

ШЕСТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

11-12 септември 2015 г.
Конгресен център на Новотел – Пловдив

СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ



ПЛАТИНЕНИ СПОНСОРИ



СРЕБЪРНИ СПОНСОРИ



БРОНЗОВИ СПОНСОРИ



**ШЕСТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ
ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ**

11-12 септември 2015 г.
Конгресен център на Новотел – Пловдив

**СБОРНИК
С ПРЕЗЕНТАЦИИ И ПОСТЕРИ**

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване към 43-то Народно събрание

ПЛАТИНЕНИ СПОНСОРИ



СРЕБЪРНИ СПОНСОРИ



БРОНЗОВИ СПОНСОРИ



ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Март 2016, брой 1, година VII).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: info@raredis.org

тел./факс: 032 57 57 97

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

БАПОН 2016 © Всички права запазени

Научен комитет

Чл.кор. проф. Драга Тончева	Доц. Илияна Пачева
Проф. Анастас Баталов	Доц. Красимира Чудомирова
Проф. Валентина Магжова	Доц. Маргарита Стефанова
Проф. Георги Михайлов	Доц. Мария Спасова
Проф. Елисавета Наумова	Доц. Руска Христова
Проф. Жанет Грудева	Доц. Светлан Дерменджиев
Проф. Ива Стоева	Доц. Юлиан Райнов
Проф. Ивайло Търнев	Д-р Васил Яблански
Проф. Иван Иванов	Д-р Весела Стефанова
Проф. Людмила Матева	Д-р Веселина Горанова
Проф. Маргарита Генова	Д-р Вяра Шумналиева
Проф. Мариана Мурджева	Д-р Димитрина Константинова
Проф. Петко Салчев	Д-р Катя Сапунарова
Проф. Радка Тинчева	Д-р Лиляна Грозданова
Проф. Росен Магжов	Д-р Мариета Пейчева
Проф. Румен Стефанов	Д-р Николай Ботушанов
Проф. Стефан Горанов	Д-р Павел Балабанов
Проф. Татяна Бенишева	Д-р Петя Благоева
Проф. Фани Мартинова	Д-р Радка Стоева
Доц. Алексей Савов	Д-р Радостина Симеонова
Доц. Валерия Калева	Д-р Руска Шумналиева
Доц. Добриана Сиджимова	Д-р Христо Шипков
Доц. Ивелина Йорганова	Д-р Цонка Митева

Организационен комитет

Проф. Румен Стефанов	Боряна Чафагарова
Владимир Томов	Мариета Мечкарова
Д-р Весела Стефанова	Рени Гогова
Д-р Елеонора Христова	Любомир Кожухаров
Д-р Радостина Симеонова	Мария Ламбрева
Д-р Цонка Митева	Теодор Алексиев
Евелина Попова	Веселин Попов
Георги Искров	Тодор Горанов
Иван Атанасов	Николай Николов
Венелина Дудулова	Севдалена Георгиева
Гина Стойкова	Кристина Данчева
Александра Лазарова	Костадин Костадинов
Теодора Иванова	Александра Тодорова
Гергана Ленгерова	Ангел Белов



Скъпи приятели и колеги,

Пред Вас е сборникът с постери и презентации от 6-та Национална конференция по редки болести и лекарства сираци. Събитието протече под знака на персонализирания подход и иновациите при редките болести.

Бих искал да изкажа специални благодарности на лекторите и модераторите, които чрез практически примери и интересни казуси представиха своя ценен опит в областта на персонализираната медицина за редки болести. Конференнтните сесии дадоха възможност за запознаване и дискусия на най-актуалните иновации по отношение на експертните центрове и референтни мрежи за редки болести, регистрите и епидемиологично наблюдение, оценката на здравни технологии, персонализираните грижи за пациенти с редки болести.

Бих желал също така да благодаря на всеки един от Вас за Вашето участие и индивидуален принос. Представените постери и резюмета обогатяват нашите познания за редките болести и са реална предпоставка за по-добри, по-качествени грижи за хората с редки заболявания у нас и техните близки. Надявам се нашето ползотворно партньорство в рамките на този единен форум за редките болести и лекарствата сираци да продължи и през 2016 г.

Очаквам Ви на 7-ма Национална конференция за редки болести и лекарства сираци!

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

Съдържание

СЕСИЯ 1	
Достъп до иновации при редките болести	6
СЕСИЯ 2	
Персонализиран подход и иновации при редките ендокринологични болести	19
СЕСИЯ 3	
Експертни центрове и референтни мрежи за болести	39
СЕСИЯ 4	
Персонализиран подход и иновации при редките хематологични болести	59
СЕСИЯ 5	
Новартис – глобален партньор в диагностиката и терапията на редки заболявания	73
СЕСИЯ 6	
Персонализиран подход и иновации при редките пулмологични болести	
Симпозиум на Roche	82
СЕСИЯ 7	
Възможности за персонализирани грижи при редките болести	94
СЕСИЯ 8	
Персонализиран подход в хирургията и физикалната медицина	114
ПОСТЕРНА СЕСИЯ	127

СЕСИЯ 1

Достъп до иновации при редките болести

Модератори: Проф. Румен Стефанов, Владимир Томов

- ▶ **Достъп до иновации при редките болести в България**
Р. Стефанов

- ▶ **Достъп до иновации при редките болести в България – гледна точка на пациентите с редки болести**
В. Томов

- ▶ **Законодателни промени в България от юни 2015 г. относно оценка на здравни технологии**
Т. Бенишева, Д. Сигжимова

- ▶ **Подходящи ли са стандартните подходи за оценка на здравните технологии при лекарства сираци**
П. Салчев , Л. Богданова

ДОСТЪП ДО ИНОВАЦИИ ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Румен Стефанов

Достъп до иновативни терапии

- Навремено / забавено начало на терапията
- Оптимален / субоптимален терапевтичен режим
- Подобрени / влошени здравни резултати
- По-ниски общи / по-високи общи разходи
- Удовлетвореност / неудовлетвореност от здравната система

Ограниченият достъп не решава нито здравните, нито бюджетните проблеми. Той създава нови такива.

Iskrov G, Jessop E, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Budget impact of rare diseases: proposal for a theoretical framework based on evidence from Bulgaria. *Georgian Med News*. 2015 May;(242):46-53.

Това не означава, че неограниченият достъп е панацея



Достъпът до иновативни терапии и изобило до качествено здравеопазване е въпрос на ресурси, но така също и на законова рамка и организационна среда.

Iskrov G, Stefanov R. Prospects of risk-sharing agreements for innovative therapies in a context of deficit spending in Bulgaria. *Front Public Health*. 2015 Apr 22;3:64.

Комисия по редки заболявания

Списък на редките заболявания, установени в Република България

Обозначение на експертни центрове за редки заболявания

Оценка на здравни технологии

- Идентифициране и измерване на здравни резултати
- Идентифициране и измерване на здравни разходи
- Сравнение с наличните алтернативи
- Отчитане на допълнителни съображения
- Информирано решение за заплащане на лекарства, процедури, тестове и други с публични средства



Утилитаризъм - максимални здравни ползи за най-много граждани

Iskrov G, Kucheva R, Stefanov R. Incorporation of Multi-criteria decision analysis into health technology assessment: experiences and challenges from Bulgaria. In: Jakovjevic M, editor. *Health Economics and Policy Challenges in Global Emerging Markets*. New York: Nova Science Publishers; 2015. [In press].

Многокритериен анализ за решение

Сумерна тежест на група критериуми	Критериум за оценка в таблицата за решение	Крайна тежест	Индивидуален резултат	Вариант на критериум	Оптимален резултат
44	Здравни ползи	50	Характеристика на здравните резултати	Ползи от терапията	50
	Клинична ефективност	9		Здравни резултати	50
	Животоспасяващ характер	11		Ползи от здравеопазването на пациент	6
	Безопасност	8		Разходи за здравеопазване на пациент	7
32	Алтернатива	6	Характеристика на здравните резултати	Възможност за индивидуално лечение	8
	Клинична тежест	17		Клинична ефективност	3
	Социално-економич. тежест	15		Специфичност на терапията	2
	Бюджетно въздействие	4		Ползи от здравеопазването на пациент	11
24	Разходи ефективност	7	Характеристика на здравните резултати	Ползи от здравеопазването на пациент	0
	Наручни доказателства	8		Риско от странични ефекти	8
	Указания групи	5		Ползи от здравеопазването на пациент	5
				Ползи от здравеопазването на пациент	3
				Възможност за индивидуално лечение	8
				Ползи от здравеопазването на пациент	0

Iskrov G, Stefanov R. Criteria for drug reimbursement decision-making: an emerging public health challenge in Bulgaria. *Balkan Med J* 2015. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15185. [In press].

Оценка на здравните резултати



Здравен резултат

QALY = качество X продължителност на живот
 • 5 измерения
 • 3 нива

Национални тарифи за качество на живот

- Измерват предпочитане за заплащане за постигане на определен здравен резултат
- Специфични за всяка страна



Здравно състояние	Тарифа България	Тарифа Португалия
11211	0.890	0.696
22121	0.672	0.436
11113	0.408	0.346
19332	-0.146	-0.111
92313	-0.915	-0.141
99232	-0.487	-0.901
99333	-0.621	-0.497

Съвместен научноизследователски проект между Институт по редки болести и EuroQoL Foundation (Холандия) за установяване на тарифи и популационни норми за качество на живот в България

Оценка на здравни технологии

Обучителен семинар

Приложни аспекти на оценката на здравни технологии

- Съвместно организиран от Институт по редки болести, Факултет по обществено здраве при Медицински университет - Пловдив и UK Faculty of Public Health
- Лектори от National Health Service (NHS) and National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Тема

- Споразумения за споделяне на риска при достъп до иновативни терапии
- Схеми за индивидуален пациентски достъп до съпоставящо лечение
- Нови правила на NICE за оценка на здравни технологии за ултраредки болести
- Рамка на действие на Фонда за онкологични лекарства в Англия



Dr. Sheila Upadhyaya, NICE
 Dr. Edmund Jessop, NHS

Пловдив, 16-17 октомври 2015 г.

ДОСТЪП ДО ИНОВАЦИИ ПРИ РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ – ГЛЕНА ТОЧКА НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Владимир Томов



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЛИЯНИЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ ОТНОСНО ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ

ЕВРОПЕЙСКА ХАРТА ЗА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТА - от 2002 г., 2007 г. призната от Европейски икономически и социален комитет

„Право на достъп“

„има право да получи необходимото му лечение своевременно“

„Право на иновации“

„Право на индивидуално лечение - Всяко лице има право на диагностични или терапевтични програми за лечение, пригодени, колкото е възможно повече към неговите лични потребности“



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ОТ ГОШЕ АСОЦИАЦИЯ ДО ЕВРОАЗИАТСКИ АЛИАНС ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



1999г. РОДИТЕЛИ НА ДЕЦА С БОЛЕСТ НА ГОШЕ РЕГИСТРИРАТ АСОЦИАЦИЯ ПО ПРЕПОРЪКЪ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ГОШЕ АЛИАНС

2007г. ПЪРВА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ СЪЗДАВАНЕ НА НАХРБ

2009г. КОНФЕДЕРАЦИЯ ЗАЩИТА НА ЗДРАВЕТО

2012г. МОСКВА ПЪРВА КОНФЕРЕНЦИЯ НА ЕВРОАЗИАТСКИ АЛИАНС ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕВРОПЕЙСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО В ПОДКРЕПА НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ

2007г. КОМИЮНКЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

2009г. ПРЕПОРЪКА НА СЪВЕТА ЗА БОРБА С РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

2013г. ДИРЕКТИВА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ



europa.eu



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

2011г. - 2015г.

ЛЕЧЕНИЕ ЧРЕЗ РЕИМБУРСНИЯ МОДЕЛ НА НЗОК

Заплащането и менижирането на редките болести през НЗОК е много по-целесъобразно, без забавяния и дискриминиране на пациентите, достатъчно прозрачно и без корупционни практики.

Установяването на сегашния модел бе предложено от БАПОН и НАХРБ на 25 Септември 2009г. Започна през 2011г. Премина процес на сработване и регулация продължил повече от 1 година



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

НОРМАТИВНИ ПРОМЕНИ В ЗАКОНОДАТЕЛСТВОТО

ПРОМЯНА В ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО

Определение за рядко заболяване
Наредба за регистри и експертни центрове по редки болести

ПРОМЯНА В ЗАКОНА ЗА ЗДРАВНОТО ОСИГУРЯВАНЕ

Наредба за правата на пациентите, при трансгранично здравно обслужване

ПРОМЯНА В ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАНАТА МЕДИЦИНА

Признаване на предписания направени в друга държава



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

НОРМАТИВНА БАЗА ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ДО МОМЕНТА

2011г. ЛЕЧЕНИЕ ЧРЕЗ РЕИМБУРСНИЯ МОДЕЛ НА НЗОК

2012г. ВКЛЮЧВАНЕ НА 2 РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В СПИСЪКА НА НЗОК

2013г. ВКЛЮЧВАНЕ НА 8 РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

2013г. ПРАВИЛА ЗА ВКЛЮЧВАНЕ ПОСТАВЯЩИ 2 ГОДИШЕН СРОК ЗА ДОСТЪП ДО НОВА ТЕРАПИЯ

2015г. ОТОРИЗИРАНЕ НАДЗОРНИЯ СЪВЕТ НА НЗОК ЗА АКТУАЛИЗИРАНЕ СПИСЪКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, СЪОБРАЗНО С КРИТЕРИИ ОПРЕДЕЛЕНИ ОТ МИНИСТЪРА НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

НАРЕДБА ЗА РЕГИСТЪР И ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕ

РЕГИСТЪР НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ, КОЙТО Е В ОСНОВАТА НА ПЛАНОВО И ЕФЕКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

ИЗВРАЖДАНЕТО НА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ И РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ НА НАЦИОНАЛНО И ЕС НИВО ПОЗВОЛЯВА ОБМЕН НА ИНФОРМАЦИЯ И СПЕЦИАЛИСТИ В ОБЛАСТТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

НАРЕДБАТА Е ПОБЛИЗУВАНА В ДЪРЖАВЕН ВЕСТНИК МЕСЕЦ АВГУСТ 2014г.

