци. ИЦРБЛС се развива през тези 15 години с подкрепата и помощта на 26 доброволни консултанти – водещи медицински специалисти от университетските клиники в България.

Надявам се на Вашата подкрепа и участие в 10-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци.

Проф. Румен Стефанов, дм

От името на Организационния комитет

РЕЗЮМЕТА НА ПЛЕНАРНИ ДОКЛАДИ

ЦИТОКИНОВ ПРОФИЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОБЩ ВАРИАБИЛЕН ИМУНЕН ДЕФИЦИТ – ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ

Иванов Н, Михайлова С, Лесичкова С, Гешева Н, Янкова П, Балева М, Наумова Е

Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки
Експертен център по редки заболявания-ПИД, УМБАЛ “Александровска”
Медицински университет – София.

Общият вариабилен имунен дефицит (CVID) е първичен имунен дефицит с четота 1: 25 000 души. Открити са мутации в десетки гени, но в >90% от случаите причината е неизвестна. Това поражда необходимост от проучване на груги системи, различни от генетичните с оглед разбиране патогенезата на заболяването. Целта на настоящия проект е да се изследват пациенти с CVID, цитокиновото профилиране на които би допринесло за разбиране на патогенетичните механизми или би имало потенциално клинично значение в диагностиката, проследяването и лечението. Двадесет и два пациента с потвърдена диагноза CVID (12 жени и 10 мъже) на средна възраст $37,7 \pm 14,8$ г бяха изследвани многократно: от поставянето на диагнозата до започване на терапия и проследяване в годините. Контролната група се състоеше от 13 клинично здрави неродствени индивиди на средна възраст $42,3 \pm 18,1$ г. Анализът на 11 про- и анти-инфламаторни цитокини се осъществи с мултиплексна магнитносферова технология (Invitrogen ProcartaPlex™). Резултатите, изразени в pg/ml, показаха тенденция за значително повишени средни нива при пациенти спрямо здравите контроли на следните цитокини: INF γ ($70.26 \pm 83.56/8.08 \pm 24.33$; $p < 0,0001$), IL-18 ($69.56 \pm 70.92/1.67 \pm 1.68$; $p < 0,0001$), IL-4 ($4.93 \pm 12.07/0.00 \pm 0.00$; $p = 0.0002$) и IL-6 ($3.8 \pm 9.57/0.07 \pm 0.23$; $p = 0.0002$). При болните средните нива на следните цитокини сигнификантно се понижиха след прилагане на човешки имуноглобулини както следва: INF γ от 91.24 на 24.99 ($p = 0.0007$), IL-18 от 88.78 на 34.10 ($p = 0.0105$), IL-4 от 4.93 на 0.00 ($p < 0.0001$). Получените резултати са в подкрепа на хипотезата, че при CVID се наблюдава доминантност основно на тип 1 цитокини. Имунозаместителната терапия има благоприятен ефект за нормализиране на цитокиновия дисбаланс. До каква степен про-възпалителният профил при болните е патогенетична характеристика или отражение на инфекциозни компликации и по какъв механизъм човешките имуноглобулини се намесват в имунната регулация при CVID предстои да бъде уточнено.

Тази научна разработка е подкрепена от Министерството на образованието и науката по Национална програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“, 2019

ВРОДЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Калева В

Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ “Св. Марина” – Варна
Катедра по педиатрия, Медицински университет “Проф. д-р П. Стоянов” – Варна

Вродените тромбозитопении (ВТ) са рядка, хетерогенна група нарушения, които водят до ранна поява на тромбозитопения с изразена вариабилност на кръвене, варираща от леки до животозастрашаващи кръвоизливи. Въвеждането на високоефективни техники за секвениране през последните години допринесе до значително подобрене на тяхната диагностика, като в настоящия момент са идентифицирани общо 33 различни форми, причинени от молекулни дефекти на най-малко 32 гена. В тази презентация е представена съвременната класификация на известните до сега ВТ с акцент към клиничното представяне и диагностични критерии за тези вродени форми, които предразполагат към развитието на допълнителни заболявания.

ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С МУКОВИСЦИДОЗА В БЪЛГАРИЯ

Петрова Г¹, Янева Н², Митева Д¹, Николова М³, Кетев К⁴, Исаев В¹, Байчева М⁵, Янева П⁵, Генкова Н⁴, Бошева М⁴, Негкова В⁵, Христов И³, Георгиева М³, Либик М⁶, Переновска П¹, Мачек М⁶, Савов А²

¹ Катедра по педиатрия, Медицински Факултет, Медицински университет – София, Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“

² Катедра по акушерство и гинекология, Медицински Факултет, Медицински университет – София, Национална Генетична Лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“

³ Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“

⁴ Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински Факултет, Медицински университет – Пловдив, УМБАЛ „Свети Георги“

⁵ Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София, Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ “Проф. Иван Митев” гр. София, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Медицински университет – Плевен,

⁶ Катедра по Биология и Медицинска Генетика, Университетска болница Мотол, Медицински факултет, Чарлзуниверситет гр. Прага, Чехия

Въведение. Муковисцидозата (МВ) е комплексно, системно автозомно-рецесивно заболяване, при което са засегнати функциите на дихателната система, храносмилателния тракт и всички екзокринни жлези. Генетичните мутации свързани със заболяването са над 2000 и тяхната честота и характеристика варира в различните Европейски популации.

Цел. Да се установят по възможност мутациите на всички пациенти с МВ в България.

Материал и методи. Обхванати са всички известни пациенти с МВ в България живи към 31.07.2019 година. Събрани са и данните на починалите от МВ от 2016-та година до 2019-та. Допълнително са обработени и данни на 23 български пациенти, които живеят и се лекуват в чужбина.

Резултати. Общо 53 различни мутации са установени при българските пациенти с МВ. Някои от тях са уникални за страната. Установяваме разлики по отношение честотата на мутациите при трите основни етнически групи в България. Общият брой на пациентите през последните години се задържа приблизително стационарен около 210-215 при около 20 ново-диагностицирани годишно. За поддържане на тази цифра значение имат миграционните процеси и смъртността.

Заклучение. Подробното изясняване на мутациите при пациентите е от изключително значение за въвеждането на неонатален скрининг за МВ в България и бъдещо започване на персонализирана терапия.

ЕХОГРАФСКИ МАРКЕРИ ПРЕЗ БРЕМЕННОСТТА ПРИ МИКРОДЕЛЕЦИОННИ СИНДРОМИ

Савов А, Бичев С, Керчева К, Брадинова И

Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ “Майчин дом”, Медицински факултет, Медицински университет – София

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. По тази причина има голяма вероятност при провеждане на рутинна дородова диагностика за хромозомни болести те да не бъдат установени.

За периода 2011-2018 година към Национална генетична лаборатория са насочени 1600 пациента с изоставене в нервното и психическо развитие и вродени аномалии за изследване на микроделеционни синдроми и са поставени 193 диагнози. Като методологичен подход е използван MLPA анализ със сертифицирани диагностични набори.

Най-често срещани са синдром на ДиДжордж (14%), Улиамс (11%), Прагер-Вили (5%), 1p36 (3%) и Cri de Chat (2%).

По отношение на показания за дородова диагностика на микроделеционни синдроми трябва да се отбележи, че при повечето от тях има описани ехографски маркери, които могат да насочат към провеждането на подходящите анализи. Това би увеличило диагностицирането на патологичните бременности с около 2%.

МЕДИЦИНСКАТА ГЕНЕТИКА ВЪВ ВАРНА – НАСТОЯЩЕ И БЪДЕЩЕ

Ангелова Л, Червенков Т

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет, Варна

Въведение. Лабораторията по медицинска генетика във Варна беше създадена като структура на УМБАЛ „Св. Марина“ за обслужване на пациенти и техните семейства със специализирана генетична помощ.

Целта на настоящето съобщение е да представи структурата, динамиката на развитие и опита ѝ от нейното основаване през 2003 до 2018, както и непосредствените перспективи за развитие.

Материал и методи. Първият лабораторен – цитогенетичен – сектор поетапно въведе конвенционален хромозомен анализ на лимфоцити (2003 г.), костен мозък (2004 г.), амниоцити (2006 г.), фибробласти (2012 г.) и флуоресцентна ин-ситу хибридизация (FISH) (2016 г.). Биохимичен скрининг на бременни е първият извънстоличен сектор (2005 г.) за масова генетична профилактика в страната като единствена сателитна база до 2011 г.. Молекулярно – генетичният сектор за изследване на генетични предразположения и ДНК банкиране при пациенти с редки болести стартира през 2014 г.; имуно-генетични изследвания за целите на трансплантация на хематопоетични стволови клетки през 2015 г..

Резултати. За 16 годишен период конвенционален хромозомен анализ са преминали 4 053 пациенти (лимфоцити), 2 952 (костен мозък), 801 (амниоцити) и 72 – FISH. Чрез серумен скрининг са обслужени и проследени 40 058 бременни; ДНК анализ е проведен при 225 пациенти, банкирани проби на 664. Изследвани са 89 пациенти за 65 автоложни и 24 алогенни трансплантации. Стартира конвенционално секвениране чрез MLPA по проект за скрининг на деца с микроделеционни / микродупликационни синдроми. За периода са консултирани общо 44 161 пациенти (средногодишно 3 000) с различни генетични проблеми, основно насочвани от клиниките по акушерство и гинекология и детски болести.

Заклучение. Отчита се значимо развитие с ясна тенденция на увеличение броя и видовете генетични изследвания и консултации. Относително младата генетична структура е стабилна основа и прави възможна стратегията за научно развитие на Медицински университет Варна за въвеждане на геномни изследвания чрез секвениране от следващо поколение, което ще заеме централно място в най-близко бъдеще.

ОТКРИВАНЕ НА ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ СРЕД ПАЦИЕНТИТЕ С НАДБЪБРЕЧНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Каменова Т, Еленкова А, Захаријева С

Катедра по ендокринология, Медицински университет – София, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”,
Експертен център по редки ендокринни болести София

Първичният алдостеронизъм (ПА) представлява група от нарушения, характеризиращи се с неадекватно висока секреция на алдостерон, която може да бъде абсолютно или относително независима от ренин- ангиотензиновата система. Основните белези на заболяването са артериална хипертония, хипокалиемия, хиперволемия и метаболитна алкалоза. Те могат да бъдат изразени в различна степен и дори да липсват. Най-честите форми на ПА са: идиопатичен хипералдостеронизъм (60%), агеном на Кон (35%), първична надбъбречна хиперплазия (2%) и алдостеро-продуциращ адrenaлин карцином (<1%). Все по-широкото навлизане на съвременните образно-диагностични методи в медицината повишава откриваемостта на атипичните форми на това заболяване. По литературни данни 4-12% от надбъбречните инциденталомии се оказват агеном на Кон. Поради повишената сърдечно-съдова заболяемост и смъртност своевременното диагностициране на ПА е от изключителна важност. Провеждането на скрининг и повърдителни лабораторни тестове, като и възможността за двустранна катетеризация на надбъбречните вени оптимизират диагностичния процес. Терапевтичният подход е индивидуален и включва оперативно лечение (агеномектомия, адrenaлектомия/ или консервативен подход /минералокортикоидните рецепторни антагонисти са средство на първи избор).