В НАЧАЛОТО НА 2015г. БГ. ФОРМИРАНА КОМИСИЯТА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ КЪМ МЗ

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ


КОМИСИЯ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ КЪМ МЗ

КОМИСИЯТА ОСЪЩЕСТВЯВА ЦЯЛАТА ОПЕРАТИВНА ДЕЙНОСТ ЗАЛОЖЕНА В НОРМАТИВНАТА УРЕДБА

ПЪРВО ЗАСЕДАНИЕ ОТ 24 ФЕВРУАРИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НАЧИНА НА РАБОТА В КОМИСИЯТА

ВТОРО ЗАСЕДАНИЕ ОТ 21 АПРИЛ ЗА РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ПОСТЪПИЛИ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

ЗАСЕДАНИЕ ОТ 15 ЮНИ ЗА РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ПОСТЪПИЛИ ПРЕДЛОЖЕНИЯ И ИЗГОТВЯНЕ НА ВТОРА НАЦИОНАЛНА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Как да помогнем на пациентите, когато няма алтернатива и има опасност за живота им

Пациентите имат достъп до лекарствени продукти, които са разрешени за употреба и са минали своята оценка по реда на Наредби за условията, правилата и реда за регулиране, регистриране и реимбурсиране на лекарствените продукти (включени в Позитивен лекарствен списък и списък на НЗОК)

Проблема за пациентите е:

Как осигуряваме достъп до терапия, когато са със състояния застрашаващи живота, тежка хронично болни, пациенти с редки заболявания, пациенти със заболявания без налична терапевтична алтернатива към момента, когато има лечебни средства, които са показали ефективност, но все още не са реимбурсирани в страната или са в процес на оценка?

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАНДИДАТСТВАНЕ


ПРОТОКОЛ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ В СПИСЪКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ.

ПРЕФЕРЕНЦИАЛНО ВКЛЮЧВАНЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО СА В НАР. 38

ПРОТОКОЛ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ КАТО ЕКСПЕРТЕН ЦЕНТЪР ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПРОТОКОЛИТЕ ЗА СПИСЪКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ СЕ ПОДАВАТ КЪМ МЗ

ПРОТОКОЛИТЕ ЗА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ СЕ ПОДАВАТ КЪМ НЗОД



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕВРОПЕЙСКИ ДОБРИ ПРАКТИКИ

Създаден е солидарен влог/перо от бюджета (Белгия, Гърция, Унгария), болнично финансиране, което се реимбурсира периодично от публичния фонд (Скандинавските страни), съфинансиране от общините (Швейцария).

Създаден е метод за индивидуална оценка на остро нуждаещите се пациенти с реален, бърз достъп до най-съвременно лечение. Лекарят подава становище за безалтернативната нужда на пациента, създава медицински обосновано досие

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИНФОРМАЦИОННА ТОЧКА ЗА ПРАВАТА НИ ПРИ ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

МЯСТО – НЗОК ЦЕНТРАЛНО УПРАВЛЕНИЕ – КРИЧИМ №1

НОРМАТИВНА БАЗА – НАРЕДБА ЗА ПРАВАТА НИ ПРИ ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ

ФУНКЦИЯ – ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА РАЗХОДИ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ В ЕС

ИНОВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ – ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ В ЕС С НЕРЕГИСТРИРАНИ ЛЕКАРСТВА

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

INSTITUTE FOR RARE DISEASES | **Information Center for Rare Diseases and Orphan Drugs** | **RareDis medical center** | **Center for Analyses and Health Technology Assessment**

2004 – ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА ПРОГРАМАТА С ИСТОРИЧНО ЕВРОПЕЙСКИ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

2006 – ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

СТРУКТУРИРА НАЦИОНАЛНИТЕ ПРОГРАМИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 – 2013 И 2016-2020

СЪЗДАВА НОВАТА НОРМАТИВНА БАЗА



РареДис медицински център

ИНФОРМАЦИОНЕН ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

(032) 57 57 97

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ПЛАНОВО ЛЕЧЕНИЕ ИЗВЪН СТРАНАТА - ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ДОСТЪП ДО ИНОВАТИВНИ ТЕРАПИИ

КОМИСИЯ ЗА ЛЕЧЕНЕ В ЧУЖБИНА КЪМ НЗОК

ПОСОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ РАБОТЕЩО С ФОРМА S2

ОФЕРТА С ЛИЦЕНЗИРАН ПРЕВОД

ДАТА ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

ДРУГИ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ДОСТЪП ДО ИНОВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

ЗАКОНОДАТЕЛНИ ПРОМЕНИ В БЪЛГАРИЯ ОТ ЮНИ 2015 г. ОТНОСНО ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ

Татяна Бенишева-Димитрова,
Добриана Сиджимова

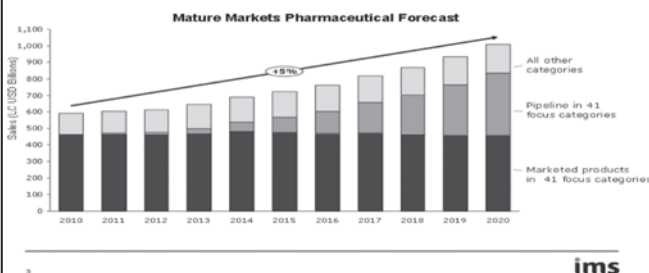
Съдържание на презентацията

1. Разходи за лекарства в света и България
2. Какво е оценка на здравни технологии (ОЗТ)
3. Световни ОЗТ/HTA организации
4. Опит в други страни в ЕС с ОЗТ/HTA
5. Законови промени в България относно ОЗТ
6. Литературни източници и съкращения

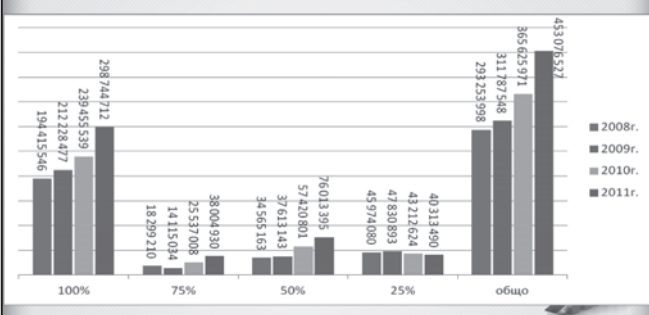


Прогноза на пазара на лекарства до 2020 г.

After three years of slow growth, we see high single-digit market growth reaching \$1 trillion by 2020



Отчет на Сметната палата N 0000000112 за разходите на лекарства на НЗОК с ниво на заплащане 25-100% за 2008 - 2011 г.



Средства на НЗОК за приложение 1 без онкология 230 млн. лв. за 2014 г.



Средства на НЗОК за болнична помощ вкл. и за ЛП



Какво е Оценка на здравни технологии – ОЗТ/ Health Technology Assessment - HTA?

- Мултидисциплинарен процес, въз основа на който могат да се вземат научно обосновани и базирани на доказателства решения в областта на:
 - здравната политика,
 - клиничната практика,
 - както и оценката на нови лекарства, когато следва да се заплащат с публични средства.
- Обобщава информацията от научни направления като медицина, епидемиология, биостатистика, икономика, медицинска етика и право и др.


Какво е Оценка на здравни технологии – ОЗТ/ Health Technology Assessment - HTA?

- HTA представлява една по-широка концепция: тя може да разглежда въздействието на дадена технология върху един пациент или група от пациенти, върху здравната система или всичко това заедно.
- HTA може да оценява доказателства от голям диапазон от източници като се оценява във времето след въвеждането ѝ.
- След като се въведе технологията показатели или данни от практиката може да се допълнят и анализират, дали тази оценка отговора на първоначалния анализ (т.е. информация, събрана след пускането на пазара на технологията) и др.

Какво се включва в анализа относно ОЗТ?

ОЗТ/НТА предполага

1. Медицински аспекти
 - безопасност,
 - клинична ефикасност и
 - ефективност,
2. Социално-икономически аспекти
 - ефективност на разходите,
 - може да прилага и моделиране, при което се правят предположения за използването на дадена технология,
 - с цел оценка или предвиждане на стойността на технологията при определени условия,
 - организационни последици,
 - социални последици.
3. Етични аспекти - които биха могли да бъдат повлияни от технологията, както и тези аспекти, които влияят върху самата технология.
4. Правни аспекти




ИНАНТА – разпределение на членуващите институции и организации

<http://www.inahta.org>



ОЗТ и обществени здравни нужди

- ▶ Наличните здравни ресурси са лимитирани.
- ▶ Ефективност на разпределението на ресурсите.
- ▶ ОЗТ/НТА обосновава необходимостта от заплащане с публични средства на даден лекарствен продукт/ технология.
- ▶ ОЗТ/НТА следва да се провежда по систематичен, прозрачен, обективен и разбираем начин.



Мрежа на институции и организации в сферата на ОЗТ/НТА под егидата на ЕК


EUnetHTA – дейности и отговорности



Кога възниква НТА /ОЗТ?

- 1987 - НТА национална агенция в Швеция;
- НТА агенции по света:
 - САЩ, Канада;
 - Бразилия;
 - Аржентина;
 - Австралия;
 - Нова Зеландия;
 - ЮАР;
- Предимно в западна и централна Европа.

Създава се и парвата мрежа от ОЗТ институции
ИНАНТА (International network of Agencies of HTA) - 1993
 54 членове от 29 държави



Участници в JA2

EUnetHTA партньори и асоциирани членове във втората фаза - JA2

49 партньорски организации определени от министрите на здравеопазване

(Large number of regional agencies and non-for-profit organisations that produce or contribute to HTA)



eunethta European network for Health Technology Assessment | JA2 2012-2015 | www.eunethta.eu


International Network of Agencies for Health Technology Assessment

<http://www.inahta.org>



Партньори в EUnetHTA in Joint Action 2 (2012-2015)

- Bulgaria, NCPHP, NCRPMP, Medical University of Sofia
- Germany, IQWiG, DIMDI (+GBA, Medical Valley – EMN)
- France, HAS
- UK, NICE, NETSCC
- Italy, AGENAS, AIFA, ASSR Emilia Romagna, Veneto Region
- Spain, ISCIII, AETSA, OSTEBA, Avalia-T, AQUAS
- Croatia, AAZ
- Poland, AHTAPOL
- Austria, LBI, HVB, GÖG
- Netherlands, ZIN
- Belgium, KCE
- Portugal, INFARMED
- Sweden, SBU, TLV
- Finland, THL, FIMEA
- Denmark, DHMA (Coordinator), CFK Region Midt



Ръководствата за ОЗТ на EUnetHTA

The development of the methodological guidelines was included in the work plan of the EUnetHTA in the year 2009-2012, and is one of the objectives of the EUnetHTA JAG. The primary aim of the guidelines is to help the assessment of evidence to assess, analyse and report the data.

The links to all published EUnetHTA methodological guidelines can be found below:

Methodological guidelines for rapid relative effectiveness assessment (REA) of Pharmaceuticals developed in WP5 of EUnetHTA JAG

1. Clinical relevance
2. Commercial potential
3. Scientific evidence
4. Safety
5. Health economic aspects (RE)
6. Clinical Use (the impact of the most appropriate comparison)
7. Clinical and medical comparison
8. Economic aspects
9. Applicability of evidence to the context of a relative effectiveness assessment

Methodological guidelines developed in WP7 SG3 of EUnetHTA JAG

10. Health economics of innovative first-in-class therapies
11. Methods for health economic evaluation... A guideline based on current practice in Europe
12. General aspects of health economic evaluation (RE) on interventions
13. Overview of information sources for economic, clinical and health economic assessments in clinical effectiveness

Further methodological guidelines (to be continuously published until the end of JAG)

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ Великобритания

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (това наименование е от 1 април 2013 г.)

- NICE е неправителствена организация.
- В периода 2013/14 NICE разполага с бюджет от £68.5 млн.
- NICE е ситуиран в 3 офиса с над 550 служители и над 2000 експерти партньори.
- Два вида оценки: Multiple Technology Appraisal (MTA) - Независими академични групи извършват систематичен преглед и развиват икономически модел и Single Technology Appraisal (STA) – оценка подадена от производител. Потвърждение от 4 постоянни комисии (до 33 члена)
- NICE се придържа при изготвянето - Principles for the development of NICE guidance сена ръководствата към принципите, заложи в SOCIAL VALUE JUDGEMENTS

HTA Core Model® на EUNET HTA

SCOPE	HTA Core Model DOMAINS
Comprehensive/Full HTA	1. Health problem and current use of technology
	2. Description and technical characteristics
	3. Safety
	4. Clinical effectiveness
	5. Costs and economic evaluation
	6. Ethical analysis
	7. Organisational aspects
	8. Social aspects
	9. Legal aspects

Vertical text on the right: Reliable, timely, transparent, information Value ???

Великобритания

Основните задължения на NICE са:

- да създава базирани на доказателства национални ръководства и препоръки в областта на здравеопазването, общественото здраве и социалното дело;
- да разработва стандарти за качество за тези, които предоставят и тези, които потребяват здравни и социални услуги;
- да изгражда и поддържа информационна база данни, която да служи за обосновани здравно-политически решения на политични, здравни и социални мениджъри и специалисти.

REA - HTA Core Model® на EUNETHTA

SCOPE	HTA Core Model DOMAINS
Comprehensive/Full HTA	1. Health problem and current use of technology
	2. Description and technical characteristics
	3. Safety
	4. Clinical effectiveness
	5. Costs and economic evaluation
	6. Ethical analysis
	7. Organisational aspects
	8. Social aspects
	9. Legal aspects

Vertical text on the right: Reliable, timely, transparent, information Value ???

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ Haute Autorité de Santé (HAS) Франция (1)

HAS е създаден от френското правителство през август 2004 г.
Годишен бюджет - 60 милиона евро

- подобряване на качеството на здравните грижите и гарантиране на ефективно изразходване на средствата в системата на здравеопазването;
- независим държавен орган с финансова самостоятелност;
- 350 постоянни служители, които се консултират с над 3000 експерти (правителствени здравни агенции, национални здравноосигурителни фондове, изследователски организации, съюзи на здравните специалисти и представителите на пациентските организации).

Практики и изисквания относно ОЗТ / HTA в страни от ЕС

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ Haute Autorité de Santé (HAS) Франция (2)

- Дейността на HAS е разнообразна. Тя варира от:
 - оценка на лекарствени продукти и медицински изделия;
 - публикуване на насоки за акредитация на здравните организации и
 - сертифициране на лекарите.
- Дейността на HAS се определя с правителствено постановление

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Германия от 1.01.2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – The Federal Joint Committee

- G-BA - юридическо лице в обществена полза, под надзора на федералното министерство, обединяващо водещи представителни организации.
- Представителите на пациентски организации и обществеността имат право да участват във всички заседания на G-BA, но без право на глас.
- Правилата на G-BA са вътрешни за организацията процедури предимно регулиращи методологичните изисквания за научната оценка на ползите, необходимостта и ефективността на разходите и критериите към експертната оценка.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Полша

Agency for Health Technology Assessment in Poland (AOTM)

AOTM е бюджетен държавен институт, създаден с Наредба на министъра на здравеопазването през септември 2005 г.

AOTM е консултативен орган за подпомагане на МЗ в процеса на вземане на решения въз основа на доклади, методологии и ръководства за ОЗТ в и извън Полша.

Постоянният персонал е от 40 души, като AOTM си сътрудничи с клинични експерти в различни области и със здравни политици и мениджъри (вземачи решения в сферата на здравеопазването).

Относно оценяването на икономическите аспекти на здравните технологии AOTM си партнира с академични центрове.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Германия

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) – The Federal Joint Committee

G-BA издава препоръки за ефективната дейност на фонда за задължително здравно осигуряване (GKV), за 70 милиона лица.

• цели оптимизиране дейността по реимбурсирането на медицинските дейности и лекарствени продукти от GKV.

• G-BA определя мерки за осигуряване на качеството в стационарни и амбулаторни области на системата на здравеопазването.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Хърватска

Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare – 2007 г.

Годишният бюджет (2013) за цялата Агенция –\$ 0.7 млн.

- юридическа, обществена, независима, нестопанска институция.
 - 1) Отдел за качество и образование,
 - 2) Отдел по акредитация в здравеопазването и
 - 3) Отдел за развитие, изследвания и ОЗТ (която фактически започва работа от октомври 2009).

Решенията се взимат на базата на "The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting", 1-во издание, Февруари 2011

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ Шотландия

Scottish Medicines Consortium (SMC) от 2002

- включва **14** индивидуални комисии - Area Drug and Therapeutics Committees (ADTCs)

- консултативен орган в Националната здравна система на Шотландия по отношение на иновативни лекарства и терапии.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ Унгария

National Institute for Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines (GYEMSZI) – не е административен орган

През 2011 г. се извършва интеграция в GYEMSZI - сливане на фоновите институти - National Institute of Pharmacy (OGYI); National Institute for Strategic Health Research (ESKI); Institute for Basic and Continuing Education of Health Workers (ETI); National Centre for Healthcare Audit and Inspection (OSZMK).

GYEMSZI е бюджетна неправителствена организация и се състои от екип от 14 лекари, фармацевти, икономисти, инженери и от технически асистент.

Генералната цел на GYEMSZI е да подкрепи процеса на вземане на решения в здравеопазването и намаляване на разходите.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Швеция

Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)

Държавна агенция, целяща да се определи дали даден фармацевтичен продукт или процедура за стоматологична помощ имат основание да се **субсидират с публични сруdstва**.

Друга съществена цел на TLV е да се **допринесе за качеството и достъпността** до лекарствени продукти и стоматологични услуги.

ЕВРОПЕЙСКИ НАЦИОНАЛНИ РЕШЕНИЯ ОТНОСНО ИНСТИТУЦИОНАЛИЗИРАНЕТО НА ОЗТ

Румъния

ОЗТ се осъществява от отдел в Националната агенция по лекарствата (прибл. 20 души)

- нова методология, публикувана през юли 2014 г.

Biotechnology & Biotechnological Equipment 3

1 ECONOMIC EVALUATION

- Builds on pharmacoeconomics, especially biostatistics and modeling (CUA, CMA, CEA)
- Submissions (incl. models) typically assessed by an HTA agency
- Key metrics: ICER, budget impact
- Explicit or implicit ICER threshold to define cost-effectiveness
- Light or heavy models

UK KS PL HU

2 QUALITATIVE/ COMPARATIVE ASSESSMENT

- Builds on expert judgment commonly found in regulatory agency procedures
- Importance of collective debate and decision-making
- Usually, focus on clinical aspects & societal impact (economic metrics may even be omitted)
- Scoring and ranking very common, key metrics not commonly used

FR IT JP TW

3 BALANCED ASSESSMENT

- Multi-criteria analyses, integrating economic evaluation and qualitative assessment
- Aiming at the elimination of methodological biases
- Importance of collective decision-making, traceability and public accessibility of decisions
- Economic metrics used as inputs to multi-criteria analysis only
- Light or heavy models

SE CA AU

Figure 1. Three paradigms (archetypes) of health technology assessment [4,8] Country abbreviations are according to ISO 3166-1 standard. Note: Countries are indicated at the paradigm they are closest to, but cannot be regarded as archetypes themselves as they show very important individual variations even within a paradigm.

Реимбурсиране в % в България 2015 г.

- 100% - ЛП, заплащани от бюджета на лечебните заведения (100% но от референтната цена) и ЛП за СПИН, инфекциозни заболявания и заболявания извън обхвата на.
- до 100% - ЛП за лечение на хронично протичащи, водещи до тежки нарушения в качеството на живот или инвалидизация и изискващи продължително лечение – субективно решение на Съвета и НЗОК, липсват правила.
- до 75% - ЛП за лечение на хронични заболявания и такива с висока заболяемост – субективно решение
- до 50% - за ЛП извън гор.330е описаните 3 категории, основно 25% или 50% - наличието на 25% реимбурсиране е несериозно отношение към осигурените лица – пациентите.

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИ ТЕХНОЛОГИИ В БЪЛГАРИЯ - нормативно регулиране от юни 2015 г.

В България за ОЗТ за първи път се въвеждат законодателни изисквания от 27 юни 2015 г, ДВ 48, чрез Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ)

(нова - ДВ, бр. 48 от 2015 г.) Дейности на НСРЛП

- поддържа реимбурсния статус на лекарствените продукти на всеки три години от включването им в Позитивния лекарствен списък;
- показва съдействие при договарянето на отстъпки в случаите по чл. 45, ал. 10, 13 и 19 от Закона за здравното осигуряване за лекарствени продукти, за които са подадени заявления за включване в Позитивния лекарствен списък.

ОБРАЗУВАНЕ НА ЦЕНА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ, ВКЛЮЧВАН В ПОЗИТИВНИЯ ЛЕКАРСТВЕН СПИСЪК И ЗАПЛАЩАН С ПУБЛИЧНИ СРЕДСТВА от Декември 2012

Нова самостоятелна администрация за цени
Април 2013 г.

```

    graph LR
      A[Комисия по цени] --> B[Комисия по цени и реимбурсиране]
      C[Комисия по позитивен списък] --> B
      B --> D[Национален съвет по цени и реимбурсиране – от 20 април 2013 г.]
    
```

Позитивен лекарствен списък

- Съществуват 3 приложения на Позитивния лекарствен списък, в зависимост от реимбурсиращата институция.
- ЛП са групирани по международно непатентно наименование (INN) и лекарствена форма

Законодателство на ценообразуване и реимбурсиране на лекарствени продукти в България

- Нормативната уредба по отношение ценообразуването и реимбурсирането на ЛП в България се съдържа в:
 - Глава Дванадесета на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и в
 - Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти, приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г. (обн. ДВ бр. 40 от 30.04.2013 г. последно изменение и допълнение ...)

Позитивен лекарствен списък 4 приложения - съгл. чл. 6 от Наредбата - ДВ 40 от 30.04.2013

№1

ЛП, които се заплащат по ЗЗО (за извънбюджетна помощ)

№2

ЛП, които се заплащат от лечебните заведения

№3

ЛП, които са извън ЗЗО и се заплащат от бюджета на МЗ

№4

Пределна цена на ЛП, включени в ПЛС

Процедура за оценка на нов INN за включване в ПЛС

Юридическа оценка

Икономическа оценка
Ценово реферирание

НТА оценка
вкл. и Фармако икономическа оценка

Медицинска оценка

60 дни за разглеждане и произнасяне от регулаторния орган и 30 дни за отстраняване на непълноти

Актуализиране на ПЛС от НСЦРЛП 2 пъти месечно;
нови INN два пъти годишно от НЗОК

Как този процес се очаква да заработи у нас ?

- Трудно е да се отговори какво ще включва тази наредба, дали само административни правила, тъй като всички научни правила са част от ръководства в другите страни в ЕС.
- ОЗТ не е нормативен документ,
- ОЗТ не е догма, това е бързо развиваща се наука в областта на клиничната ефективност и безопасност на ЛП и не може за се заключи в наредба !!!

Включване на нови ЛП в ПЛС - процес на оценка - от 30.04.2013, ДВ 40 до 27 юни 2015 г

Наличие или липса на лекарствена алтернатива за лечение на заболяването

Критерии за клинична ефикасност и терапевтична ефективност

Критерии за безопасност

Фармакоикономически показатели

Заболявания с висок риск за обществото

Заклучение относно мерките ОЗТ/НТА у нас (1)

- Да осигури връзка между света на научните изследвания и вземането на адекватни политически решения, от тези които отговарят за здравната политика на страната.
- ОЗТ се стреми да осигури на вземащите решения достъпна, използваема и базирана на доказателства информация за насочване към правилната употреба на технологията и ефективното разпределение на ресурсите и проследяване на прилагането на технологията след като вече е навлезла на пазара.

Оценка на здравни технологии / НТА в България

- ОЗТ ще се извършва при условия и по ред, определени с наредба на МЗ, която следва да се изготви в определен срок от 3 месеца от първата публикация в ДВ, 26.06 2015 г - 26.09.2015
- Въведен е и гратисен период, през който могат да се подават тези ОЗТ за нови лекарствени вещества.

Заклучение относно мерките – ОЗТ / НТА у нас (2)

- Разходите за здравеопазване ще нарастват трайно в средно и дългосрочен план. Продължителен период на рецесия или незначителен икономически растеж.
- Това налага превантивни ограничителни мерки - ограничаване достъпа на пациентите до нови технологии и значителни доплащания от страна на пациентите, тъй като в момента здравната картина е изключително усложнена и наслоена с практики, които не се вписват в етични и морални норми. (Кешови плащания на ръка, които не се облагат с данък и не влизат в системата на здравеопазването).
- Недофинансирането в здравеопазването е по-скоро резултат от липсата на адекватно отчитане, според индикатори, което да е публично налично. Лошото разпределение на резулти води до по-висока заболяемост и смъртност и до ограничен достъп до жизнено важни и/или нови технологии на определени социални съсловия.

Оценка на здравни технологии / НТА в България от юни 2015

- Предвид кратките срокове на изготвянето на подобна наредба за ОЗТ, е изключително отговорно, какви нормативни изисквания ще бъдат заложили за ОЗТ – срок 26.09.2015 г.
- Такава наредба ще подлежи на административно-наказателни разпоредби при нейното неспазване, а в останалите държави това са ръководства, а не наредби.
- Дали промените в ЗЛПХМ ще са реалистично приложими?

Заклучение относно мерките – ОЗТ/НТА у нас (3)

- Дали ОЗТ ще реши част от наболелите проблеми в здравеопазването или ще задълбочи корупционните практики?
- Дали действително ще служи за адекватна оценка за новите технологии?
- Дали лобистки кръгове ще въздействат за налагане на технологии, които още не са доказани в практиката и ще използват всички лостове на insuficientната здравна система?

Предизвикателства (1)



1. За INN, които не са нови и са на практика генерици се изисква фармакоикономически анализ, същото важи, ако ЛП е включен в един от списъците за всеки следващ списък от ПСЛ също се изисква. Подобен анализ на генерици не е познат в ЕС (български вариант, който предполага сериозно непознаване на HTA).
2. В момента има различно ниво на реимбурсиране при една и съща индикация, но различни активни вещества – как ще се актуализират всички включени вече INN? Предложение – да се преразглеждат продуктите на всеки три години относно ефективност и безопасност.
3. Как да се изчисли бюджетното въздействие без официална информация – липса на официални епидемиологични данни и регистри на пациенти и заболявания, които да се достъпни за здравни работници.

Надяваме се, че воденичното колело на ОЗТ ще се върти във върната посока у нас с оглед въвеждането на най-ефективните технологии

Благодарим за вниманието



Предизвикателства (2)

4. Няма ръководство как се взимат решенията относно нивото на реимбурсиране – субективно решение.
5. Едно и също активно вещество с различни индикации може да се заплаща с един и същи %, независимо че в някои от индикациите е с друг % на реимбурсиране при друг ЛП.
6. Публикувано е ръководство относно ФИ от 2015 г. за критерии относно включване в ПЛС, което е напредък, но липсват критерии как Съветът оценява документацията и взема решения на базата на това ръководство.
7. Липса на публикувани становища относно включване на нови INN, които да са публично налични, както е в другите държави.

Литературни източници

1. A Guide to the Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/What_we_do/SMC_Guide_web_final_.pdf
2. Bianchi I. Health Technology Assessment in Romania. A change of the reimbursement environment. Health Forum Capital, Sofia, Sept. 24th, 2014
3. Freiberg A. Advance HTA: the NICE experience. Advance-HTA Capacity Building Workshop Warsaw, Poland, 25-26 September 2014
4. Huic M. Health Technology Assessment (HTA) in Croatia: First five years. Advance-HTA Capacity Building Workshop Warsaw, Poland, 25-26 September 2014
5. Németh B. GYEMSZI TEI the Hungarian HTA office. Advance-HTA Capacity Building Workshop Warsaw, Poland, 25-26 September 2014
6. Zawada A. HTA in Poland: the process of adoption and current application. Advance-HTA Capacity Building Workshop Warsaw, Poland, 25-26 September 2014
7. The Haute Autorité de santé (HAS) - http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455134/fr/about-has
8. Larsson S. Willingness to pay and the use of thresholds. Advance-HTA Capacity Building Workshop Warsaw, Poland, 25-26 September 2014
9. The Federal Joint Committee - <http://www.english.g-ba.de/>



Предизвикателства при ОЗТ относно медицински специалисти (3)



8. Няма валидирано ръководство за медицинските специалисти относно оценка на нови INN, а само общи изисквания и тези становища са много оскъдни, на базата на които не може да се вземе адекватно решение.
9. Заплащането на становище на мед. специалист е от 20-30 лв., което покрива МЗ, което е много несериозно отношение към подобен труд.
10. Медицинските специалисти следва да подхождат независимо и без влияние на пациенски организации и индустрия, за да може да се разчита на техните становища.