ПРОБЛЕМИ ПРИ ДЕЦАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18 ГОДИНИ

Тинчева Р

Университетска детска болница – София

Пациентите с редки болести имат нужда от национално съгласуван модел на преход на юношите от педиатрията в интерната. Съвременните структури за предоставяне на здравни грижи за голям брой пациенти с общи заболявания обикновено не отговарят на пациенти със сложни редки заболявания, особено такива с мултидисциплинарно участие. Периодът на преход на грижи е особено уязвим етап в медицинското управление. Целта е 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. При редки болести се засягат много органи и системи, съществува висок риск от усложнения в бъдеще, чести обостряния и кризи. Лечението е свързано с голям брой медикаменти, някои със сериозни странични действия. Редките болести имат хронично протичане, често с изоставане в НПР в различна степен и поведенчески аномалии и инвалидизиране с напредване на заболяването. Ако преходът към интерната не се планира своевременно се допускат пропуски в лечението и наблюдението на пациентите. Повишават се морбидността и леталитета. Този период може да има сериозен психологичен ефект поради липса на вниманието, характерно за педиатричните клиники.

РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ИМУННА ЕТИОПАТОГЕНЕЗА

Балева М

Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, Медицински Университет – София

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. В определени случаи те могат да бъдат и отнесени към заболяванията със социален и икономически ефект тъй като са засегнати млади хора в активна творческа възраст и деца. Към тези заболявания разбира се на първо място се отнасят първичните имунни дефицити. Освен тях обаче има огромен брой редки аутоимунни, хематологични, неврологични, ендокринологични, белодробни, кардиологични, алергологични, гастроентерологични, гинекологични, очни, ушни, онкологични и дори хирургични болести, свързани с нарушения в имунната система, които не се разпознават лесно. В последните години се натрупа огромна информация за патогенезата, диагнозата и терапията, което ни позволи да се обърнем към тези болести с подобаващо внимание. Напредъкът в използването на новите имунологични и генетични технологии позволи тези заболявания да се откриват в по-ранни стадии, а въвеждането на нови и непознати до този момент терапевтични стратегии определи успешното им повлияване. В настоящия доклад се разглеждат някои по-малко известни редки заболявания, свързани с проблеми в имунната система.

ФАМИЛНИ ФОРМИ НА ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ

Русев Р, Матрцова Й, Еленкова А, Захариева С

Катедра по ендокринология, Медицински университет – София, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”,
Експертен център по редки ендокринни болести София

Първичният алдостеронизъм (ПА) представлява група от нарушения, характеризирани се с неадекватно висока секреция на алдостерон, която може да бъде абсолютно или относително независима от ренин-ангиотензиновата система. Двете най-чести форми на ПА са алдостерон-продуциращият аденом (АРА, аденом на Кон) и идиопатичният хипералдостеронизъм (ИНА, двустранната идиопатична надбъбречна хиперплазия). Повечето случаи на ПА са спорадични, но с развитието на генетиката се доказват нови наследствени форми на заболяването. Известните до момента фамилни форми на ПА са: тип I (глюкокортикоид-зависим хипералдостеронизъм, дължащ се на CYP11B1/CYP11B2 химерен ген); тип II (7p22); тип III (герминативни мутации в калиевите канали, KCNJ5) и тип IV (герминативни мутации в гена, кодиращ алфа-субединицата на волтаж-зависимите калциевите канали, CACNA1H), при които унаследяването е по аутозомно-доминантен път. Трябва да се подчертае, че само 5-7% от пациентите с ПА имат някоя от четирите известни фамилни форми. Извън фамилните форми, соматични мутации в множество гени (KCNJ5, ATR1A1, ATR2B3, CTNNB1, CACNA1D, CACNA1H, ARMC5) се откриват

и при спорадичните форми, основно при агенома на Кон.

Подробното изучаване на генетиката на ПА е пътят към развитието на нови лекарствени молекули и стъпка към персонализираната медицина.

ХЕМОСТАЗА – НАУКАТА ДНЕС СА ИНОВАЦИИТЕ УТРЕ

Гругева-Попова Ж

Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

Клиника по клинична хематология – УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

Хемостазата е многопластов и комплексен физиологичен процес, осигуряващ флуидността на кръвта. Нарушенията могат да бъдат в аспект на хипо, и хиперкоагулабилитет. Последният се явява сериозен клиничен проблем при карциномно-асоцираната тромбоза, контрола на периоперативния тромбоемболизъм, сърдечно-съдовата патология и др. Съвременната терапевтична концепция определя точно индикациите за приложения на нискомолекулярните хепарини, директните орални антикоагуланти и витамин К антагонисти.

Коагулопатиите (хемофилии) са важна медицинска област, при която иновациите вече са реален факт. Началото е познатата ни субституираща терапия с плазмени и рекомбинантни фактори (няколко генерации), с различна пролонгираност на терапевтичния отговор и начин на приложение. Същата се награжда с новите революционни по своята концепция медикаменти: специфично моноклонално анти тяло, активиращо хемостазата чрез мост между aFIX и FX; възможност за таргетиране на ендогенния анти тромбин; разработената генна терапия за хемофилия А и В. Иновативното лечение дава свободата на лекаря да постигне своите терапевтични цели в името на пациента.

CD4+ ИДИОПАТИЧНА ЛИМФОЦИТОПЕНИЯ – ИГРАТА НА ИМУННАТА СИСТЕМА В ОТСЪСТВИЕ НА ХИВ/СПИН

Мурджева М, Ивановска М, Гарджева П

Докладът представя особеностите на CD4+ идиопатичната лимфоцитопения (ICL) – рядко заболяване с прогресивно намаление на CD4+ Т лимфоцитите в съчетание с опортюнистични инфекции, типични за СПИН. Заболяването е дефинирано през 1992 г. от Центъра за контрол и превенция на болестите (САЩ) за пациенти с под 300 CD4+ клетки на кубичен милиметър, липса на данни за инфекция с вируса на СПИН (HIV) и отсъствие на определен имунодефицит или терапия, свързани с намалени нива на CD4+ Т клетки. Към настоящия момент има описани около 260 случая. При част от болните са понижени CD8+ Т и NK клетките. Етиологията е неясна. ICL се проявява с разнообразни признаци при възрастни индивиди – от липсващи или леки симптоми до остри лимфопролиферативни състояния; опортюнистични инфекции от криптококи с белодробна или плеврална симптоматика, менингити или други инвазивни и дисеминирани криптококози. Други опортюнистични прояви са токсоплазмоза, хистиоплазмоза, пневмония от *P. jirovecii*, дисеминирана цитомегаловирусна инфекция, вагинална папиломатоза, херпеси, кандидози, микобактериози. ICL може да се асоциира с белодробен карцином или с не-Ходжкинов лимфом, както и с автоимунни състояния. Прогнозата на пациентите с ICL е добра и повечето болни остават клинично стабилни, без да е налице характерното за СПИН влошаване на състоянието. Антимикробната терапия се препоръчва при повечето пациенти с инфекции. Прилага се и цитокинова терапия - рекомбинантен IL-2 с или без интерферон-гамма, както и IL-17.

ПЪРВИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ В БЪЛГАРИЯ – ПОСТИЖЕНИЯ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Наумова Е

Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки

Експертен център по редки заболявания-ПИД, УМБАЛ “Александровска”

Катедра по клинична имунология, Медицински факултет, Медицински университет – София

Първичните имунни дефицити (ПИД) са 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. 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? През 2005г. станахме част от програмата „J Project“, целяща подобряване на диагнозата на ПИД в Централна и Източна Европа. Сформира се и национална работна група по ПИД. През 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. През 2015 г. беше подписан договор за сътрудничество с американската фондация „Джефри Модел“ и се разкри Експертен център „Джефри Модел“ в България, част от световната мрежа. ПИД експертният център в УМБАЛ „Александровска“ е вписан в регистъра на МЗ с решение на Комисията за редки болести в България (23.2.2016 г.) и съгласно Закон № 16/2014 № 31 за условията и реда за регистриране на редки болести, експертни центрове и референтни мрежи за редки болести. От 2017г. функционира Национален регистър на пациентите с редки заболявания, в който са включени и ПИД. Всичко това позволи конструктивна колаборация на национално и международно ниво. Значително се подобри диагнозата, ранната откриваемост и навремето, адекватно лечение на пациентите с ПИД.

Предизвикателствата са свързани с по-детайлно очертаване на пътя на пациента от симптомите, през диагнозата до лечението, а оттам и подобряване на грижата за пациентите. Това е постижимо само в тясна колаборация между различни специалисти – клинични имунолози, ОПЛ, педиатри, интернисти, други специалисти.

РЕЗЮМЕТА НА ПОСТЕРИ

СЕР290 - СВЪРЗАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – ВАРИАБИЛНА КЛИНИЧНА ИЗЯВА ПРИ ЗАСЕГНАТИТЕ ПАЦИЕНТИ

Тодоров Т^{1,5}, Атемин С^{1,2}, Мавер А³, Петерлин Б³, Хаджигекова С⁴, Митев В², Тодорова А^{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

Представяме два случая на СЕР290-свързани заболявания. Първият случай е 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.

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, а вариантът с.5493delA е унаследен от бащата, което отговаря на рецесивния модел на унаследяване.

В заключение посредством секвениране от ново поколение и класическо секвениране по Sanger, верифицирахме генетичната причина за наблюдаваната клинична симптоматика при двамата пациенти с различна диагноза и различна фенотипна изява, дължащи се на генетични варианти в един и същи ген - СЕР290.

НIDRADENITIS SUPPURATIVA И СВЪРЗАНИ СИНДРОМИ – РЕДКИ И НЕДИАГНОСТИЦИРАНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Христакиева Е, Лавчева Р

Секция дерматовенерология, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора,
Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ Стара Загора

Въведение. Фамилна форма на Hidradenitis Suppurativa (HS) заедно със синдромния фенотип (PAPASH,PASH, PASS) е включена 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. Един от клинични фенотипове на заболяването е синдромния в асоциация с други автоинфламаторни заболявания. От 7 години в Университетската клиника по кожни и венерически болести в Стара Загора е ситуиран център за диагностика и лечение на тези заболявания.

Материали и методи. В настоящото проучване са анализирани честотата, демографските данни и тежестта на фамилната форма и придружаващи синдроми на амбулаторно преминали и/или хоспитализирани пациенти с HS. След подробна медицинска история, клиничен преглед, клинично-лабораторни изследвания, оценка на тежестта по Hurley, измерване на BMI, са определени епидемиологичните характеристики и клиничния синдромен фенотип.

Резултати. От 250 пациенти с HS, разпределени по пол, възраст, фамилност, тегло, история за тютюнопушене, придружаващи заболявания, стадирани по Hurley, 14 пациента (5,6 %) са с фамилна форма на HS, от които: 10 с наднормено

тегло (71 %); 10 пушачи (71 %); 12 пациента са с лека до умерено тежка форма (Hurley I, II). Със синдромен фенотип HS са 13 пациента (5,2 %). Всички пациенти са с тежка форма (Hurley III). Правилната диагноза е поставена след средно 7.2 ± 8.7 години.

Дискусия. Нашите данни съвпадат с литературните за фамилната форма и синдромен фенотип на заболяването като редки заболявания. Забавената диагноза и неправилното лечение водят до тежки усложнени форми. Синдромният фенотип на заболяването потвърждава системния характер на това заболяване.