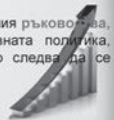
Съкращения

ЕС -	Европейски съюз
ЗЗО -	Закон за здравното осигуряване
ЗЛПХМ -	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ЛП -	Лекарствен продукт
МЗ -	Министерство на здравеопазването
НЗОК -	Национална здравноосигурителна каса
НСЦРЛП -	Национален съвет по цени и реимбурсиране
ОЗТ -	Оценка на здравни технологии
ПЛС -	Позитивен лекарствен списък
ФИ -	фармакоикономика
INN -	Международно непатентно наименование
	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare
AOTCS -	Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare
AOTM -	Area Drug and Therapeutics Committees
EUnetHTA -	European network for HTA
G-BA -	Der Gemeinsame Bundesausschuss
GYEMSZI -	National Institute for Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines
HAS -	Haute Autorité de Santé
HTA -	Health Technology Assessment
INAHTA -	International network of Agencies of HTA
NICE -	National Institute for Health and Care Excellence
REA -	
SMC -	Scottish Medicines Consortium
TIV -	Dental and Pharmaceutical Benefits Board



ИЗВОДИ

1. Институционализирането на ОЗТ в разгледаните европейски страни се базира на национални законодателни инициативи от началото на XXI в., като действат и неправителствени организации.
- 1.В. Болшинството случаи става въпрос за обединението на вече съществуващи институции със сходна дейност, които работят по научни правила.
3. Наличие на собствен мултидисциплинарен екип и партньорство с външни експерти, специалисти в различни области на здравеопазването – строги правила за взимане на решения.
4. Болшинството организации имат статут на неправителствени и бюджетни.
5. Сходна дейност - научно обосновани и базирани на доказателства решения ръководени, а не наредби и административни документи в областта на здравната политика, клиничната практика, както и оценката на иновативни лекарства, когато следва да се заплащат с публични средства.



ПОДХОДЯЩИ ЛИ СА СТАНДАРТНИТЕ ПОДХОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

Петко Салчев,
Лилия Богданова

Какво е оценка на здравните технологии

- Оценката на здравните технологии (HTA- Health Technology Assessment) е научно обоснована методология, която дава насоки за вземане на решения на базата на доказателства относно ценообразуването и реимбурсирането на здравни технологии и лекарствени терапии.
- Целта е да се идентифицират онези здравни програми, стоки и услуги, които предлагат най-голяма стойност за единица разход, а политиките да вземат обосновани решения относно тяхното прилагане в практиката.

Кои са здравните технологии?

- Лекарствени продукти;
- Устройства;
- Диагностични инструменти;
- Интервенции;
- Процедури;
- Терапии;
- Програми;
- Добавки – витамин D

Настоящо състояние в България

- Здравната система в България се финансира основно чрез солидарни здравноосигурителни вноски, като в това отношение наподобява здравноосигурителната система в Германия.
- Най-същественото различие е, че в България има един държавен монополен здравен фонд (НЗОК), който финансира лечението на всички заболявания включени в основния здравен пакет, включително и онкологични заболявания.
- Вземането на решения за ценообразуване, включване в ПЛС и определяне на ниво на реимбурсиране на лекарствените терапии е приоритет на Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (НСЦРЛП).
- Няма създаден процес за оценка на другите здравни технологии
- В България липсва нормативно структурирана институция, която да извършва сравнителни оценки на новите лекарствени продукти спрямо съществуващите терапевтични алтернативи относно терапевтична ефикасност, безопасност и разходна ефективност, която да дава научно базирани препоръки в НСЦРЛП за включване на лекарствените продукти в ПЛС.
- Всички лекарствени терапии, както и устройства и други са реимбурсирани в различен процент от НЗОК и се заплащат от НЗОК. Няма лекарствени терапии, които са включени в ПЛС с някакви ограничителни условия относно цена, целева популация или друг параметър.

За лекарствата сираци...

- Лекарство сирак е лекарствен продукт, който е предназначен за диагностика, профилактика или лечение на животозастрашаващи болести или прогресивно протичащи хронични заболявания, които засягат не повече от 5 на 10 000 човека на територията на страната,
- или е предназначен за диагностика, профилактика или лечение на животозастрашаващи болести и на сериозно увреждащи здравето хронични състояния (заболявания с висок дял на болестно-свързаната неработоспособност и инвалидност)
- и са приложени доказателства, че продажбата на продукта не осигурява задоволителна възвращаемост, която да оправдае необходимите инвестиции за научнаизследователската и развойна дейност, без да има стимули за създателя на продукта; и когато няма задоволителен метод за диагностика, профилактика или лечение на съответното състояние, или ако има такъв метод, предложеният лекарствен продукт има значително повече предимства от него и за засегнатите от това състояние.
- В края на 2010 година в България лекарствата за редки заболявания станаха част от пакета за задължително здравно осигуряване в България
- От март 2011 НЗОК започна да реимбурсира лекарствените терапии за редки заболявания, включени в списъка за извънболнично лечение по Наредба 38

Анализ на достъпа до лекарства сираци в България и добри практики в ЕС

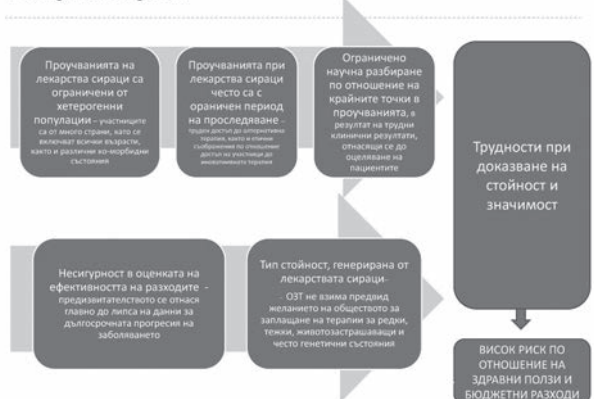
- Решението за издаване на разрешение за пазарна употреба на лекарства сираци се взема на европейско равнище от ЕК по препоръка на EMA, но националните власти са тези, които регулират достъпа и използването на тези медикаменти в отделните страни-членки.
- Ключовите нормативни актове, които засягат достъпа до лекарства сираци в България са
 - Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на лекарствените продукти
 - Наредба 38 за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната Здравноосигурителна каса заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично
- Факти:
 - От 72 лекарства сираци, налични в ЕС към юли 2014, в България 1 е включено в Приложение 1 (Лекарствен продукт, предназначен за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на Закона за здравното осигуряване), 10 в Приложение 2 (Лекарствен продукт, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или обществено участие по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения), а 11 едновременно и в двете приложения. Останалите 50 не фигурират в Приложенията на ПЛС по една или друга причина
 - Проучвания от други страни членки показват, че средно около 80% от одобрените на европейско ниво лекарства сираци са включени в системата на здравното осигуряване

HTA и лекарства сираци

- ОЗТ подпомага вземането на информирани решения за реимбурсиране, отчитайки клиничните и икономическите доказателства, което води до игнориране на набор от фактори, като:
 - Тежест на болестта
 - Достъпност до терапии
 - Наличност на терапиите
 - Бюджетни и практически ограничения, като например:
 - наличие на персонал
 - икономически ефект,
 - доказателства за качество
 - политически фактори и др.
- Въпреки че стандартните методи за ОЗТ (HTA) играят важна роля при оптимизирането на ефективността при оценка на здравните услуги, ако те бъдат следвани при лекарствата сираци, то съществува реална опасност от ограничения и несправедлив достъп до същите терапии



Защо стандартните методи за ОЗТ не са подходящи при лекарства сираци?



Защо стандартните методи за ОЗТ не са подходящи при лекарства сираци?

- Генерирането на доказателства далеч не се изчерпва с клиничните проучвания да етапа на получаване на разрешение за пазарна употреба
 - Този процес е дълъг и изисква многостранно сътрудничество и координация като например
 - Иновативните терапии а редки заболявания да бъдат предмет на широка система за постмаркетингово наблюдение, което да намали доказателствената пропаст в тази област
 - Епидемиологични регистри
 - Споразумения за споделен риск
 - Схеми за управление достъп
- Опитът и доказателствата рационализират процесите на оценяване и вземане на реимбурсни решения

Добри практики при реимбурсиране на лекарства сираци в държави членки

- Всички страни членки на ЕС демонстрират ентузиазъм за обвързване на реимбурсирането и заплащането на лекарствени продукти със събиране на допълнителни доказателства и измерване на здравни резултати и ползи в реалния свят, тоест извън контекста на рандомизираните контролирани клинични проучвания
- Под споделяне на риска в съвременното обществено здравеопазване се разбира обвързване на реимбурсния статут на здравна технология с определени резултати от нейното използване. Съществен елемент е наличието на план, чрез който резултатите от лекарствения продукт се проследяват в определена пациентска популация за определен период от време и нивото на реимбурсиране се определя въз основа на постигнатите здравни и икономически резултати.
- Няма единен подход към дефинирането на различните видове споразумения за споделяне на риск. Този тип механизми са известни под множество различни наименования – споделяне на риск, заплащане за резултати, д.т.н., като в голяма част от случаите става въпрос за близки, припокриващи се концепции.

Добри практики за реимбурсиране на държави членки – примери за смесени стратегии

Белгия	Съществува законова възможност за договаряне на споразумения за споделяне на риска при иновативни лекарства, за които обаче е взето отрицателно становище за реимбурсиране. Договорът се подписва между производител и платещ при условие липса на възражение от страна на правителствените представители. Споразумението предполага временно реимбурсиране за период от 3 години със задължително събиране на доказателства.	4 случая на лекарства сираци за периода 2010-2012
Англия	Прилагат се пациентски схеми за достъп до иновативни терапии с високо инкрементално съотношение на разходната ефективност. NICE разглежда предложението от производителя и излиза със становище дали е целесъобразно и осъществимо. Приоритет при оценяването на тези пациентски схеми за достъп се дава на незадоволени до момента здравни потребности (пациенти, за които няма алтернативно лечение)	8 случая на лекарства сираци за периода 2009-2012
Италия	Лекарствената агенция в Италия AIFA има право да иницира споразумения за споделяне на риска по отношение на иновативни лекарства. Съществуват веб-бейзини регистри с козлогични единици, които служат за споделяне на информация между власти, лекари и индустрия. AIFA извършва контрол и мониторинг в реално време на броя лекувани пациенти.	15 случая за периода 2006-2012, като за 8 е приложена схемата реимбурсиране, основано на доказателствата
Холандия	От 2012 са променени споразуменията за споделяне на риска, като временното реимбурсиране със събиране на доказателства става задължително за всички болнични лекарствени терапии на стойност над 10 000 еуро годишно на пациент. Тези терапии са реимбурсирани само за университетски болници. Приети са и по-строги изисквания за извънболнични терапии с бюджетно въздействие над 2.5 млн еуро на година. Продължителност на събиране на доказателства – 4 години.	11 случая на лекарства сираци са включени за достъп със събиране на доказателства за период 4 години

Икономическа ефективност на лекарства сираци

- Основен резултат от икономическата оценка при HTA е извеждането на инкрементално съотношение на разходите и ефективността – Incremental cost-effectiveness ratio - ICER
- ICER сравнява разглежданата здравна технология с друга, която е със същото терапевтично предназначение и индикация и която е вече достъпна и се прилага в системата на здравеопазване; индикаторът съпоставя разликата в разходите спрямо разликата в полечените резултати или допълнителните разходи, които следва да бъдат направени, за да бъдат спечелени резултатите от прилагането на новата технология.
- Веднъж изчислени, коефициентите за различни технологии с различни предназначения могат да бъдат сравнявани помежду си и подреджани; единственото условие е резултатите да бъдат измерени; най-често използваната мерна единица за оценка на ефективност е броят спечелени години живот, коригирани с отчитане на качеството – Qaly Adjusted life year - QALY
- ICER предлага набор от теоретични предимства, най-вече от организационен характер – намалена тежест върху здравните власти и платците, последователност и прозрачност на процеса на HTA, справедливост, ефективност и обществено здраве

Използване на MCDA – Multi-Criteria Decision Analysis

- MCDA включва системно определяне на критериите, отнасящи се до решението и определянето на тежестта им при изпълнението на цялостната оценка. Този метод има редица предимства, които биха били полезни при оценката на лекарства сираци.
- MCDA позволява прозрачно и системно разглеждане на множество критерии, които улесняват HTA, позволяват оценка надхвърляща разход-ефективност и взимат в предвид равния достъп, честота на заболяемост, тежест на болестта, ползи за болногледачите и др.
- MCDA дава възможност да се видят предпочитанията, например, публични или пациентски предпочитания при оценяване на критериите.
- Примери за институции, които предлагат MCDA при вземане на решения – European Medicines Agency (като подход за Оценка полза/риск), US Institute of Medicine (при приоритизация на рамка за ваксини), Department of Health in UK (при приоритизиране на инвестиции в обществено-здравни интервенции) и др.
- Съществуват редица успешни примери за използване на MCDA при оценка на лекарства сираци – Office for Health Economics (OHE) developed and piloted a MCDA, UK Advisory Group for National Specialized Services и др.

Заключение

- Съществуват редица теоретични и практически предизвикателства при оценяването на иновативните терапии за редки заболявания. Акцентът върху един единствен критерий за оценка не е ефективно решение, тъй като се игнорира значението на други, не по-малко важни фактори.
- Стандартните методи за ОЗТ не отразяват непаричната стойност на иновативните терапии за редки заболявания.
- Стандартните методи за ОЗТ не взимат предвид различните състояния по отношение на заболяването, наличието на алтернативни терапии, нито бремето за пациента, близките му и обществото.
- При оценката на Здравни Технологии при терапии за редки заболявания е необходимо да се улови цялостната концепция за стойността на дадена терапия, като се вземат под внимание и предпочитанията на отделния пациент и обществото.
- При промяна на стандартните методи за ОЗТ за редки заболявания е необходимо да не се забравят факторите, считани от конвенционалната ОЗТ за съществени – като разходи и рентабилност.
- Важно е да се вземе решение КОЙ да оценява иновативните терапии на база новите критерии и как да се стимулира инвестирането в иновативни технологии.
- В България е необходимо събиране на достоверни епидемиологични, клинични и икономически данни под формата на регистри за редки болести при вземането на информирани решения за достъп до иновативни терапии за редки болести
- Прилагането на споразумения за споделяне ще оптимизира процесите на планиране и управление на публичните разходи за терапии за редки болести в системата на здравеопазване в България.

Използвана литература

- Стефанов Р., Искров Г., *Комплексен Анализ на Достъпа до Лекарства Сираци в България и Добри Практики и ЕС за Достъп на Пациентите с Редки Болести до Лекарства Сираци*, Център за оценка на здравни технологии и анализи, Институт по редки болести, 2014
- Европейска организация за редки болести EURORDIS. *The voice of 12000 patients*, 1 март 2009
- Multi – Criteria Decision Analysis (MCDA) in Health Technology Assessments of Orphan Drugs, www.shire.com, November 2013
- Drummond MF et al. *Key principles for the improved conduct of health technology assessment for resource allocation decisions*, International Journal of Technology Assessment of Health Care, 2008
- Michael D Rawlins & Anthony J Culyer, *National Institute for Clinical Excellence and its value judgements*, BMJ 2004
- EMA, *COMP Meeting report on the review of applications for orphan designation*, 13 September 2012
- Devlin NJ, Sussex J, *Incorporating multiple criteria in HTA: Methods and processes*, 2011
- Tarusio D, Trama A, Stefanov R, *Tackling rare diseases at European level: why do we need a harmonized framework?*, Folia Med, 2007
- Kinnet J, *Health disparities. Exploring the ethics of orphan drugs*, Am J Health Syst Pharm, 1 May 2014

СЕСИЯ 2

Персонализиран подход и иновации при редките ендокринологични болести

Модератори: Проф. Сабина Захариева, доц. Ива Стоева

- ▶ **Феохромоцитом: Предизвикателствата на едно рядко заболяване**
А. Еленкова

- ▶ **Надбъбречни инциденталомии**
В. Василев

- ▶ **Акромегалия**
Е. Начев

- ▶ **Синдром на Кушинг – актуална база данни**
С. Вълчева, С. Захариева

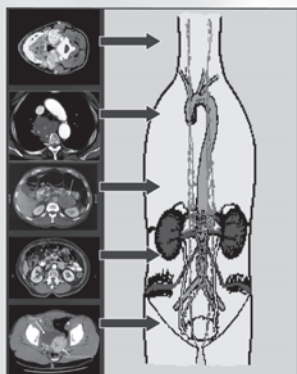
ФЕОХРОМОЦИТОМ: Предизвикателствата на едно рядко заболяване

Атанаска Еленкова

Увод

- Невроендокринен тумор от:
- надбъбречната медула (Pheo)
- симпатикус ганглии (PGL)
- Честота: 0,1% от всички случаи на артериална хипертония;
- Всички възрастови групи;
- Съотношение жени:мъже = 1:1

90% - доброкачествени; 10% злокачествени
90% - едностранни; 10% двустранни
90% - адrenalни; 10% - екстраадrenalни
99% - в коремната кухина; 1% извън нея



Симптоми по време на кризите

- ГЛАВОБОЛИЕ
- ИЗПОТЯВАНЕ
- СЪРЦЕБИЕНЕ



ДИАГНОСТИЧНА
ТРИАДА

- безпокойство, чувство на смъртен страх
- тремор, адинамия, гадене, повръщане
- коремни болки, гръдни болки, парестезии
- зрителни нарушения
- побледняване, по-рядко почервяване на лицето
- настръхване на кожата

Симптоми в междупристъпния период

- Студени и изпотени крайници
 - Интолеранс към топлина
- Немотивирана редукция на телго
 - Констипация
 - Холелитиаза



Адренергични рецептори

Норадреналин
предимно

Алфа-адренергични рецептори

α_1 : вазоконстрикция, интестинална
релаксация; маточни контракции;
мидриаза, ...
 α_2 : ↓ пресинапт. NE, ↓ инсулинова секреция
вазоконстрикция

Тежка хипертония
Побледняване
Хрон. констипация

Адреналин
предимно

Бета-адренергични рецептори

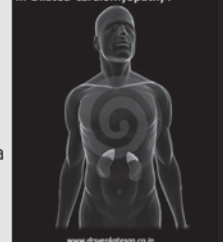
β_1 : ↑ СЧ/контрактилитет ↑ липолиза
 β_2 : вазодилатация, ↑ гликогенолиза
 β_3 : ↑ липолиза, ↑ термогенеза в к.м.т.

Лека х-я/норм. АН
Тахикардия
Редукция на телго
IGT/Захарен диабет
Субфебрилитет

Катехоламинава кардиомиопатия

- Бета адренергичната стимулация води до повишена възбудимост на миокарда и до проява на ритмични нарушения
- Токсичното действие на катехоламините върху миокарда предизвиква огнищна некроза на миокардните фибри и миокардит
- Миокардна исхемия; дегенерация на миофибрилите; миоцитоллиза; огнищна миокардна некроза; интерстициална мононуклеарна инфилтрация; вторична фиброза

Beware of the "Adrenal" connection
in Dilated cardiomyopathy!



В болшинството случаи е обратима след успешна екстирпация на тумора, но изисква време за възстановяване – до 2 години

Артериална хипертония 90%

60%
ТРАЙНА

АН показва лабилност
около 50% от болните с трайна хипертония имат
периодично хипертонични кризи

40%
КРИЗИСНА

АН се повишава само по време на кризите и
нормално в междукризисния период

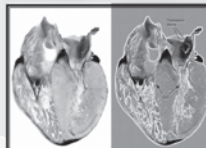
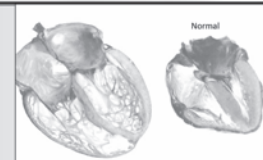


Артериалната хипертония често е тежка,
резистентна на конвенционалната
антихипертензивна терапия; понякога малигнена

"Silent" феохромоцитомы 10 %

Катехоламинава кардиомиопатия

Дилатативна
кардиомиопатия
по-честа



Хипертрофична
кардиомиопатия
хипертрофия на миокарда в
резултат на постоянно ↑АН
по-рядка

Катехоламинава кардиомиопатия

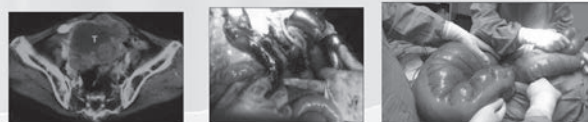
Клинична изява:

- гръдна болка – коронарспазъм
- синкопи, провокирани при натоварване - хипертрофична КМП
- задух; тахипнея /интерстициален едем!/
● сърдечна недостатъчност
- ритъмна патология

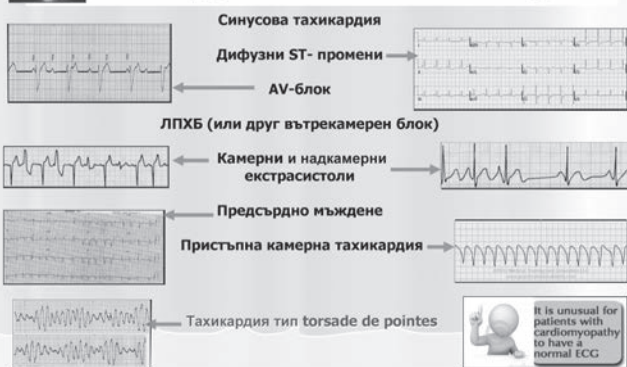
Коремната болка и повръщането са чести симптоми при пациентите с феохромоцитом

Алармиращи симптоми!!! Да се изключат:

- Чревна исхемия /вазоконстрикция на мезентер. артерии/
● Паралитичен илеус
- Мегаколон /придобит/
● Спонтанна руптура на феохромоцитом

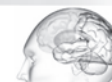


Кардиомиопатия – ЕКГ находки



It is unusual for patients with cardiomyopathy to have a normal ECG

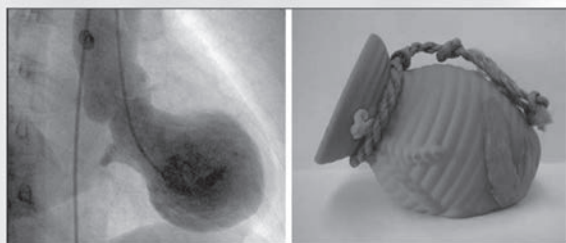
Най-чести неврологични усложнения



- Хипертонична енцефалопатия
- Хеморагичен мозъчен инсулт
- Субарахноидален кръвоизлив
- Гърчове – на базата на исхемия

Takotsubo Cardiomyopathy

стрес-индуцирана кардиомиопатия;
транзиторен апикален ЛК балонен синдром



Kurusu, S., et al. 2002. American Heart Journal. 143: 448-455.

Мултисистемна недостатъчност

- Много рядко усложнение; полиорганна недостатъчност
- Хиперпирексия – над 40°C (IL-6)
- Хипертония /или хипотония/
● Енцефалопатия
- Белодробен едем
- Преренална ОБН
- ДИК синдром

Провокиращи фактори: Анестезия /особено при недиагностициран до момента феохромоцитом/
Картината наподобява сепсис!

Лечение: спешна екстирпация на феохромоцитома след стабилизиране на хемодинамиката

БЕЛОДРОБЕН ЕДЕМ

кардиогенен

в резултат на левостранна сърдечна недостатъчност → ↑ P в ЛП → ↑ налягане в пулм. вени ...

- артериална хипертония – тежка хипертонична криза- остра ЛСН
- катехоламинава кардиомиопатия - хипертрофична - дилатативна



некардиогенен

в резултат на директен ефект на КА върху БД съдове

↓
констрикция на посткапилярните вени
↓
повишено белодробно капилярно налягане
↓
повишен капилярен пермеабилитет



Диагностика при феохромоцитом

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr

J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915–1942

СТ

1. Препоръчва се извършване на СТ като първа линия образно изследване поради отличната си резолюция за торака, корем и малък таз.

Венозото инжектиране на нейонни контрасти е безопасно, т.е. не се изисква предварителна алфа-блокада за извършване на СТ с контраст.

Модерните СТ машини могат да визуализират тумор с размер ≥ 5 мм.

!!! 99% от феохромоцитомите са разположени в коремната кухина и малкия таз

!!!Сензитивността на СТ е по-ниска при екстраадrenalните, резидуалните, рецидивните и метастатичните лезии - тогава се предпочитат MRI

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr *J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915–1942*

Диагностициране на феохромоцитом Биохимични тестове

	Сензитивност	Специфичност
Уринни катехоламини	83%	88%
Уринни фракционирани метанефрини	97%	94%
Ванилманделова к-на в урината	63%	94%
Плазмени катехоламини	84%	81%
Плазмени метанефрини	99%	89%

MPT

2. Препоръчва се при:

- пациенти с метастатични PPGLs;
- за детекция на параганглиоми в областта на шията или черепната основа;
- пациенти с алергия към СТ-контрастите
- пациенти, при които е препоръчително избягване на облъчване - деца, бременни, лица с известни герминативни мутации, лица с голяма лъчева експозиция/

MRI не трябва да се извършва при пациенти с интракраниални аневризмални клипси

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr *J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915–1942*

Образна диагностика при феохромоцитом

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) сцинтиграфия

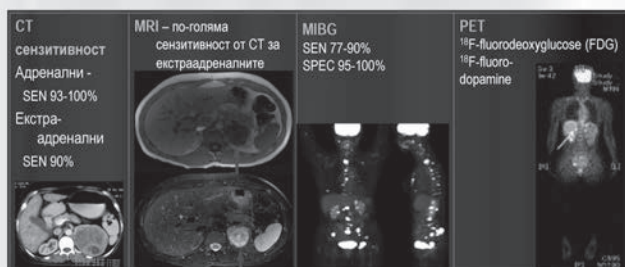
- 4.Препоръчва се като функционално образно изследване при:

- пациенти с метастазирани PPGLs, установени при друг образен метод
- когато се планира радиотерапия с ^{131}I -MIBG
- в някои случаи при пациенти с висок риск от метастатична болест – големи първични тумори; екстраадrenalни или мултифокални лезии (с изключение на HNPGLs) или рецидив на заболяването (2)⊕○○○)

NB! При иноперабилни болни е ценна – определя пациентите, които биха отговорили на лечение с ^{131}I -MIBG

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr *J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915–1942*

Диагностициране на феохромоцитом Образна диагностика



18F-FDG PET/CT

- Препоръчва се при пациенти с метастатична болест /доказано по-висока информативна стойност от ^{123}I -MIBG сцинтиграфията в тези случаи/(2)⊕⊕⊕○)

Сензитивност на 18F-FDG PET – 74-100% /високите стойности се отнасят за метастатичните, особено SDHB-свързани PPGLs.

PET е противопоказан при бременни жени

Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Lenders J, Duh J, G. Eisenhofer, A.P. Gimenez-Roqueplo, S.Grebe, M.H.Murad, M.Naruse, K.Pacak, W. Young, Jr *J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1915–1942*

Генетичен анализ

Препоръчва се обсъждане на генетичен анализ при всички пациенти с PGLs (1|⊕⊕⊕⊕)

Предлагат се диагностични алгоритми за генетично тестване в зависимост от клиничната изява, възрастта и фамилната анамнеза

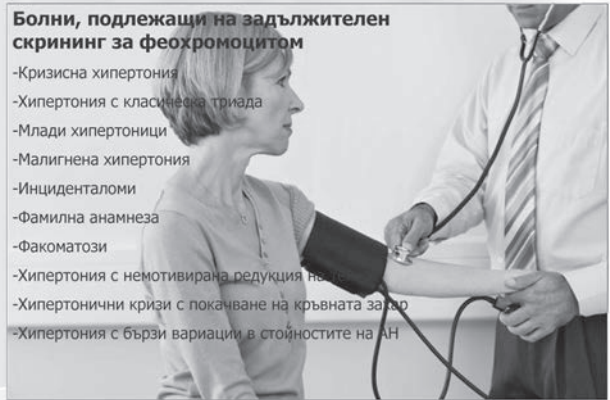
14 различни гена, предразполагащи към PGL
NFI, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1β, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX, and HIF2α.