TCOF1 МУТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ СЪС СИНДРОМ НА TREASHER-COLLINS СЛЕД СЕКВЕНИРАНЕ ОТ НОВО ПОКОЛЕНИЕ

Пенчева Д¹, Каменарова К¹, Михова К¹, Димова И¹, Начева М¹, Брадинова И², Митев В¹, Кънева Р¹

¹ Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински университет – София, Лаборатория по геномна диагностика, Център по молекулярна медицина

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 гр. Честотата на синдрома на Treacher-Collins е 1:50 000 живородени деца. Мутации в гена TCOF1 са най-честата причина за автосомно-доминантната форма на това заболяване.

Материали и методи. ДНК от пациента е изолирана от венозна кръв с помощта на Chemagen MSM I система за полу-автоматично изолиране на нуклеинови киселини. При анализа на герминативни мутации беше използван кит за новогенерационно секвениране на апарат MiSeq/Illumina, включващ 4813 таргетни гени.

Резултати. В резултат на проведеното новогенерационно секвениране беше открит хетерозиготен вероятно патогенен вариант c.4369_4373delAAGAA (p.Lys1457Glnfs*12), rs587776582 (dbSNP база данни), в екзон 25 на гена TCOF1 (NM_001135243.1, NP_001128715.1).

Дискусия. Генът TCOF1 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 при 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.Lys1457Glnfs*12). Тази делеция не е откривана в общата популация и вероятно честотата ѝ е много ниска. 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.

НАСЛЕДСТВЕНА СФЕРОЦИТОЗА ТИП 4 УСТАНОВЕНА ЧРЕЗ ЦЯЛОСТНО ЕКЗОМНО СЕКВЕНИРАНЕ

Атанасоска М¹, Въжарова Р^{1,2}, Балабански Л¹, Янева-Стойкова С¹, Тончева Д^{1,3}

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

² Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“

³ Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София

Въведение. Наследствената микросфероцитна анемия е разпространена с честота от 1:2000/5000, което е я прави една от най-често срещани вродени хемолитични анемии в резултат на нестабилността на плазмената мембрана на еритроцитите. 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 екзон 17 от гена SLC4A1 за сина, използвайки платформа

Ilumina MiSeq. Проведен е стандартен биоинформатичен анализ.

Резултати. Пробангът и неговият син са носители на хетерозиготна мутация в SLC4A1: NM_000342.3: c.2279G> A (p.Arg760Gln), асоциирана с автозомно-доминантна форма на сфероцитоза, тип 4. Генът кодира един от основните гликопротеини на еритроцитната мембрана (Band 3), който медира обмена на хлоридни и бикарбонатни йони през мембраната и играе централна роля за стабилността ѝ.

Заключение. Пациентите с късно поставена диагноза са с по-висок риск за неврологични усложнения в резултат на тежки хемолитични епизоди, както и за образуване на камъни в жлъчката. 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.

БАЛАНСИРАНА ТРАНСЛОКАЦИЯ Т(2;4) УСТАНОВЕНА ПРИ РОДИТЕЛ СЛЕД АМНИОЦЕНТЕЗА – ПОВЕДЕНИЕ

Иванов Х^{1,2}, Линева А^{1,2}, Желязков И², Стоянова В^{1,2}

¹ Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет Пловдив

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

Представяме случай на младо семейство, при което е извършена пренатална диагноза при майката, по повод повишен риск от късен пренатален биохимичен скрининг. При плода е установен кариотип 46,XX, inv(9)(p12q13). Това е индикация за провеждане на кариотип 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). Установената балансирана транслокация при майката е риск за хромозомни аномалии в поколението, което налага провеждане на пренатална диагностика при всяка следваща бременност или инвитро процедура с предимплантационна генетична диагностика. Случаят доказва, че е препоръчително извършването на генетична консултация преди планиране на бременност при всяка двойка за уточняване на поведението по време на бременността.

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“, Плевен

² Лаборатория по медицинска генетика, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен

Цитрулинемията е наследствено, автозомно-рецесивно заболяване от групата на нарушенията на уреиния цикъл, при което в кръвта се натрупват амоняк и други токсични субстанции. Честотата е 1 на 250 000. Описани са два типа на цитрулинемия, изявяващи се с различни симптоми и причиняващи се от мутации в различни гени. Тип I или класическата цитрулинемия I – 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. Цитрулинемията II тип е заболяване при възрастни, характеризиращо се с неврологична дисфункция, провокирана от медикаменти, инфекции, алкохол, хирургични интервенции.

Съобщаваме два случая на класическа цитрулинемия с неонатална изява и летален изход в едно семейство, на родители без кръвно родство. След едно родено здраво момиче, от втората бременност се ражда хипотрофично доносно момче, което умира на 2-дневна възраст в състояние на бързо развита се кома (след светъл безсимптомен период). Анте мортем са взети изследвания, от които се подозира наследствено обменно заболяване, но не се доказва. Третото дете е доносно момиче със симетрична интраутеринна хипотрофия, родено в асфиксия. На 5-ти постнатален ден се наблюдава неврологична симптоматика – мускулна дистония, термолабилност, гърчове. Симптоматиката постепенно се обогатява до развитие на дълбока кома на фона на тежък мозъчен оток, два дни по-късно. На възраст девет дни детето екзитуира въпреки предприетото интензивно лечение и разгърнати реанимационни процедури. Предвид фамилната данни, още след първите неврологични симптоми са взети кръв и урина за метаболитно изследване, което доказва диагнозата класическа цитрулинемия.

ДВАДЕСЕТ ГОДИШНИ РЕЗУЛТАТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИТЕ НИСКОСТЕПЕННИ ГЛИАЛНИ ТУМОРИ

Георгиев Д, Първанова В, Лалова С, Орманкова К, Балабанова А, Грозева Т*

Клиника по лъчелечение, * НРР, УСБАЛО, София

Въведение. Прилагането на лъчелечение при редките нискостепенни глиални тумори поради бавното им нарастване и добра прогноза, все още остава противоречиво.

Материали и методи. С помощта на НРР е извършен ретроспективен анализ при 2547 болни в периода 1998-2018 г. Средна възраст на болните е 47,7 г. (от 0 до 90 г). Под активно наблюдение без проведено оперативно лечение са 54 (10%) болни. При 2293 (90%) е извършена ексцизия на първичния тумор, от които 1280 (55,8) болни са оставени на следоперативно наблюдение. При 1013 (44,2%) болни е приложено следоперативно лъчелечение поради неблагоприятна прогноза – нерадикална ексцизия на първичния тумор или рецидив. Според хистологичния вид на тумора всички болни в проучването се разпределят на: астроцитомы – 1955 (76,7%), олигодендроглиомы – 275 (10,8%), пилоцитни астроцитомы – 145 (5,7%), епендимомы – 121 (4,8%) и смесени глиомы – 51 (2%). Сравнява се средната обща преживяемост при болните оставени на следоперативно наблюдение и болни с добавено лъчелечение.

Резултати. Установена е 29,9 мес. средна преживяемост, при прилагане на следоперативно лъчелечение, сравнена с 10,5 мес, при тези оставени на следоперативно наблюдение. Общата преживяемост на 1-та, 2-та, 5-та и 10-та година за болните провели М е два пъти по-висока, срещу тези само с оперативно лечение.

Дискусия. Прилагането на следоперативно лъчелечение при редките нискостепенни глиални тумори има статистически значим принос към преживяемостта на болните.

ДЕФИЦИТ НА 5-АЛФА-РЕДУКТАЗА ТИП 2: (НЕ)ВЕРОЯТНАТА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОЗА ПРИ ХУ-ЖЕНИ?

Андонова С, Брадинова И, Савов А

Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом”, Медицински Университет – София

Нарушенията/вариации в половото развитие (DSD) са редки вродени състояния с нетипично развитие на хромозомния, фенотипния или гонадни пол на индивида. Възникват по време на ембрионалното и феталното развитие и 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.

Съгласно разработения от нас алгоритъм при жени 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).

В резултат на проведеното изследване за установяване на генетичните основи на дефицита на 5-алфа-редуктаза тип 2 в България бяха открити първите 4 пациентки 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.

ДЕЦА С МНОЖЕСТВЕНИ ВРОДЕНИ АНОМАЛИИ – ДИАГНОСТИЧНО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ЗА СПЕЦИАЛИСТА ГЕНЕТИК

Стоянова М, Ангелова Л, Хачмериян М, Левкова М, Митева В

Категра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет – Варна

Въведение. Често показание за насочване към консултация със специалист генетик при деца 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 повечето случаи първоначалната диагноза е неясна, диагностичният процес е дълъг и труден, като често състоянието при детето остава етиологично неуточнено.

Материали и методи. Проучването включва пациенти-деца (0-18 години), генетично консултирани по повод множествени вродени аномалии/дисморфични белези за тригодишен период (юли 2016 - юни 2019г.). Лицата са насочени към Генетично-консултативния кабинет към Лабораторията по медицинска генетика на УМБАЛ "Света Марина" - Варна от Детските клиники на болницата, от неонатологични отделения и лични лекари 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 (детска ендокринология и болести на обмяната, детска кардиология и нефрология) с ДООИЛ – 106 деца (49.3%).

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 деца (39 %). При други 45 пациента (20.9%) е приета клинична диагноза, базирана на характерно съчетание на малки и големи малформации, подкрепена от специализирани дисморфологични бази данни. В 40% от случаите диагнозата остава неуточнена.

Заключение. Състоянията с множествени малформации представляват голямо диагностично предизвикателство, както поради ниската честота и непознаването на повечето 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 менажиране на пациента и неговото семейство.

ДИАГНОСТИЦИРАН СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА ГОШЕ В БЪЛГАРИЯ

Дамянова В^{1,2}, Николова Д^{1,2}, Йорданов А², Яворова А², Чучумишева Е³, Радинов А²

¹ Категория по медицинска генетика, Медицински университет – София

² Клиника по хематология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски"

³ Джензайм Санофи

Въведение. Болестта на Гоше (Gaucher) е рядко автозомно-рецесивно наследствено нарушение на метаболизма с честота 1:50 000 до 1:100 000 човека. При него специфичен глюкоцереброзиг (GL-1) не може да бъде адекватно разграден и се натрупва в макрофагите. Основна причина за болестта са мутации в ген, наречен GBA, които причиняват ниски нива на ензима глюкоцереброзидаза, която разгражда липида.

Касае се за жена на 34 години, която постъпва за уточняване на диагнозата. Амбулаторно ѝ е установена спленомегалия, придружена от оплаквания от лесна умора и тежест в ляво подребрие. Липсва огнищна неврологична симптоматика и слезката е увеличена до пълна хоризонтала. Пациентката няма други придружаващи заболявания, рискови фактори и фамилно обременяване.

Материали и методи. За уточняване на случая са използвани следните методи:

1. Клинико-лабораторни
2. Абдоминална ехография
3. Трeпанобиопсия- хистохимично изследване
4. Изследване със суха капка кръв – кръвна проба върху филтърна банка за:
 - измерване на нивото на активност на ензима глюкоцереброзидаза с тандемна масспектрометрия
 - ДНК анализ на GBA гена за четирите най-често срещани GBA мутации

Резултати. От трeпанобиопсията: Хипоцелуларен за възрастта костен мозък, за сметка на макрофагаелен предимно епителоиден състав; редуцирана хемопоеза. Находката съответства на болест на натрупването, ензимопротеопатия, по типа болест на Гоше.