Ролята на *EGLN1/PHD2, KIF1β* и *IDH1* не е потвърдена от всички студии

Ролята на докладваните в литературата соматични и герминативни мутации в *HIF2α* изисква валидиране в по-големи серии

Болни, подлежащи на задължителен скрининг за феохромоцитом

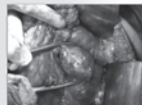
- Кризисна хипертензия
- Хипертензия с класическа триада
- Млади хипертоници
- Малигна хипертензия
- Инциденталомии
- Фамилна анамнеза
- Факоматози
- Хипертензия с немотивирана редукция на кръвното налягане
- Хипертензивни кризи с покачване на кръвната захар
- Хипертензия с бързи вариации в стойностите на АН



Оперативно лечение

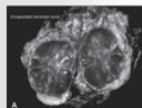
ОПЕРАТИВНИ ТЕХНИКИ:

- Класическа – 2% смъртност
- Лапароскопска – 0,2% смъртност



4 рискови момента периоперативно:

- При въвеждане в анестезия – хиперт. криза
- При клампирание на съдовете на тумора – ↓RR
- При отстраняване на тумора – хипертензия
- Ранен постоперативен период – тежка хипотония поради персистираща алфа-блокада в условията на рязко намалени циркулаторни нива на КА



Регистри и бази данни



- Регистър на хипофизните и надбъбречните тумори в България /УСБАЛЕ Акад. Иван Пенчев/
 За последните 20 години – 109 пациенти /62 жени, 47 мъже/
- ENS@T Registry (European Network for the Study of Adrenal Tumours)
 75 български пациенти



ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА

!Поне 2 седмици; 2 основни цели: - да се възстанови плазменния обем;
 - да се нормализира трайно RR

- NaCl; течности;
- **Алфа-блокери:** средство на I избор
 - Phentolamin (Regitin) – при криза;
 - Prazosin (Minipress, Adversuten), табл. 2 мг – ниска доза!
 - Doxazosin (Cardura, Zoxon) – 2-4 мг дневно; 1 прием!
- **Бета-блокери** се добавя на втори етап, ако има нужда!
- **Препарати с α и β-блокираща активност:** Carvedilol; Labetalol. Алфа блокиращият им ефект е слаб. Допълнение към феноксибензамин, празозин, доксазозин
- **Препарати на втори избор:** ACE-инхибитори; Калциеви антагонисти от недихидропиридинов тип

Благодаря
за вниманието!



Проследяване на болните след операцията



- Първи контрол на метанефрини – 1 месец след операцията
- Наблюдение на болния - 1 път годишно - метанефрини
- Рецидиви - под 5%
- Нормализиране на кръвното налягане - в около 75%

НАДБЪБРЕЧНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Владимир Василев

Диференциална диагноза	Честота (%)
Аденом	36-94
хормоносекретиращ	60-87
кортизол-секретиращ	1-20
алдостерон-секретиращ	1-4
Нодуларна хиперплазия	7-17
Карцином	1-11
Медуларни тумори	
Феохромоцитом	1-14
Ганглионевром/невробластом	редки
Други надбъбречни тумори	
Миелолипом	7-15
Липом	0-11
Хамартом, тератом, хемангиом	редки

Определение

- ▶ Терминът инциденталом се отнася за надбъбречна формация, която е открита случайно при визуализиращо изследване в областта на корема или по време на коремна операция, извършени по поводи, които не са свързани с оценка на надбъбречната функция.
- ▶ Формациите, открити при стадиране на злокачествени заболявания, не се приемат за инциденталом.

Диференциална диагноза

	Честота (%)
Хематоми и хеморагии	0-4
Инфекции, грануломи	
Абсцес, амилоидоза, туберкулоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза, бластомикоза, саркоидоза,	редки
Кисти и псевдокисти	
Паразитни, ендотелни, дегенерирани аденоми	редки
Други формации	
Лезии от слезката, панкреаса, бъбреците	
Съдови лезии (аневризми, спленални съдове)	
Технически артефакти	
Метастази	0-21

Честота

- ▶ Според аутопсионни проучвания честотата варира между 1 и 8,7 %, средно 2,3 %.
- ▶ Тя се повишава значително с нарастване на възрастта. Вероятността от откриване на надбъбречен аденом при КТ изследване на пациент между 20 и 29 години е приблизително 0,2 %, а при пациент над 70 години вече е около 6,9 %.
- ▶ Честотата при КТ проучванията е малко пониска, но в последните години с подобряване на разделителната способност и повишаването на достъпността се доближава до тази в аутопсионните проучвания. В най-скорошното проучване достига до 4,5 %.

- ▶ Около 10-15 % от надбъбречните инциденталом са двустранни.
- ▶ Тогава някои диагнози са по-чести:
 - ▶ метастази
 - ▶ вродена надбъбречна хиперплазия
 - ▶ лимфоми
 - ▶ инфекции (туберкулоза, гъбични заболявания)
 - ▶ кръвоизливи
 - ▶ АКТХ-зависим синдром на Кушинг
 - ▶ двустранна АКТХ-независима надбъбречна хиперплазия (АИМАН)
 - ▶ амилоидоза и други инфилтративни заболявания на надбъбречните жлези

- ▶ Надбъбречните инциденталом не са единна нозологична единица, а представляват сборно понятие, което обединява много и различни патологични състояния, които имат сходен начин на диагностициране.

Поведение при надбъбречните инциденталом

- ▶ При откриването на надбъбречен инциденталом, лекарят трябва да отговори на два основни въпроса, които определят по-нататъшното му терапевтично поведение:
 - ▶ Какъв е малигният потенциал на тумора?
 - ▶ Дали туморът е хормоналноактивен?

Белези за малигненост

- ▶ Два основни прогностични фактора за злокачественост са размера на тумора и неговите характеристики при визуализиращите изследвания.

- ▶ Други признаци за доброкачественост на процеса включват:

- ▶ ясни граници
- ▶ овална форма
- ▶ гладки ръбове
- ▶ ограничават се във формата на надбъбречните жлези
- ▶ липса на калцификати
- ▶ хомогенност
- ▶ не усилват образа си след приложение на контраст



Характеристики при образните изследвания

- ▶ Целта им е да разграничат надбъбречните аденоми от карциномите, феохромоцитомите и метастазите.

- ▶ Трябва да се подчертае, че така не може да се установи наличието на хормонална продукция.

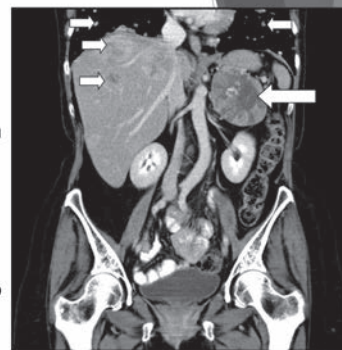
Адренокортикален карцином

- ▶ Рядко заболяване, < 5 % от всички надбъбречни инциденталомии
- ▶ Честотата му зависи от размера на тумора
 - ▶ 2 % от туморите ≤ 4 см
 - ▶ 6 % от лезиите от 4.1 до 6 см
 - ▶ 25 % от формациите над 6 см
- ▶ 2/3 от карциномите са хормонално активни и се представят с картина на хиперкортизолизъм или вирилизация
- ▶ Дори и при пациенти без клинични симптоми могат да се открият екстремно високи нива на стероидни прекурсори

- ▶ Образните техники за установяване на липидното съдържание са изключително полезни за характеризирането на надбъбречните инциденталомии, тъй като над 70 % от кортикалните аденоми са богати на вътреклетъчни мазнини, докато болшинството малигнени лезии са бедни на липиди

- ▶ За отдиференциране на аденомите най-често се използва рентгеновата плътност, изразена в Хънсфилдови единици (HU).

- ▶ Белези за малигненост:
 - ▶ Голям размер, обикновено > 4см
 - ▶ Интратуморни некрози и кръвоизливи
 - ▶ Неправилна форма с неясни граници
 - ▶ Инвазия в съседни структури и органи
 - ▶ Наличие на далечни метастази
 - ▶ Повишен васкуларитет
 - ▶ Нехомогенно и хиперденсно съдържание
 - ▶ Забавено отмиване на контраста



- ▶ Тъй като аденомите са богати на вътреклетъчни мазнини те имат ниска рентгенова плътност

- ▶ За прагова стойност се приема 10 HU. Формации с по-ниски стойности обикновено са доброкачествени

- ▶ Заболяването е свързано с лоша прогноза.
 - ▶ 5-годишна преживяемост от 16 до 38 %

- ▶ Лечението на избор е отворена адреналектомия, често с инцизия на прилежащите тъкани и лимфна дисекция

- ▶ Постоперативно и при рецидив може да се приложи адювантна химиотерапия с o,p'-DDD (Lysodgen), който притежава специфичен цитотоксичен ефект върху надбъбречнокоровите клетки

Хормонална продукция

- ▶ От 6 % до 20 % от пациентите с надбъбречни инциденталомии имат хормонални нарушения
- ▶ Съвременните диагностични подходи и алгоритми се фокусират върху идентифицирането на трите най-чести форми на надбъбречна хормонална хиперсекреция:
 - ▶ Синдром на Кушинг (включително и субклинична форма)
 - ▶ Феохромоцитом
 - ▶ Първичен алдостеронизъм

Субклиничен синдром на Кушинг

- ▶ Терминът субклиничен синдром на Кушинг се използва за състояния на автономна кортизолова секреция при пациенти, които нямат типичните признаци и симптоми на хиперкортизолизъм
- ▶ Това състояние не трябва да се приема като етап от развитието на синдрома на Кушинг, тъй като повечето пациенти никога не прогресират до изявен хиперкортизолизъм
- ▶ Субклиничният хиперкортизолизъм представлява най-честото хормонално нарушение при пациентите с надбъбречни инциденталомии.

Синдром на Кушинг

- ▶ Около 20 % от случаите ендегенният хиперкортизолизъм при възрастни се дължи на първични заболявания на надбъбречните жлези
- ▶ Най-честата причина е автономна кортизолова секреция от надбъбречния аденом
- ▶ Може да бъде изявен и субклиничен

Субклиничен синдром на Кушинг

- ▶ За поставяне на диагнозата са необходими поне два патологични теста за оценка на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос:
 - ▶ Липса на потискане на кортизоловата секреция след експресен блокаж с 1мг дексаметазон - задължителен
 - ▶ Повишен свободен кортизол в 24-часова урина
 - ▶ Липса на нормален циркадианен ритъм на кортизола
 - ▶ Нисък или потиснат АКТХ

- ▶ Изявеният синдром на Кушинг се характеризира с типичните симптоми на хиперкортизолизъм:
 - ▶ Обезитет от центрипетален тип
 - ▶ Изпълнени надключични ямки
 - ▶ Мазна гърбица
 - ▶ Червени стрии
 - ▶ Хематоми
 - ▶ Хирзутизъм
 - ▶ Проксимална мускулна слабост
 - ▶ Лесна уморяемост
 - ▶ Депресия

Субклиничен синдром на Кушинг

- ▶ Към този момент липсва категоричен консенсус за терапевтичното поведение при пациентите със субклиничен синдром на Кушинг.
- ▶ Много от тези пациенти имат неблагоприятните ефекти от продължителната ендегенна кортизолова секреция - хипертония, затлъстяване, захарен диабет и остеопороза
- ▶ Хирургично лечение може да се препоръча при при влошаване на хипертонията, поява на въглехидратни нарушения, дислипидемия и остеопороза, особено при по-млади пациенти.

- ▶ Според определението за надбъбречен инциденталом пациентите със случайно установени надбъбречни тумори не трябва да имат типичните симптоми на синдрома на Кушинг.
- ▶ В много случаи, обаче, пациентите имат само изолирани симптоми, а при други заболяването е в начален етап и е леко изразено или има атипична клинична изява.

Феохромоцитом

- ▶ Невроендокринни тумори, произхождащи от хромафинните клетки на надбъбречната медула
- ▶ До 11 % от надбъбречните инциденталомии са феохромоцитомии.
- ▶ Могат да бъдат безсимптомни в до 15% от случаите
- ▶ Изследването за феохромоцитомии е задължително при всички случаи, тъй като това състояние е свързано с висок процент усложнения и смъртност, както и поради непредсказуемостта му протичане.

- ▶ Характерна е повишената рентгенова плътност при нативна КТ, повишен васкуларитет, забавено отделяне на контраста и повишен сигнален интензитет при T2 измерване при ЯМР

За да установим актуалното състояние на заболяването в България проведохме едно ретроспективно проучване на всички пациенти с надбъбречни инциденталомии, хоспитализирани в Клиниката по Хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания на Клиничния център по ендокринология след 1995 г. За целта бе създадена специализирана база данни, в която бяха въведени всички показатели на пациентите.

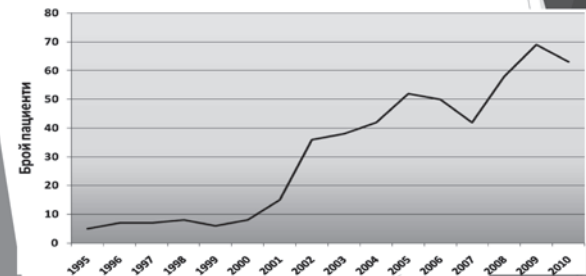


Първичен хипералдостеронизъм

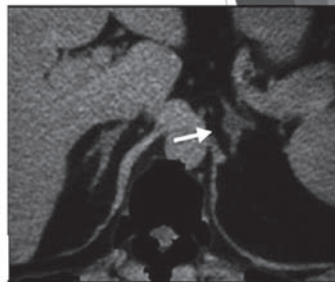
- ▶ Представява автономна секреция на алдостерон
- ▶ От 1,6 % до 3,8 % от надбъбречните инциденталомии са алдостерон-продуциращи.
- ▶ 95 % от случаите се дължат на две форми:
 - ▶ Алдостерон-продуциращ аденом (аденом на Кон)
 - ▶ Идеопатична надбъбречна хиперплазия
- ▶ Хипокалиемия при пациент с резистентна хипертония навежда на мисълта за алдостеронизъм, но нормокалиемията не го изключва
- ▶ Подходящ скринингов тест е отношението на плазмения алдостерон към плазмената ренинова активност.
- ▶ Ако това отношение е > 750 pmol/l/ng/ml/h, диагнозата първичен алдостеронизъм трябва да бъде потвърдена чрез изследване на автономността на минералкортикоидната секреция чрез каптоприлов тест или солно обременяване.