От изследването на кръвната проба се измерва намалена активност на ензима.

От генетичното изследване се установява, че пациентката е хомозигот по честата патологична мисенс мутация р.ASN409Ser на гена.

Дискусия. Генетичният анализ потвърждава диагнозата болест на Гоше. Пациентката е започнала ензимозаместителна терапия (ERT) с церезим (Cerezyme, Sanofi Genzyme). Целта на терапията е да редуцира натрупването на GL-1, като ускори неговото разграждане.

ДЪЛГИЯТ ПЪТ КЪМ ДИАГНОЗАТА – ПСЕВДОХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ ТИП 1-А

Калева Н, Димитрова Г, Цветанова Ц

Категра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

Представени са две сестри – на 6 и на 3 години с поставена в кърмаческа възраст – заради изоставане във физическото развитие – диагноза хипотиреоидизъм. По-нататъшното им проследяване – на фона на адекватно заместително хормонално лечение показва допълнително изоставане в развитието – физическо и в лека степен на нервно-психическото. Установяват се и нови симптоми – малформативни стигми – седловиден нос, хипертелуризм, лошо моделирани ушни миди, къси пръсти – особено 4-ти и пети и широки длани, пръснати по кожата на тялото и субкутанно хиперпигментирани релефни формации – хистологично доказани като Calcinosis cutis. От лабораторните изследвания - повишен паратхормон (ПТХ) при нормални алкална фосфатаза, калций и фосфор при хипокалциурия. От образните изследвания с данни за Остеодистрофия на Albright. Фамилност: майка с ръст под 3-ти перцентил, дискретна диспропорционалност и клинични данни за остеодистрофия на Albright, леко повишена стойност на ПТХ и нормален калций. В ДД план при продължителното им проследяване са разглеждани: хипохондроплазия, хиперпаратиреоидизъм /тип Янсен/ и дефицит на витамин Д, които бяха изключени след проведените лабораторни и образни изследвания. Лечението на доказаните още в кърмаческа възраст хипотиреоидизъм продължава и сега. При значително нараснала стойност на паратхормон – въпреки липсата на хипокалциемия се осъществи генетично изследване - изолиране на ДНК от лимфоцити и при двете деца е доказана хетерогенна мутация в гена GNAS1 - NM, кодиращ α субединицата на стимулираща G протеин (Gs α). Майката на двете деца е с псевдопсевдохипопаратиреоидизъм.

Псевдохипопаратиреоидизъм (PHP) е исторически първият синдром на хормонална резистентност поради липса на рецептори. Описан е през 1942 год. от Fuller Albright. Честотата му е 0,79 на 100 000 и има пет варианта. PHP тип 1 А е най-често срещаният подтип и представлява 70% от случаите. Диагнозата се поставя при наличие на хипокалциемия и хиперфосфатемия, повишени нива на ПТХ, нормални стойности на вит.Д, нормална бъбречна функция и генетично - мутация в гена GNAS1. Следи се за изоставане в растежната скорост, затлъстяване, резистентност към действието на TSH, антидиуретичен хормон, гонадотропни хормони – FSH и LH, GHRF с дефицит на Растежен хормон, стерилитет и изоставане в НПР, изискващи доказване и лечение. Възможна е и допълнителна неврологична симптоматика. Лечението е непрекъснато и доживотно – 1-25-2/ОН/-D и Калций съдържащи препарати.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА КОМПЛЕКСНО ПОСТТРАВМАТИЧНО СТРЕСОВО РАЗСТРОЙСТВО (К-ПТСР)

Арабаджиев З¹, Тодева А¹, Магжурова Р²

¹ Категория по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет – Пловдив

² Клинична психология, Софийски университет „Климент Охридски“

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.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА НОВОРОДЕНО С ЧАСТИЧНА ТРИЗОМИЯ 13, РЕЗУЛТАТ ОТ ТРАНСЛОКАЦИЯ (11;13) ПРИ БАЩАТА

Ковачева К¹, Камбурова З¹, Атанасова В², Пеикова Н², Николова С¹

¹ Сектор „Медицинска генетика“, Медицински университет – Плевен

² Клиника по Неонатология, УМБАЛ – Плевен

Частичната тризомия 13 е рядка хромозомна аномалия, като най-често е резултат от балансирано носителство на транслокация в единия от родителите. Описват се различия в клиничните белези, в зависимост от специфичния засегнат участък и големината на тризомичния фрагмент.

Представяме случай на живородено дете с частична тризомия 13, унаследена от бащата носител на балансирана транслокация (11;13). Детето е от първа бременност, след асистирана репродукция на 29 годишна майката. Поради УЗ данни (25-26 г.с.) за полихидрамнион, двустранна пиелектазия, е проведен неинвазивен пренатален тест без данни за хромозомни аномалии. В 31 г.с. преждевременно е роден плод от мъжки пол, с тегло 1720 гр, ръст 38 см, в тежко депресивно състояние. Налице са множествени малформации: брахицефален череп, плоска лицева и тилна част, хипертелоризъм, коси очни цепки, епикант, ниско разположени диспластични уши, микрогнатия, макроглия, къс врат, четирипръстна бразда двустранно, “sandal gap”, крипторхизъм, микропенис. Детето умира на 3-тия ден след раждане, с тежка сърдечно-съдова и дихателна недостатъчност. Резултатът, от проведения цитогенетичен анализ, установява допълнителна маркерна хромозома в кариотипа (47, XY, +mar). За изясняване на произхода на генетичната аномалия, са изследвани цитогенетично родителите. При бащата е установена балансирана реципрочна транслокация между 11-та и 13-та хромозома 46,XY,t(11;13)(p15;q12). Кариотипът на детето е коригиран 47,XY,+der(13)t(11;13)(p15;q12)pat, като клиничните белези са свързани главно с тризомията за проксималната част от дългото рамо на 13 –та хромозома.

Носителството на балансиран хромозомни преустройства е свързано с възможност за създаване на небалансирани гамети и репродуктивни неудачи при индивида-носител. Навременната хромозомна диагностика, особено при двойки с инфертилитет, осигурява възможност за ефективна генетична профилактика при предстояща асистирана репродукция.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С НЕВРОФИБРОМ НА ПЛЕКСУС БРАХИАЛИС- РОЛЯ НА ФИЗИОТЕРАПИЯТА В МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИЯ ЕКИП

Иванов З, Симеонова Р, Стефанов Р

Медицински център „Раредис“ гр.Пловдив

Въведение. Представяме клиничен случай на пациент, диагностициран на 9-годишна възраст с неврофибром на плексусбрахиалис. Комплицираността на патологията изисква колаборация в мултидисциплинарен екип като акцентът е ролята на Физиотерапията и рехабилитацията в него за възстановяването на пациента.

Материал и метод. Туморната формация се визуализира в шийен отгел чрез МРТ, отстранява се хирургично чрез парциална ексцизия ш комбинация с набор за ултразвукова деструкция и аспирация на тъканите. Резултатът от хистологичното изследване на оперативно взетия материал е Неврофибром. Пет месеца след операцията започва да се провежда физиотерапия. При първи преглед се наблюдава невъзможност за активни движения в лява раменна и лакътна става. **Резултати и дискусия.**

За периода декември 2018 г. – юни 2019 г. се провеждат четири курса физиотерапия, които включват електростимулации на мускулите с индивидуално зададени параметри след предварително проведена електродиагностика, интерферентен ток 0-100 Hz, Ултрафонофореза на шийен отгел, както и аналитична ЛФК, включваща специално подбрани упражнения за засилване на засегнатите мускули. В резултат на ранно започнатата, комплексна и персонализирана физиотерапия и рехабилитация се възстановяват активните движения в пълен обем на засегнатите мускули и стави, чиято увреда се дължи на разрастването на туморната формация в шийния отгел, обхващаща и нервните коренчета, както и се редуцират постоперативните усложнения в областта на оперативното поле.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА СИНДРОМ НА КАПГРА

Арабаджиев З¹, Василев Д²

¹ катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет – Пловдив

² Администрация и социално управление, Икономически университет – Варна

Синдрома на налудно погрешно идентифициране се причислява към редките синдроми в психиатричната практика. Изключително рядко се среща самостоятелно, обикновено е в контекста на подлежащо психично разстройство или друго органично заболяване. Самият синдром се характеризира с две основни подгрупи синдроми: протичащи с хипоидентификация (Капгра) и с хиперидентификация (Фреголи, интерметаморфоза, синдром на собствения двойник и републикативна парамнезия). Диагностичния процес изисква сложна концептуализация, за да се открие конкретната органична и/или психична патология. Терапията е комплексна като е насочена както към лечение на соматичното заболяване, така и при необходимост психофармакологична, за дезактуализиране на налудните мисли и подвластното на тях поведение. В настоящата разработка е разгледан клиничен случай на 43 г. жена, която отключва клинична картина с характеристика на остро полиморфно психотично разстройство. Основната тема на налудната инпродукция е свързана с неразколебимото ѝ вярване, че съпруга ѝ е подменен от напратник. При щателния преглед и изследвания не са установени органични причини, с които може да се обясни психопатологията ѝ. След проведено лечение с атипични антипсихотици, налудностите се дезактуализираха и се възстанови личностното и социално функциониране.

КОМПЛЕКСЕН ПАТОГЕНЕТИЧЕН ЕТАПЕН ФИЗИКАЛЕН ПОДХОД ПРИ СИНДРОМ НА БОЛЕЗНЕН ПИКОЧЕН МЕХУР/ИНТЕРСТИЦИАЛЕН ЦИСТИТ (СЛУЧАЙ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКАТА)

Миланова Х, Георгиев Г

Катедра физикална и рехабилитационна медицина, Военномедицинска академия – София

Въведение. Интерстициалният цистит или синдром на болезнен пикочен мехур е полиетиологично, полисимптоматично и индивидуално по протичане и характер заболяване. Вою до рядко намаляване качеството на живот на пациентите. Терапевтичният план включва: поддържаща терапия и специфични терапевтични методики, целящи патофизиологично повлияване. Лечението изисква интердисциплинарен подход и мултимодална поетапна терапия (включително поведенческа, физикална и психологична).

Материал и методи. Представен е случай на пациентка с характерната за синдром на болезнен пикочен мехур симптоматика от няколко години. Описани са етапите на проведеното физикално лечение – транскутанна електрическа нервна стимулация (ТЕНС), рефлексотерапия, лазертерапия. Лечението приключва с подобрение на състоянието. Пациентката е проследена 6 месеца след завършване на терапията, като през това време не са наблюдавани рецидиви.

Резултати и Дискусия. На база описания клиничен случай може да се направи извод, че физикалната терапия при прицизиране на използваните средства е ефективно патогенетично лечение за контрол на симптомите при синдрома на болезнен пикочен мехур. Физиотерапевтичните 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.

ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕДКИ КАРЦИНОМИ С ВИРУСНА ЕТИОЛОГИЯ И НРV ИНФЕКЦИЯ

Първанова В, Кацаров Д

Клиника по лъчелечение, УСБАЛО, София

Въведение. Най-често карциноми с очаквана вирусна НРV инфекция се срещат в орофаринкса и областта на маточната шийка, вулвата, влагалището, ануса и пениса. Установяването на частичен и при някои болни на пълен туморен контрол в хода на дефинитивно лъчелечение (Л) след реализиране на 40-46 Gy при болни с НРV инфекция, бе основание за промяна в TNM класификацията за орофарингеални тумори.

Материали и методи. При всички тези рядко срещани тумори, лъчелечението заема съществена част от мултимодалния подход, като при определени стадии лъчелечението е дефинитивно - основен лечебен метод. Поради честата ту-

морна множественост и поява на друг карцином в област с еднакво лимфно-жлезно метастазиране, новият карцином или метастазиране в се приема за рецидив или прогресия на първия карцином, което забавя диагнозата и навременното адекватно лечение.

Резултати. При авансиралите карциноми, където М е започнато по палиативна програма, високият туморен контрол след реализиране на палиативна доза е основание да се продължи М по радикална програма. Установяването на персистиращ тумор и хронична HPV инфекция след М, влошава прогнозата и е основание за агресивно противотуморно и противовирусно лечение. При проследяването на тумори с вирусна HPV се предлагат различни алгоритми на проследяване от обичайните.

Дискусия. По-високата лъчечувствителност на карциномите с HPV вирусна етиология, все още не е основание за редуциране на общата лечебна доза, разрешава се само в клинични проучвания. Болните се лекуват по стандартни схеми, като при орофарингеалните карциноми се прилага отделно стагиране по TNM от 2018 г.

МОЛЕКУЛНО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА СИНДРОМ НА PEUTZ-JEGHERS В БЪЛГАРИЯ

Кагийска Т^{1,5}, Туртуриков И^{1,5}, Бушнакова Ц², Гецов П³, Павлов К² Ангелова Л⁴, Падарева М²

¹ Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника“, София

² Клиника по гастроентерология, МБАЛ „Царица Йоанна“, Сливен

³ Университетска болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София

⁴ Университетска болница „Св. Марина“, Варна

⁵ СМДЛ „Геномен център България“, София

Синдромът на Peutz-Jeghers (PJS, OMIM 175200) е полипозен синдром с автосомно 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.

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, която не е описван в световната литература. В двамата 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). Въпреки, че за всички пациенти разполагахме с подробна клинична информация, не се доказа 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 развитие на заболяването. 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.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ ЗА МУТАЦИИ В MEN1 ГЕНА ПРИ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА ЕНДОКРИННА НЕОПЛАЗИЯ

Божилова Р¹, Еленкова А², Захариева С², Пенчева Д¹, Попов И¹, Кънева Р¹, Миткова А¹, Митев В¹

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

² Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Въведение. Множествена ендокринна неоплазия (МЕН) е общото наименование на няколко синдрома, проявяващи се с множество тумори на ендокринните жлези. При 80-90% от пациентите с установена фамилна МЕН тип 1, както и при около 65% от спорадичните случаи се откриват мутации в MEN1 гена. Наблюдаваната честотата на мутациите в този ген в общата популация е 1 на 35,000 до 1 на 100,000. В 90% от случаите на МЕН тип 1, MEN1 мутациите се унаследяват от засегнат родител, а в 10% от случаите възникват de novo.

Мутации в MEN1 се откриват и при 20-57% от семействата с фамилен изолиран хиперпаратиреоидизъм (FHP), който се характеризира с паратироидни аденоми или хиперплазия, без други асоциирани ендокринопатии.

Материали и методи. В настоящото изследването бяха включени 15 пациенти с MEN тип 1 от Клиничния център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“. След подписване на информирано съгласие от всички пациенти бяха взети кръвни проби и изолирана ДНК. Анализът за носителство на герминативни мутации в MEN1 беше осъществен чрез секвениране по Сангер на кодиращите последователности на гена.

Резултати. В резултат на генетичния анализ бяха установени общо 24 варианта в MEN1, от които 5 (20.8%) патогенни, наблюдавани при седем пациенти и един вариант с неясно клинично значение (VUS) (6.7%), наблюдаван при двама пациенти.

В заключение, генетичната предразположеност беше установена при 46.7% (7/15) от пациентите с MEN тип 1. При останалите пациенти е необходимо провеждане на MLPA анализ за големи делеции/инсерции, както и скрининг за мутации в промоторната област и нетранслиращите се участъци на MEN1 гена.

МОТИВАЦИОННИ ТЕХНИКИ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ ОРАЛНОТО ЗДРАВЕ НА ДЕЦА С ХЕМОФИЛИЯ

Мангова В

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 и навици при прилагане на адекватна профилактика и лечение при нужда.

Цел. Целта на това изследване е да представи и анализира мотивационни техники за промоция на оралното здраве, които повлияват нагласите и поведението на децата с хемофилия, чрез увеличаване информираността на техните родители.

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 месец юли 2019г.

Резултати. В проучването на техниките за промоция на оралното здраве участват 26 родители на деца с хемофилия. 84% от родителите смятат, че имат необходимите знания да мотивират своите деца по въпросите, свързани с оралното здраве. На практика това се оказва трудна задача, защото родителите срещат бариери при прилагането модели на поведение, което води до липса на промяна навиците у децата.

Дискусия. Съществуват убедителни доказателства, че хигиената на устната кухина и здравето на венците могат да бъдат подобрени чрез използване на модели за промяна на психологическото поведение, което се основава на повишаване нивата на познание на родителите и погростващите чрез вербални дискусии с практикуващ дентален лекар или брошури.

Заклучение. Промоцията на орално 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.

МУТАЦИОНЕН СКРИНГ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СКЕЛЕТНИ АНОМАЛИИ

Михова К^{1,2}, Каменарова К^{1,2}, Шакола Ф^{1,2}, Симеонов Е³, Кацаров А⁴, Коновалова М⁵, Димова И², Митев В¹, 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

³ Клиника по педиатрия към УМБАЛ „Александровска болница“

⁴ Клиника по детска ортопедия и травматология – УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“

⁵ Медицински комплекс „Д-р Щерев“

Въведение. Остеогенезис имперфекта е наследствено заболяване на съединителната тъкан с честота 1:15000-20000 живородени, предимно с автосомно-доминантно унаследяване. Има 4 типа на заболяването: тип I – лека форма (OMIM #166200), тип II – много тежка форма (OMIM #166210), тип III – тежка форма (OMIM #259420) и тип IV (OMIM #166220) –

лека деформация. Клиничната картина е силно вариабилна от много леки прояви до летални форми в перинаталния период, включващи макроцефалия, тежки скелетни деформации, нарушена структура и устойчивост на костите, нисък ръст, като най-често мутации се откриват в гените, кодиращи предшествениците на колаген тип 1 - COL1A1 и COL1A2 и засягат костите, фасцията, корнеята, склерите, сухожилията, менинзите, кожата. Генът COL5A1 кодира субединица на колаген тип 5, като доминантни мутации водят до класическия тип синдром на Ehlers-Danlos (OMIM #130000), характеризиращ се с хипермобилност на ставите, мека и необичайно еластична кожа, остеопороза, сини склери, плоскостъпие и др.

Материали и методи. Изследвани са 4 пациента със скелетни аномалии, със съмнение за остеоогенезис имперфекта чрез секвениране от ново поколение на панел от 38 гена на платформа MiSeq/Illumina.

Резултати. При 2ма пациента се откриват патогенни варианти с.2644C>T (p.Arg882Ter) и с.581G>A (p.Gly194Asp) в ген COL1A1. При един пациент с данни за остеопороза се открива патогенен вариант в ген COL5A1 с.4819G>A (p.Gly1607Ser).

Дискусия. Намерени бяха точкови мутации при 3 (75%) пациента, изясняващи генетичната причина за възникналото заболяване. При 1 (25%) пациент не беше открита патогенна мутация, но това може да се дължи на големи делеции и/или инсерции в един или няколко гена, което е следваща стъпка в системния ход на анализа.

ДУНК01-2/2009, ФНИ

МУТАЦИОНЕН СПЕКТЪР НА ГЕНА ABCA4 ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАСЛЕДСТВЕНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ НА РЕТИНАТА

Каменарова К^{1,2}, Оскар А³, Чернинкова С⁴, Михова К^{1,2}, Шакола Ф^{1,2}, Димова И², Митев В¹, Търнев И⁴, 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

³ Клиника по очни болести, Университетска болница Александровска, Медицински университет – София

⁴ Клиника по нервни болести, Университетска болница Александровска, Медицински университет – София

Въведение. 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 във фоторецептор-специфичния 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).

Материали и методи. За да проучим важността на гена ABCA4 за патогенезата на НДР, подбрахме група от 20 пациенти с AMD (11), STGD1 (2), RP (5) и CD (2). ДНК проби от всички пациенти беше анализирана за мутации във 50-те кодиращи екзони и екзон-интронни граници на ABCA4 посредством директно Сангер-секвениране (11) или секвениране от ново поколение (9).

Резултати. При 7 пациенти (35%) с AMD (2), STGD1 (2), RP (1) и CD (2) бяха открити 5 мутации в ABCA4. Мутацията ABCA4-с.5917delG (p.Val1973Terfs), водеща до изместване рамката на четене, беше установена в седем алела при четирима пациенти. Друга мутация, засягаща регулаторен район, ABCA4-с.5714+5G>A (p.?), беше открита в хетерозиготно състояние при двама пациенти. Три миссенс мутации, ABCA4-с.4316G>A (p.Gly1439Asp), ABCA4-с.5882G>A (p.Gly1961Glu) и ABCA4-с.6867C>A (p.Ser2255Ile), бяха открити при трима хетерозиготни носители. При двама пациенти с RP бяха намерени мутации в гените RPE65 и USH2A. Така, при общо 9 пациенти (45%) генетичната диагноза беше изяснена.

Дискусия. 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.

НАЦИОНАЛЕН РЕГИСТЪР ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ – ПРИМЕР ЗА ДОБРА КИБЕРСИГУРНОСТ В СЕКТОР ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

Петкова Р, Салчев П, Димитров П

Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА)

Редките болести се утвърдиха като приоритетно направление в общата европейска политика по обществено здравеопазване. Изграждането на регистри за пациенти с редки болести е приоритет в Европейски съюз и Европейската комисия

е предприела активни действия за подпомагане на тяхното развитие. От май 2017 г. Националният регистър за пациентите с редки болести е изграден и се поддържа в НЦОЗА като система за наблюдение с цел събиране данни за редките заболявания в страната (Наредба № 16 от 30 юли 2014 г.). Основните заплахы в информационната сигурност и защита, като използване на уязвимости в системата, за да се получи неразрешен или неподходящ достъп, промяна на системните или приложните характеристики, открадване на интелектуална собственост, водещо до загуби и т.н. са очертани в „Доклад за глобалните рискове през 2018“ – 13-то издание на Световния икономически форум. Със Закона за киберсигурност (ДВ брой 94 от 13.XI.2018г.) и са регламентирани отговорностите и осигуряването на сигурността на използваните от административните органи мрежи и информационни системи и мерките, които следва да бъдат предприети за гарантиране на сигурността. В Националния регистър за пациентите с редки болести работата с личните данни се извършва съгласно европейски Регламент (ЕС) 2016/679 за защита на личните данни и Закона за защита на личните данни от 01.01.2002 г. (посл. изм. и доп. ДВ. бр.17 от 26 Февруари 2019г.) при спазване на нормативната уредба за информационна сигурност и защита.