Ретроспективно проучване в КЦЕГ

За периода 1995-2010 г през клиниката са преминали 515 пациента с надбъбречни инциденталомии. Установи се ясна тенденция за нарастване диагностицирането им, която отразява повишената достъпност до апаратурата за образни изследвания в страната.



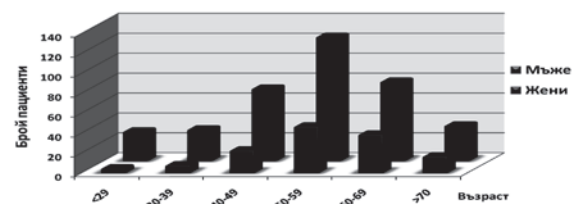
- ▶ Аденомите на Кон обикновено са едностранни



- ▶ Обикновено са по-малки от 2 см

Разпределение по пол и възраст

Надбъбречните инциденталомии се откриват по-често при жените, което вероятно е свързано с по-честото провеждане на образна диагностика при тях. Могат да се открият във всяка възрастова група, но кривата на разпределението е наклонена към възрастните пациенти с най-висока честота в шестото десетилетие.

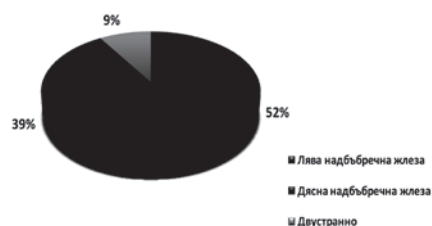


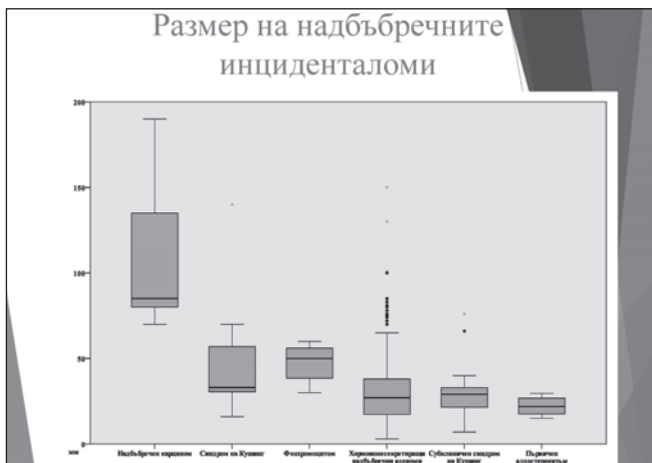
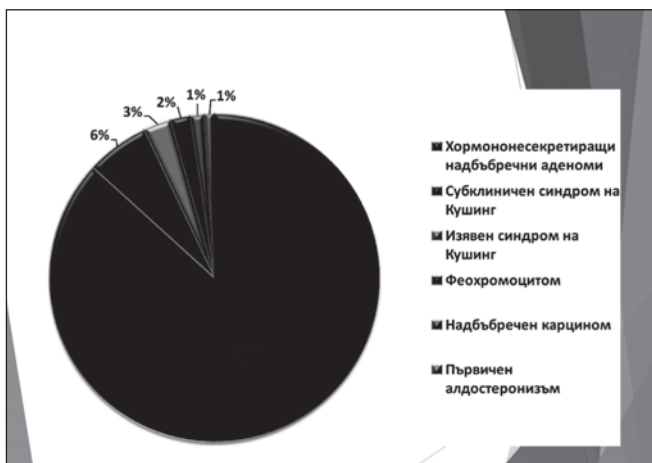
- ▶ Преценка на подтипа се прави с КТ с висока резолюция при всички пациенти и с катетеризация на надбъбречните вени при повечето пациенти над 40 години.

- ▶ Лапароскопската адrenaлектомия е лечението на избор при първичен алдостеронизъм, дължащ се на алдостерон-продуциращ аденом (аденом на Кон).

- ▶ Пациентите с идиопатичен хипералдостеронизъм трябва да се лекуват със селективни или неселективни блокери на минералкортикоидните рецептори.

По-често надбъбречните инциденталомии се откриват в лявата надбъбречна жлеза, а в 9 % от случаите са двустранни.





Проследяване при пациентите с хормоносекретиращи надбъбречни инциденталомии

- ▶ Пациентите с надбъбречни аденоми, по-малки от 4 см и доброкачествени радиологични характеристики подлежат на радиографски контрол след 3 до 6 месеца, а след това ежегодно за 1 до 2 години.
- ▶ При нарастване на тумора с повече от 1 см и поява на хормонална активност е необходимо хирургично лечение.
- ▶ Степента на развитие на адренокортикален карцином от доброкачествен аденом или хиперплазия не е ясна, но се смята за крайно ниска

По отношение на функционалния статус нито един от пациентите с хормоносекретиращи надбъбречни аденоми не развива изявена хормонална хиперсекреция, както и никой от пациентите със субклиничен синдром на Кушинг не прогресира до изявен хиперкортизолизъм.

- ▶ В последно време някои автори препоръчват да се ограничи продължителността на проследяването, тъй като периодичните образни и хормонални изследвания са свързани със значителни финансови разходи и емоционален стрес, а потенциалните ползи са пренебрежими.
- ▶ Трябва да се вземе предвид и риска от възникването на злокачествени заболявания, в следствие на рентгеновото облъчване от образните изследвания.
- ▶ Уместно е начина и интервала на проследяване трябва да бъдат съобразени с индивидуалния пациент като се вземат предвид образните характеристики на надбъбречната формация, възрастта и пола на пациента, анамнезата и резултатите от хормоналните изследвания.

Лечение

- ▶ Повечето от надбъбречните инциденталомии са хормоносекретиращи, остават безсимптомни през целия живот на пациентите и не са показани за оперативно лечение
- ▶ Оперативно лечение се препоръчва при размер > 4 см и/или наличие на хормонална хиперсекреция.
- ▶ Метод на избор е лапароскопската адреналектомия
- ▶ При значително съмнение за карцином и много големи тумори - отворена адреналектомия.

Благодаря за вниманието!!!

АКРОМЕГАЛИЯ

Емил Начев

Патогенеза на туморите

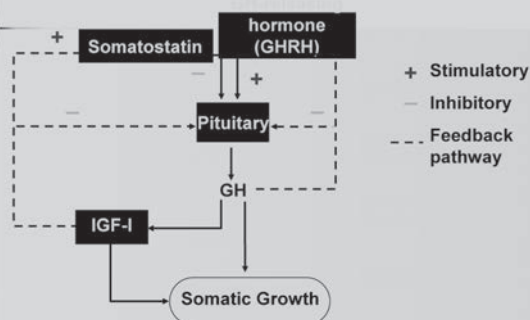
- соматична мутация в алфа субединицата на Gs протеина, свързващ GHRH-R с АЦ. Този дефект има за резултат постоянно активиране на АЦ и повишено ниво на цАМФ.
- загуба на хетерозиготност на локуса 11q13 /при MEN I/

- Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон (РХ).
- РХ е от групата на соматомаотрофните хормони и се секретира от соматотрофите разположени в предния дял на хипофизата /аденохипофизата/
- Обща честота- 60 на 1 000 000 население
- Годишна честота на новооткритите- 3-4 на 1 000 000 население.
- Средната възраст на диагностициране е 40-45г.

Патогенеза на туморите

- герминативна мутация на гена на AIP /aryl hydrocarbon receptor interacting protein/
- Други фактори - растежни фактори /TGF- α , EGF, bFGF basic fibroblast growth factor/; активиране на гени (PTTG pituitary tumor transforming gene)

Normal Regulation of GH



Melmed S. N Engl J Med. 1990;322:966-977.

Генетични синдроми, свързани с акромегалия

- Синдром на McCune-Albright – множествена фиброзна костна дисплазия, преждевременен пубертет и петна café-au-lait.
- MEN-1
- Комплекс на Carney

Причини

- Соматотропни аденоми - най-честа причина - над 95%, понякога със смесена секреция и на Пролактин;
 - Микроаденоми
 - Макроаденоми около 75% при диагностицирането
- Ектопична секреция на:
 - ОХРХ;
 - РХ

Редки форми

- Карциноми
- „Тихи“ аденоми
- Агресивни тумори

Клинични симптоми

- дължат се на високата серумна концентрация на РХ и свързания с него инсулиноподобен растежен фактор-I (IGF-I).
- обемния процес в хипофизата

Клинична картина

- Симптоматика от обемния процес в хипофизата
 - Главоболие;
 - Зрителни нарушения;
 - Хипопитуитаризъм

Ефекти на РХ

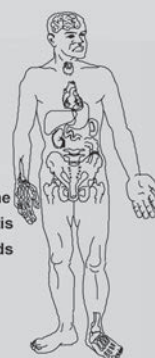
- Индиректни, опосредствани от:
 - IGF-I, синтезиран основно в черния дроб, както и в малки количества периферно
 - други медиатори - прото онкоген с-тус, тромбоцитен освобождаващ растежен фактор / POGF/.
- Директни - на самия РХ

Клинични симптоми

Symptoms

Indicative of Acromegaly:

- Frontal bossing
- Prognathism
- Skin tags
- Increased perspiration
- Carpal tunnel syndrome
- Premature osteoarthritis
- Enlarged feet and hands
- Headache
- Fatigue



Other Characteristics:

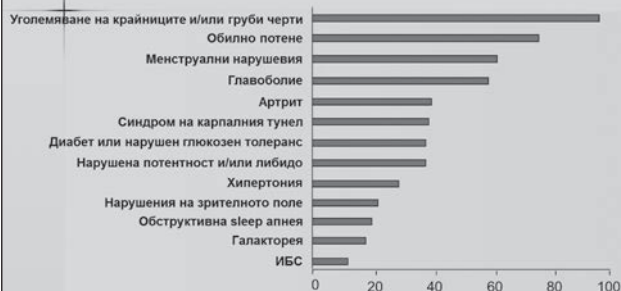
- Enlarged nose, tongue, lip
- Vision defect
- Thyroid hypertrophy
- Cardiomegaly
- Galactorrhea
- Hypertension
- Splenomegaly
- Colon polyps
- Hyperprolactinemia

Adapted from Harris AG. *Acromegaly and Its Management*. Lippincott-Raven; 1996.

Тази свръхсекреция води:

- Соматични ефекти - включват нарастване на различни тъкани /кожа, кости, хрущяли, вътрешни органи/.
- Метаболитни ефекти, изразяващи се в инсулинова резистентност, липолиза и др.

Честота на клиничните симптоми



Клинична картина

- Дължи се на високата серумна концентрация на РХ и свързания с него инсулиноподобен растежен фактор-I (IGF-1)
- В зависимост от възрастта - акромегалия или гигантизъм.
- Кожа, подкожие, опорно-двигателен апарат, висцеромегалия, сърдечно-съдови промени, вкл. хипертония, метаболитни и електролитни промени, повишена склонност към туморообразуване, периферно неврологична симптоматика.

Clinical Signs and Symptoms of Acromegaly Develop Over Time



Диагноза

При клинични данни

- Серумна концентрация на IGF-I
- Серумна концентрация на РХ над 1 нг/мл
- ОГТТ с проследяване на РХ
- Образна диагностика- МРТ на хипофиза
- Допълнителни изследвания: Ро- графии, сцинтиграфия, пролактин, офталмологичен статус, хормонален дозаж на другите хипофизарни и периферни хормони, фосфати, КЗП, ЕхоКГ и др.

Лечение - цели

- РХ под 1ng/ml, изходно и в хода на ОГТТ;
- IGF-I в норма

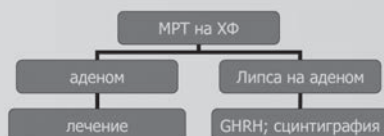
Алгоритъм за диагностика



Лечение - методи

1. Хирургично;
2. Медикаментозно;
3. Лъчелечение

Алгоритъм за диагностика



Хирургично лечение

- Селективната трансфеноидална хирургична резекция -метод на избор при соматотрофните аденоми.
- Успеваемост от 60 до 81% при микроаденомите и 50% при макроаденомите. Около 10% от пациентите, при които операцията е преценена като успешна имат рецидив на заболяването след няколко години.
- Следоперативните усложнения са хипопитуитаризъм (15%), централен безвкусен диабет (8%), риноликворея (2%), менингит (2%)

Лечение - цели

- Да се подобри клиничната симптоматика
- Нормализиране на нивата на РХ и IGF-I
- Обратно развитие на соматичните и метаболитни промени
- Отстраняване на тумора или намаляване на размерите му
- Да се запази функцията на хипофизата
- Да се постигне нормална продължителност на живота

Transsphenoidal Surgery

- The pituitary is accessed through the nasal floor
- The tumour is identified and dissected from the normal tissue
- The technique preserves the remaining normal pituitary tissue

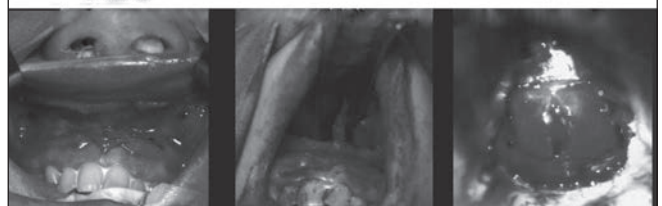
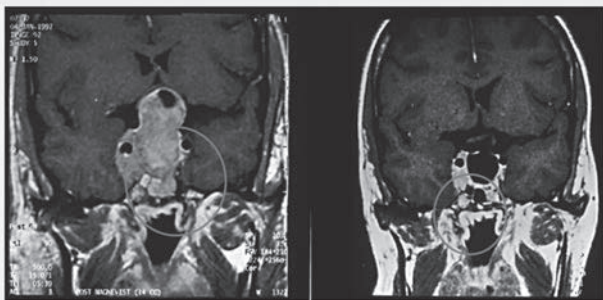


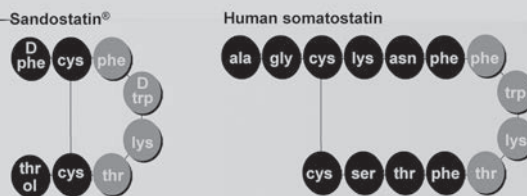
Photo courtesy of A. Beckers.