НОВ ВАРИАНТ В DDX3X ГЕНА ПРИ ПАЦИЕНТ С ПОНТОЦЕРЕБЕЛАРНА ХИПОПЛАЗИЯ И ЗАБАВЯНЕ В РАЗВИТИЕТО

Павлова З^{1,2,3}, Тодоров Т^{1,2}, Атемин С^{1,2,3}, Мавер А⁴, Петерлин Б⁴, Димова П⁵, Тодорова А^{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

Пациент на година и половина от женски пол с понтоцеребеларна хипоплазия и забавяне в развитието беше насочен за провеждане анализ на копийни варианти в генома. Тъй като резултатът беше отрицателен и поради наличието на много възможни генетични причини за поставената диагноза, преминахме към извършване на цялостно екзомно секвениране. Анализът включва секвениране на кодиращите региони в генома, както и екзон/интронните граници, мутации в които могат да доведат до сплайсинг дефекти. За да се установят потенциалните патогенни генетични изменения при пациента, бяха анализирани гени, свързани с клиничната симптоматика.

След проведеня анализ беше открит хетерозиготен вариант с.857C>A (NM_001356.3), p.Ala286Asp в DDX3X гена. Този вариант е непубликуван в популационната база данни dbSNP v138 и не е открит сред 138 000 контроли по проекта gnomAD. Резултатите от софтуерни предиктори за определяне на патогенността бяха двусмислени: SIFT – толериран вариант; MutationTaster – вариант, причиняващ заболяване. В заключение този вариант беше определен като вариант с неясно значение. Проведеният сегрегационен анализ в семейството показа, че намереният вариант е нововъзникнал.

Въпреки, че наличните познания не са достатъчни за да се определи дали вариантът с.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). 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.

ОСОБЕНОСТИ НА КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ С ЛЕКАРСТВА-СИРАЦИ

Зайкова К¹, Желязкова Д¹, Стоименова А², Джафер Н², Янакиева А², Стефанов Р³

¹ Факултет 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 др. 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 на настоящата публикация е да направи преглед на особеностите на клиничните изпитвания с лекарства-сираци в сравнение с клиничните изпитвания с други лекарствени продукти.

Материали и методи. Извършен е критичен обзор на публикациите в научни списания, касаещи особеностите на клиничните изпитвания с лекарства-сираци в сравнение с другите лекарствени продукти за период 2005-2018 г.

Резултати. Клиничните изпитвания с лекарства-сираци имат редица особености в сравнение с клиничните изпитвания с други лекарства, най-вече по отношение на дизайна, методите на изследване, данните за безопасност, статистическите методи, екстраполацията и ангажирането на участниците. Екстраполирането на данни е особено актуално за клинични изпитвания с лекарства-сираци при педиатричната популация. При провеждането на такива изпитвания се препоръчват и консултации с участници, които имат предишен опит, както и включването на проучвания за предпочитанията на пациентите в по-ранна фаза на клиничната програма. Изпитванията с лекарства-сираци често налагат приложението на алтернативен дизайн, включват по-малко участници и по-рядко използват рандомизация, заслепяване и активни компаратори.

Заключение. Препоръките относно планирането и провеждането на клинични изпитвания с лекарства-сираци целят в крайна сметка подпомагане на изследователите за успешно разработване на ефективни и безопасни терапии за редките заболявания.

ПАРАСПИНАЛНА ЕКСТРАМЕДУЛАРНА ХЕМОПОЕЗА ПРИ ПАЦИЕНТКА С БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ ИНТЕРМЕДИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Петрова К, Петева Е, Христовова Х, Калева В

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 екстрамедуларна хемопоеза (ЕМХ), представляваща се с хематопоеични туморни образувания в различни части на тялото. Параспиналната локализация се среща в 11-15% от случаите с ЕМХ и заслужава специално внимание поради инвалидизиращите клинични последици и предизвикателства в диагностиката и терапевтичното поведение.

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 хемотрансфузии е редуцирана допълнително до веднъж годишно. От 25-годишна възраст провежда нередовно хелатиращо лечение поради прояви на алергични реакции и гастроинтестинална непоносимост.

По повод изтръпване на горни крайници чрез обзорна рентгенография, КТ и МРТ на гръден кош са документирани дифузни остеопоротични промени на костните структури от всички скенирани нива и мекотъканни лезии около началните части на ребрата и паравертебрално по цялото протежение на торакалния отдел. Последната находка е интерпретирана като параспинална екстрамедуларна хемопоеза с концентрично стенозиран спинален канал и е започнато лечение с Hydroxycarbamide. Контролните образни изследвания не показват динамика в броя и големината на документирани лезии.

ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОЗА НА СИНДРОМ НА 17Q21.31 ДЕЛЕЦИОНЕН СИНДРОМ (СИНДРОМ НА KOOLEN-DE VRIES) В СЕМЕЙСТВО С РЕПРОДУКТИВНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Брадинова И¹, Бичев С¹, Райнова Р¹, Андонова С¹, Керчева К¹, Станева Р², Хаджигекова С², Савов А¹

¹Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“, Медицински факултет, Медицински университет – София

²МБАЛ „Надежда“, София

Въведение. Синдромът на Koolen-de Vries (17q21.31 делеционен синдром, KdVS; OMIM #610443) е клинично-хетерогенно заболяване, характеризиращо се с хипотония, изоставане в интелектуалното развитие, характерен поведенчески фенотип, лицева дисморфия, структурни аномалии и др. Състоянието се дължи на патогенна мутация на KANSL (KAT8 regulatory NSL complex unit 1) гена или микроделеция на хромозомен участък 17q21.31 (включващ KANSL1 гена).

Материал и методи. Представяме случай на пета бременност на млади здрави родители без кръвно родство, с нормален кариотип. От първата бременност е родено момче с ниско тегло и умствено изоставане, без отклонения от проведените генетични изследвания, включително кариотип и анализ за микроделеционни синдроми; втората бременност

е прекъсната по желание, третата – поради задържан аборт, четвъртата – прекъсната по медицински показания поради тежка интраутеринна хипотрофия, без категорични данни за хромозомна патология). При настоящата бременност поради установена в 13 г.с. увеличена нухална транслуценция е проведена генетична амниоцентеза (ДНК анализ за анеуплоидии, кариотип, MLPA).

Резултати. Резултатите от ДНК анализ за анеуплоидии, цитогенетичен анализ и MLPA за субтеломерни микроделеции/микроупликации са без отклонения. Проведеният MLPA анализ за известни микроделеционни/микроупликационни синдроми установи наличие на делеция на хромозома 17q21.31 (KANSL1 генна сонда), свързана клинично с 17q21.31 делеционен синдром (синдром на Koelen-de Vries).

Обсъждане. Въпреки че проведените генетични изследвания в семейството не разкриват причинна връзка между установената находка, неуспешните предшествващи бременности и фенотипа на роденото дете, случаят е показателен за потенциалната полза на анализа за микроструктурни хромозомни аберации при гореровата диагноза на редки, най-често спорадични микроделеционни синдроми със сериозна прогноза и минимални/неспецифични отклонения при пренаталния скрининг.

ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОСТИКА НА 15Q11.2 МИКРОДЕЛЕЦИОНЕН СИНДРОМ

Димова И¹, Пейчева В¹, Божилова Р¹, Тодорова А², Тодоров Т², Чавеева П³, Стратиева В³, Угрински П³, Кънева Р¹

¹ Лаборатория по геномна диагностика, Център по молекулярна медицина, Катедра Медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински университет – София

² Генетична медико-диагностична лаборатория „Геника“, София

³ САГБАЛ „г-р Щерев“, София

Въведение. Микроделецията в 15q11.2 района е била описана като самостоятелен синдром, различен от синдромите на Прадер-Вили/Ангелман през 2007 г. Тя обхваща област между две от общо петте чувствителни места в проксималното дълго рамо на хромозома 15 (BP1 и BP2), с приблизителен размер от 500 кБ и съдържа гените NIPA1, NIPA2, TUBGCP5, and CYFIP1. Това е мултисистемно заболяване, засягащо в най-голяма степен нервната система (интелектуален дефицит (ИД), забавено психомоторно развитие, атаксия, епилепсия, поведенчески проблеми и др.), следвани от сърдечно-съдова система (вродени сърдечни дефекти) и различни дисморфизми (плагиоцефалия, хипертелоризъм, цепки на устната и небцето и др.). Такава микроделеция е установявана в 0.57-1.27% от педиатрични пациенти, насочени за микрочипов анализ, главно с изоставане в развитието и ИД. В същото време е известно, че не всички носители на делецията имат клинична изява – делецията е намерена в 0.25% от популация на здрави контроли. Пенетрантността на 15q11.2 микроделеционния синдром се оценява на 10.4%.

Резултати. Ние докладваме 4 случая на пренатално установен 15q11.2 микроделеционен синдром, като в 3 микроделецията има наследствен характер – унаследена е в клинично здравите майки и намерена в братче с неврологични разстройства на развитието. Индикациите за пренатална диагностика чрез микрочипов анализ бяха: 1) ултразвукови данни за унилатерална цепка на горната устна и небцето в съчетание с повишена нухална транслуценция 3.3 мм; 2) повторна бременност след първи случай и установено носителство при майката; 3) повишен риск от биохимичен скрининг 1:6 и трикуспидална регургитация, братче с невро-психично изоставане – установено носителство и при майката; 4) повишена нухална гънка 7.3 мм.

Дискусия. Нашите резултати подчертават важността на микрочиповия анализ при диагностичното уточняване на бременности, показали отклонения при ранния фетален скрининг. Подчертаваме трудностите на генетичното консултиране при унаследяемост и непълна пенетрантност на аберацията.

ДУНК01-2/2009, ФНИ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НОВОГЕНЕРАЦИОННОТО СЕКВЕНИРАНЕ ЗА ИЗЯСНЯВАНЕ НА МОЛЕКУЛНИТЕ ОСНОВИ НА НАРУШЕНИЯТА В ГЛОМЕРУЛНАТА ФУНКЦИЯ

Белчева О¹, Каменарова К¹, Михова К¹, Буева А², Русинов Д³, Златанова Г³, Лазаров В⁴, Митева П³, Гаударова М³, Делийска Б⁴, Митев В¹, Кънева Р¹

¹ Център по молекулна медицина, Катедра Медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

² Клиника по нефрология и диализа, СБАЛДБ “г-р Лисичкова”, Варна

³ Катедра Педиатрия, Медицински университет – София, Клиника по нефрология и хемодиализа, СБАЛДБ „проф. г-р Иван Митев“

Въведение. Гломерулите са основните филтриращи структури на бъбрека, ангажирани с отделянето на непотребни и токсични вещества от кръвта и екскрецията им под формата на първична урина. Макар и редки, заболяванията, свързани с нарушение в гломерулната функция са особено значими поради високия съпътстващ риск от развитие на хронична и терминална бъбречна недостатъчност. Причина за появата им могат да бъдат фактори на средата, системни заболявания и генетични мутации засягащи ембрионалното развитие, диференциацията и поддържането на нормалната им структура и функция.

Материали и методи. В изследването бяха включени 9 пациента с фамилни гломерулни патологии и членове на техните семейства. Всеки от участниците даде писмено информирано съгласие за включването си в проучването. При индексните пациенти бе извършено прицелното екзомно секвениране на панел от над 4 000 гена (TruSight One, Illumina) на платформа MiSeq (Illumina). Резултатите бяха анализирани с VarSeq (Golden Helix, Inc.). Потвърдителен и сегрегационен анализ бе извършен чрез секвениране по Sanger.

Резултати. Патогенни варианти бяха открити при няколко от засегнатите пациенти и техни родственици. Сред откритите мутации бяха такива в гените за колаген тип IV (COL4A4 и COL4A5) и елементи на системата на комплемента като (C1QC и CR2).

Дискусия. Проведеното генетично изследване позволи изясняването на молекулните основи на болестта при пациенти с наследствени гломерулни заболявания. Това ще даде възможност за оптимизирането на терапията, превенцията на усложненията и профилактика на съпътстващи заболявания при засегнатите индивиди, както и генетично консултиране на членове на техните семейства.

Прочуването бе финансирано по проекти Д-59/2018 и Д-73/2019 към СМН, Медицински университет – София; ДУНК 01/2/2009 към ФНИ, МОН.

ПЪЛНО ЕКЗОМНО СЕКВЕНИРАНЕ (WES) РАЗКРИВА ПЪРВИ СЛУЧАЙ НА РЯДКА ФОРМА НА АВТОЗОМНО-РЕЦЕСИВНА СПАСТИЧНА АТАКСИЯ НА CHARLEVOIX–SAGUENAY (ARSACS) В БЪЛГАРИЯ

Иванова Н¹, Чамова Т², Черникова С², Михова К¹, Търнев И², Кременски И¹, Митев В¹, Кънева Р¹

¹ Център по молекулна медицина, Катедра по Медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

² Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

Въведение. ARSACS представлява изключително рядка форма на спастична атаксия, първоначално описана в канадската провинция Квебек, където се наблюдава с висока честота, дължаща се на хомозиготна мутация с „ефект на основателя“ в ген саксин (SACS). Навлизането на WES в молекулярната диагностика доведе до идентифицирането на единични случаи на това заболяване в различни части на света. Тук представяме първия за България случай на генетично доказана ARSACS.

Материали и методи. ДНК от периферни лимфоцити на пациент със спастична атаксия и периферно-стволова увреда бе изолирана автоматично с помощта на Chemagen, MSM I/Perkin Elmer. За WES бяха използвани екзомен kit V4 (59M) и платформа BGISeq500 на BGI Group, China. Резултатите бяха анализирани с програмата VarSeq, Golden Helix, Inc. Генетичните варианти бяха класифицирани според критериите на Американския колеж по медицинска генетика и геномика (ACMG). Потвърждаването и сегрегационният анализ на потенциално-патогенните варианти бяха направени чрез секвениране по Сангер.

Резултати. Генетичният анализ разкри два нови хетерозиготни генетични варианта в ген SACS, свързани с изместване в рамката на четене и разположени върху различни хромозоми. Според ACMG-критериите, двата новооткрити генетични варианта бяха определени като патогенни.

Дискусия. Използването на WES в молекулярно-диагностичната практика позволява поставянето на генетична диагноза и разкрива нови за България, клинични и генетични форми на наследствени заболявания.

РЕИРАДИАЦИЯ НА ПАРААНГЛИОМ В СФЕНОИДАЛЕН СИНУС С КИБЕРНОЖ

Попов В^{1,2}, Райчева Г^{1,3}, Грудева-Попова Ж^{1,4}

¹ Катедра Клинична Онкология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Клиника по Лъчелечение

³ Клиника по Медицинска онкология

⁴ Клиника по Клинична хематология – УМБАЛ „Св. Георги“

Въведение. Параганглиомът е рядка невроендокринна неоплазма. Липсва сигурен диагностичен тест за определяне степента на малигненост. Най-често се засяга възрастовата група между 30-50 години. При около 50% от пациентите с рецидив се установяват и далечни метастази като 5-годишната преживяемост е около 40-45%.

Материал и методи. Касае се за жена на 50 г с диагностициран параганглиом в синус сфеноидалис през 2013 г. Извършена е пансинустомия с последваща радиохирургия с КиберНож в Турция. В следващите 5 години са проведени контролни КТ и ЯМР на таргетната зона – данни за лека редукция в размерите на формацията. По повод новопоявило се главоболие и замаяност (12.2018 г.) е направен нов КТ – данни за експанзия на формацията извън левия сфеноидален синус с костна деструкция на стената на синуса, сфеноидалната кост по съседство и върха на лявата пирамида. Обхванати са синус кавернозус и нервус тригеминус. Без вторични церебрални лезии.

Резултати. Изчисли се остатъчната доза в критичните органи след предходното облъчване (2013г.) и се реализира реирадиация с КиберНож в описаната формация. Приложиха се 2 фракции по 7Гр. Оплакванията изчезнаха за няколко дни и общото състояние се подобри. Проследяването показва стабилна болест.

Дискусия. Роботизираната стереотактична радиохирургия с КиберНож позволява лечение на малки формации в близост до критични органи, с максимална протекция на здрава тъкан. При индикации е възможна реирадиация – важна терапевтична възможност за пациенти с очаквана продължителност на живот.

РЕТИНИТИС ПИГМЕНТОЗА – ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Станкова-Милева И¹, Ванкова М²

¹ Медицински център „Артро“, НЦРРЗ

² СОБАЛ „Академик Пашев“

Въведение. Ретинитис пигментоза (РП) са група наследствени заболявания, при които аномалии във фоторецепторните клетки (пръчици и конусчета) в ретината води до загуба на зрението.

Честота на заболяването 1:4000, с вариации в различни части на света.

Начин на унаследяване: автозомно-доминантно, автозомно-рецесивно, Х-рецесивно. Засегнати са различни гени. Описани са и единични случаи в семейството (спонтанна мутация).

РП се проявява с: намаляване на периферното зрение (ограничаване на периметъра до „тунелно“ зрение), нощна слепота (никталопия, забавена тъмнинна адаптация) поради увреждане на пръчиците, намаляване на зрителната острота в резултат на засягане на конусчетата.

Социална значимост – води до слепота и инвалидизация.

Лечение практически няма. Поддържаща терапия с хранителни добавки – витамин А и Е, лутеин и зеаксантин. Генната терапия с Luxturna (voretigene perarvonес-rzyu) е одобрена от 2 години в САЩ и от 1 година в Европа. Това е първото одобрено лекарство-сирак за наследствено увреждане на ретината, водещо до слепота, но то би повлияло само случаите на двойноалелна мутация на RPE65 и е сравнително скъпо.

Материали и методи. Представяне на клинични случаи с изследване на зрителна острота, биомикроскопия, офталмоскопия.

Резултати и дискусия. Ретинитис пигментоза е рядко заболяване, но води до слепота в различни стадии на живота, като зрението обикновено започва да намалява още в юношеска възраст. Това е свързано с ограничаване на възможностите за избор на професия и затруднена социална адаптация.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ГИГАНТСКА КИСТИЧНА ЛЕЙОМИОМА, ИМИТИРАЩА РАК НА ЯЙЧНИКА – ДОКЛАД НА СЛУЧАЙ

Спасова В¹, Карамешева В^{2,3}, Начев А^{2,3}, Колева Л⁴, Тончева Д¹

¹ Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет – София,

² Катедра по Акушерство и гинекология, Медицински университет – София,

³ СБАЛАГ „Майчин дом“

⁴ УМБАЛСП „Пирогов“

Въведение. Лейомиомите са доброкачествени тумори, произхождащи от гладката мускулатура и са най-честите гинекологични неоплазми. Размерът им варира от микроскопични до гигантски, като вторите са изключително редки. Кистичната дегенерация засяга около 4% от лейомиомите.

Материали и методи. /Доклад на случай/ При ехографски преглед на 39 годишна пациентка по повод на оплакване от тежест в долния кореман сегмент, датиращо от 5-6 месеца, е установена солидна хетерогенна туморна формация с приблизителни размери 15см x 20см. ЯМР на корем разкрива образуване с размери 9,2см x 7,5см с малигнена характеристика. След последвалата лапаротомия се ексцизира тумор с размери 32см x 23см x 12 см. Хистологичният анализ доказва лейомиома със смесена кистична и мастна структура без данни за малигнизация.

Резултати. Случаят представлява рядка находка на лейомиома с кистична дегенерация, маскирана като овариален тумор. Въпреки, че лейомиоми с такива размери са редки, трябва да се имат предвид в диференциално-диагностичен план при големи тазови формации.

Дискусия. В общия случай лейомиомите са лесно разпознаваеми при стандартните образни методи. Наличието на атипична дегенерация може да доведе до грешното им диагностициране като овариални тумори, утеринни саркоми и аденомиоза.

СЕКВЕНИРАНЕ ОТ НОВО ПОКОЛЕНИЕ – ОТГОВОР НА НЕИЗЯСНЕНИТЕ ВЪПРОСИ В ГЕНЕТИЧНАТА ДИАГНОСТИКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Атемин С^{1,2}, Тодоров Т^{2,3}, Георгиева – Абаджиева В³, Гергелчева В⁴, Митев В¹, Тодорова А^{1,2,3}

¹ Катедра по Медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

² Генетична Медико-Диагностична Лаборатория „Геника“, гр. София

³ СМДЛ „Геномен Център България“, гр. София

⁴ Отделение по неврология, МБАЛ „Софиямед“, гр. София

Представяме 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 бяха негативни. На база на всеобхватната клинична изява и широкия спектър от гени, които могат да са отговорни за наблюдаваната симптоматика, през 2016г. проведохме секвениране от ново поколение (цялостно екзомно секвениране – whole exome sequencing (WES)), включващо таргетен анализ на гени, отговарящи на клиничната диагноза. Отново резултатът беше негативен. Чрез преанализиране на данните от WES през 2019г. доказахме наличие на хетерозиготен патогенен вариант с.376С>Т; р.Gln126Ter в IRF2BPL гена. Сегрегационният анализ в семейството показва, че вариантът е възникнал de novo – не е унаследен от родителите.

Генът е описан за пръв път през 2018г. в асоциация със заболявания при човек. Вариантът е докладван като патогенен (OMIM*611720) при един пациент от мъжки пол с клинични характеристики: фебрилна, фоточувствителна, и миоклонична епилепсия на 10 години, атаксия, хореоатетоза и генерализирана дистония от 15-годишна възраст и др.

В заключение, докладваме генетичен вариант с.376С>Т 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.

СЕМЕЙСТВО С ПЪРВИЧЕН ИНФЕРТИЛИТЕТ И СЪЧЕТАНИ ЦИТОГЕНЕТИЧНИ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИ НАХОДКИ

Цветкова М¹, Левкова М¹, Кагийска Т², Ангелова Л¹

¹ Катедра медицинска генетика Медицински университет – 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 MYH гени.

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 анализирания метафаза: 45,X [8]/47,XXX [3]/48,XXX [2]/46,XX [87] при мъжа - интерстициална 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 (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 групи клинично значими гени, като TSSK1B гена, за който се счита, че има отношение към мъжката репродукция.

На семейството е препоръчано провеждането на молекулярно кариотипиране чрез array CGH за определяне границите на засегнатия регион, в който е локализиран TSSK1B ген.

СИНДРОМ НА EVANS-FISHER ПРИ СОЛИДНИ ТУМОРИ

Райчева Г^{1,2}, Попов В^{1,3}, Грушева-Попова Ж^{1,4}

¹ Катедра Клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

² Клиника по медицинска онкология

³ Клиника по лъчелечение

⁴ Клиника по клинична хематология – УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Въведение. Автоимунните хемолитични анемии (АИХА) се дължат на анти-еритроцитни антитела, специфично реагиращи с кореспондиращи антигени на собствените еритроцити. Топлинната АИХА има честота 1-2 случая/100 000 население и представлява 60-70% от всички случаи. Комбинацията АИХА с автоимунна тромбоцитопения характеризира синдрома на Evans-Fisher (EFS).

Материали и методи. Представяме клиничен случай на 67г пациент с хистологично верифициран умерено-диференциран аденокарцином на белия дроб в авансирал и метастазирал стадий. При първата хоспитализация в Клиника по медицинска онкология (КМО) се доказва и съпътстващ EFS. След овладяване му с кортикостероидна терапия (1mg/kg) се проведе цитостатична терапия по протокол Cisplatin/ Vinorelbine. Вторият клиничен случай е на 72-годишна пациентка с новодиагностициран EFS. Хематологичното усложнение е след проведено комплексно лечение за карцином на млечна жлеза, включващо радикална мастектомия, полихимиотерапия и лъчелечение. След проведена КС терапия хемолизата беше овладяна при персистиращи автоимунни феномени (антиеритроцитни свободни и фиксирани антитела).

Заклучение. В ретроспективен петгодишен план през КМО са преминали четирима пациенти със солидни тумори, при които като сателитен феномен е доказан EFS. Цитираното усложнение се явява терапевтично предизвикателство и изисква интердисциплинарен екип от хематолози и онколози. Съпътстващата бенигна автоимунна хематологична коморбидност влошава значително прогнозата на онкологичното заболяване.

СИНДРОМ НА VIDAL С АНГИОЕДЕМ И УРТИКАРИЯ ОТ ПРОФЕСИОНАЛНА ЕКСПОЗИЦИЯ – РЯДЪК КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Дерменджиев С, Илкова-Хараламбова П

Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

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.

Представяме рядък случай на 44 годишен мъж с Аспирин Индуцирана Астма и изява на ангиоедем и уртикария от професионална експозиция.

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.

Резултати. На основание на всички данни от документация, прегледи и наблюдения, извършени проби и тестове е прието, че се касае за рядък случай на триадна астма, съчетана с ангиоедем и уртикария с професионална етиология.

Дискусия. Връзката между нарушения метаболизъм на арахидоновата киселина водещ до повишени цистеинилови левкотриени и асоциацията с назална полипоза, хиперпластичен синусит и тежка астма са ключови за разбиране сложната патогенеза на това заболяване.

Все още, редица проблеми свързани с отключващите фактори търсят своето обяснение и експертна оценка.

В този смисъл, представения рядък клиничен случай, би допринесъл за обогатяване на познанието относно етиологията и клиниката на това заболяване.

СЛУЧАЙ НА СЪЧЕТАНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ И ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ

Ненова И^{1,2}, Белева Е^{1,2}, Гругева-Попова Ж^{1,2}

¹ Катедра по клинична онкология, Медицински университет – Пловдив

² УМБАЛ „Св.Георги“ - Пловдив

Въведение. Регистрирането на няколко малигнени заболявания не е рядкост. В повечето случаи те са свързани с предшестваща антинеопластична терапия. Но синхронното развитие на две различни фенотипно форми на левкемия е рядко и представлява обект на научен интерес.

Клиничен случай. Представеният от нас случай е на 79 г. жена с диагностицирана през март 2018 г. хронична лимфоцитна левкемия (ХЛ) в ранен стадий. Идентифицираният патологичен клетъчен клон има характерни имунофенотипни и генетични маркери – В зрялоклетъчна лимфоцитна популация, носител на тризомия на хромозома 12. Пациентката е наблюдавана в продължение на 1 година, без показания за цитостатична терапия. През март 2019 г. е хоспитализирана отново с бързо влошаване на клиничната симптоматика. От направените изследвания е доказано присъствие на два нови малигнени клетъчни клона, единият с миелобластен (MPO +, CD13+, CD33+, CD64+), а другият с монобластен имунофенотип (MPL-, CD13+, CD36+, CD14+), които почти изместват предишния. Диагнозата се оформя като остра миеломонобластна левкемия. Опитът за цитостатична химиотерапия не може да предотврати бързия фатален изход.

Обсъждане. ХЛ нерядко се съчетава с второ малигнено заболяване, много често след лечение с алкилиращи медикаменти. В представения от нас случай има поява на нов, несвързан с предшестваща противотуморна терапия малигнен процес като резултат на ново генетично събитие. Двете форми на левкемия са потвърдени с морфологични, имунофенотипни и генетични изследвания. Изключва се възможността за трансформация на ХЛ във втория онкохематологичен процес. В медицинската литература намерихме единични подобни случаи, което потвърждава казуистичната редкост на находката.

ХЕТЕРОЗИГОТЕН СПЛАЙСИНГ ВАРИАНТ, ЗАСЯГАЩ X- СВЪРЗАНИЯ ARHGEF9 ГЕН ПРИ ДВЕ СЕСТРИ С ИНТЕЛЕКТУАЛЕН ДЕФИЦИТ

Пейчева В¹, Иванова Н¹, Каменарова К¹, Михова К¹, Кагъм А², Авджиева Д², Славкова Е³, Асенова А³, Божинова В³, Митев В¹, Кънева Р¹

¹ Лаборатория по геномна диагностика, Център по молекулна медицина, Катедра медицинска химия и биохимия, Медицински факултет, Медицински университет – София

² Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф.Иван Митев“, Медицински факултет, Медицински университет – София

³ Катедра по неврология, Медицински университет – София, Клиника по детска неврология, Университетска болница по неврология и психиатрия „Св. Наум“

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.

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, включително експресивна реч. В семейството съществува фамилна история за ИД: по-малка сестра и майка са с почти идентична клинична картина, включваща епилепсия и ИД, вуйчо и баба по майчина линия с ИД. ДНК от пробанда беше подложена на секвениране от ново поколение чрез използване на платформа на Illumina®, TruSight One секвенционен панел.

В резултат, беше открит хетерозиготен сплайсинг- регулаторен вариант с.1370-5T>C в интрон 9 на ARHGEF9 гена, кодиращ колибистин. Вариантът вероятно води пропускането на екзон 10 и като резултат- нефункционално копие от гена. Засегнатата сестра на пробанда също носи варианта. Колибистинът е мозъчно експресиран протеин, играещ роля в клъстерирането на GABAA рецепторите в синапсите. Мутации в тези рецептори са причина за изява на епилепсия в комбинация с ИД. 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 GABAA 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.

ХИРУРГИЯ НА АОРТНИЯ КОРЕН ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА МАРФАН

Мавродиева К, Келчев А, Тинов Г, Янчева В, Георгиева С

Отделение по кардиохирургия, Университетска болница Asibadem CityClinic, Сърдечно-съдов център

Въведение. Аневризмата на аортния корен е често срещана патология при пациенти с Марфан синдром и е един от основните показатели за определяне на прогнозата. Очакваната продължителност на живот на пациенти с Марфан е съкратена с една трета в сравнение с общата популация, като най-честата причина са усложнения на аневризмата на аортния корен. При тези пациенти често се налага да се извърши оперативна интервенция върху аортния корен в млада възраст.

Материали и методи. Златен стандарт в лечението на патологии на аортния корен е операцията Бентал- Де Боно, представляваща комбинирано протезиране на възходящата аорта и аортната клапа. Докато биологичните клапни протези дегенерират по-бързо, което излага пациента на риск от реоперация, то механичните изискват доживотно приемане на антикоагулантно лечение. Друг метод на избор представлява клапносъхраняващата операция- Тайрън Дейвид. От 2018г. в отделението по кардиохирургия към Asibadem CityClinic, Дейвид- операцията е една от използваните оперативни техники за лечение на патологии на аортния корен. Трима пациента с Марфан преминаха през оперативна интервенция- на един бе извършен Бентал, а на двама – Дейвид.

Резултати. При нито един от пациентите не се наблюдаваха пери- или постоперативни усложнения- кървене, ритъмни нарушения, тромбоемболични инциденти, нужда от реоперация. В периода на проследяване не се наблюдава наличие на значима аортна инсуфициенция.

Дискусия. Клапносъхраняващите операции могат да бъдат подходящ метод на избор за лечение при пациенти с Марфан, като предоставят добри резултати от извършената клапна пластика. Запазената нативна клапа има очаквана по-голяма продължителност на живот от биологичната клапна протеза и се осигурява свобода от антикоагулантно лечение, което би се наложило при използване на механична протеза. Смята се, че това би повишило както продължителността, така и качеството на живот при пациенти с Марфан.

КЛИНИЧНИ ПОЛЗИ И РАЗХОДИ ЗА PASIREOTIDE

Славова П¹, Филипова Г¹, Драголов П¹, Русенова Я¹, Камушева М¹, Въндева С², Еленкова А², Захариева С², Петрова Г¹

¹ Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

² Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Въведение. Целта на проучването е да се направи клинична и икономическа оценка на pasireotide, прилаган при пациенти с болест на Кушинг и пациенти с акромегалия от гледна точка на българската здравноосигурителна система.

Материали и методи. Проведен е систематичен преглед в интернет бази данни на проучвания за ефикасността и безопасността на pasireotide. Приложен е подходът на макростойносттаване за определяне на разходите за лекарства, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за периода 2016-2018 г. Разходите са анализирани с помощта на статистически софтуер MedCalc и са екстраполирани за следващите 3 години. Приложен е тестът на Ман-Уитни за тестване на статистически значими разлики.

Резултати. Въз основа на доказателствата за ефикасност и безопасност pasireotide е посочен като втора линия терапия за болестта на Кушинг и за акромегалия. Годишните разходи за лечение с pasireotide са статистически значимо по-високи всяка поредна година: 310 356 лв. през 2016 г., 419 028.36 лв. през 2017 г. и 502 003.52 лева за 2018 г. ($p < 0.05$). Делът на разходите за pasireotide от общите разходи за лекарства, заплащани от НЗОК за амбулаторна помощ, варира между 0.04 и 0.07% в рамките на анализирания период от време.

Дискусия. Pasireotide подобрява съответните клинични параметри, но приложението му е свързано с по-висок риск от хипергликемия, която изисква внимателно проследяване. Свързаните разходи са относително високи за българската здравна система и показват нарастваща тенденция за следващия 3-годишен период. Вероятно увеличението на годишните разходи е резултат от увеличаване на броя на показаните за лечение пациенти. Това подчертава неговото значение като втора линия терапия за двете групи пациенти.

ПЛАТИНЕН СПОНСОР



ЗЛАТЕН СПОНСОР



БРОНЗОВИ СПОНСОРИ