■ This patient will likely have life-long residual disease requiring additional therapy

Image courtesy of A. Klibanski, MD.

Sandostatin® Is a Somatostatin Analogue



● Amino acids essential for receptor binding

NOTE: Sandostatin® is the brand name of *octreotide*

Adapted from Harris AG. *Drug Invest.* 1992;4(suppl 3):1-54.

Медикаментозно лечение

1. Инхибитори на секрецията на РХ
 - соматостатинови аналози
 - допаминергични агонисти
 - комбинирани /Допастатин /
2. Блокер на рецепторите на РХ

Effects of Treatment With Sandostatin® on Soft-Tissue Swelling: Case 1

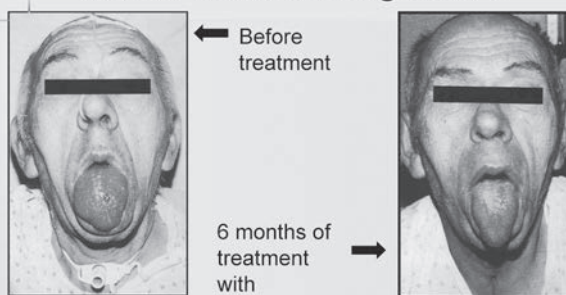


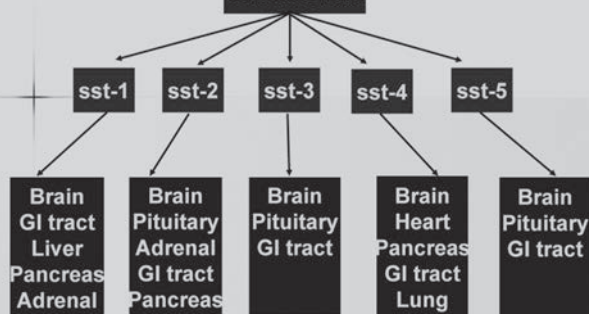
Image reprinted with permission from Dr. S. Reichlin.

Effects of Sandostatin® LAR® Treatment on Soft-Tissue Swelling: Case 2



Image reprinted with permission from Dr. Viktor Boerlin.

Somatostatin



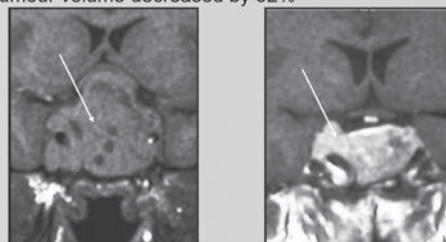
GI tract = gastrointestinal tract.

Медикаментозно лечение – соматостатинови аналози

- Сандостатин Лар
- Ланреотид
- Пасиреотид

Examples of Tumour Shrinkage After Sandostatin® Therapy

- After 6 months of Sandostatin® therapy (100–200 µg tid), tumour volume decreased by 52%



Atkinson AB and the UK Primary Octreotide Therapy Study Group. 2001; unpublished.

Медикаментозно лечение – допаминергични агонисти

- Каберголин
- Бромокриптин

Резултати Лечение със SOMAVERT

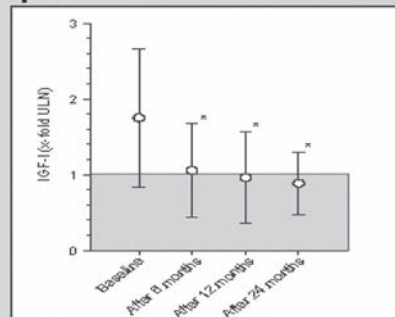
- Ефект на лечението върху абсолютните стойности на IGF-1
 - изходно - 526± 232µg/l
 - 6-и месец - 303± 170µg/l
 - 12-и месец - 276± 146µg/l
 - 24-и месец - 288± 176µg/l
- Ефект на лечението върху x-кратното увеличение над индивидуалната горна граница на нормата



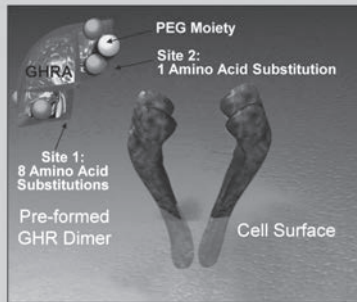
Медикаментозно лечение – блокер на рецепторите на РХ

Пегвисомант /Сомаверт/ е туморен хормон рецепторен антагонист. Генетичен аналог на РХ, който блокира ефекта на РХ върху неговите рецептори, без да ги активира. Ефективност около 65%, без да повлиява туморния процес хипофизата.

Нива на IGF-1 при ИТТ-популация пациенти на терапия със SOMAVERT®



GHRA и рецептора за GH



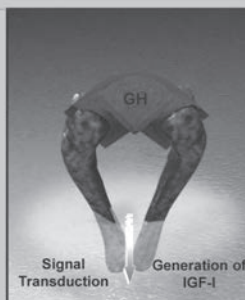
GHR: GH Receptor
GHRA: GHR Antagonist
PEG: Polyethylene Glycol

Adapted from Muller AF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1503-1511.

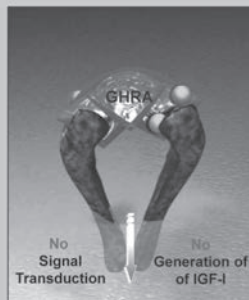
Лъчелечение

- Методи:
 - класическа телегаматерапия;
 - линеен ускорител;
 - гама нож;
 - кибер нож.

GH / GHR INTERACTION



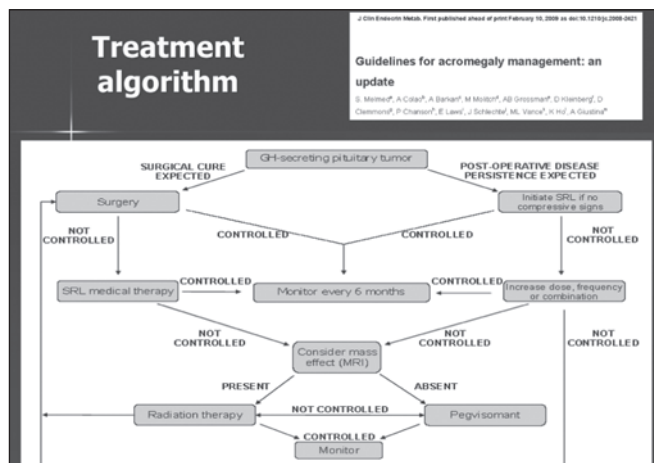
GHRA / GHR INTERACTION



GH: Growth Hormone
GHR: GH Receptor
GHRA: GHR Antagonist (SOMAVERT® [pegvisomant powder and solvent for solution for injection])
Adapted from Muller AF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1503-1511.

Критерии за ремисия

ремисия	Базален или среден GH < 2.5 µg/l (< 5 mIU/l) GH < 1 µg/l (< 2 mIU/l) при oGTT нормален IGF-1 клинично неактивна
непълна ремисия	Базален или среден GH > 2.5 µg/l (> 5 mIU/l) GH > 1 µg/l (> 2 mIU/l) при oGTT or Повишен IGF-1 Клинично неактивна
липса на ефект	Базален или среден GH > 2.5 µg/l (> 5 mIU/l) GH > 1µg/l (> 2 mIU/l) при oGTT Повишен IGF-1 Клинично активна



Пациенти и методи

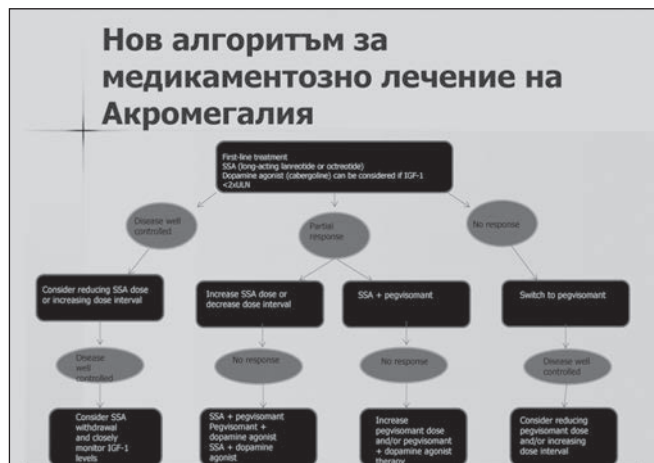
- Клинична база данни
 - до края на 2009 год. – пациенти от 5-те медицински факултета
 - до края на 2012 год. – пациенти от КХХНЗ

Визити: 06-07-2006 / Акромегалия 1 / 5 Справка Добави Редактирай Ж Изглед

Дата на визитата: 06-07-2006 Проблема: Акромегалия Възраст: 27

Диагнози	Клинични показатели	Функционални тестове	Инструментални изследвания
Историята	Данни от статуса	Функционални тестове 2	Светлинни изследвания
История на заболяването	Лабораторни изследвания	Функционални тестове 3	Клинични изследвания
Функционални изследвания	Изследване на дрени	Състояние перитризм	Оперативно лечение
Вредни фактори и ризици	Хормонални изследвания	Холтер	Функционални изследвания
Генетологични изследвания	КВТ и DFTT	УЗД	Функционални изследвания

Исторични показатели на пациент с акромегалия



Резултати

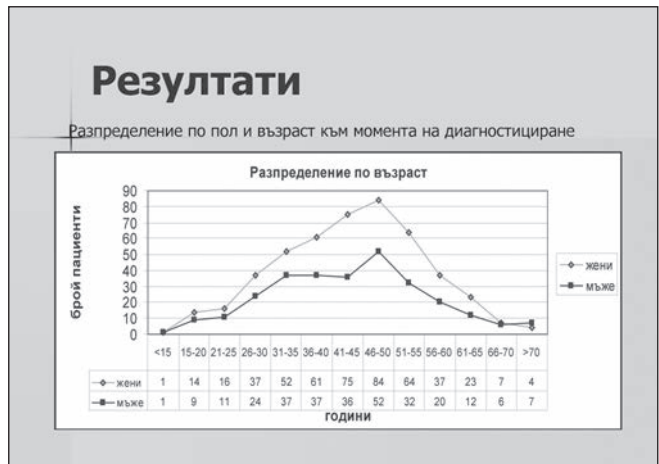
- Клинична база данни – 767 пациенти към края на 2009 год.

Център	Брой пациенти	Брой пациенти, лекувани в повече от 1 център
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ Медицински университет – София	684	25
УМБАЛ „Св. Марина“, Клиника по ендокринология и болести на обикновата, Медицински университет – Варна	40	8
УМБАЛ „Александровска“, Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, Медицински университет – София	25	8
УМБАЛ „Св. Георги“ Клиника по ендокринология и болести на обикновата, Медицински университет – Пловдив	8	3
УМБАЛ „Стара Загора“ Катедра по възрастни болести и клинична лаборатория – отделение по ендокринология, Медицински факултет – Ст. Загора	6	4
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Медицински университет – Плевен	4	2
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ Клиника по неврохирургия, МУ-София	239	214

- ## Нови методи
- Орален SSA
 - SXN 101742 – дериват на ботулина – блокира синтеза, съхранението и секрецията на PХ
 - Somatoprим - SSA блокиращ sst_{2,4,5}
 - Temozolomide – алкилиращ агент при агресивни тумори



- ## Проблеми
- Ранно диагностициране
 - медицински специалисти
 - общество
 - пациенти
 - Адекватно лечение
 - А. Организационни
 - институции
 - пациентски организации
 - Б. Субективни
 - медицински специалисти
 - пациенти



СИНДРОМ НА КУШИНГ – АКТУАЛНА БАЗА ДАННИ

**Силвия Въндева,
Сабина Захариева**

Синдром на Cushing – клинична картина (ERCUSYN)

- Покачване на тел. тегло
- Хипертония
- Кожни промени
- Мускулна слабост
- Хирзутизъм
- Менструални нарушения
- Намалено либидо
- Депресия
- Захарен диабет
- Опадане на косата
- Фрактури

Синдром на Cushing

- **Определение:** Ендогенният синдром на Кушинг /СК/ е клинично състояние, което е резултат на продължителна ексцесивна секреция на кортизол. То се характеризира със загуба на нормалния механизъм на обратна връзка на ХХНО и на нормалния денонощен ритъм на кортизоловата секреция.
- **Заболеваемост:** 1,2-2,4/милион/година



Синдром на Cushing-класификация

- **АКТХ зависим (80-85 %):**

Болест на Cushing	68 %
Ектопичен АКТХ синдром	12 %
Ектопична секреция на СРХ	< 1%
- **АКТХ независим (15-20 %):**

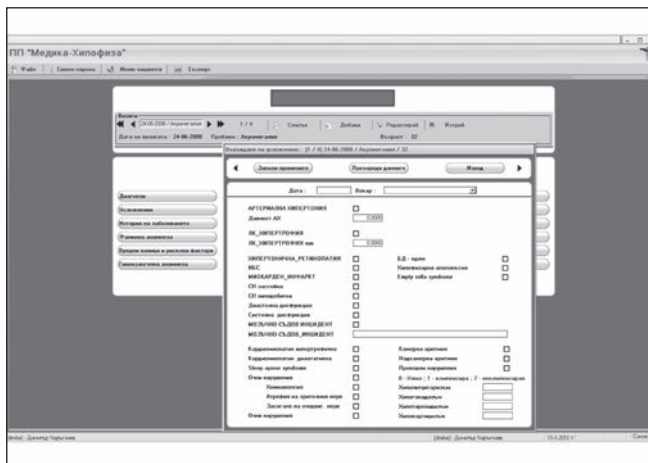
Надбъбречен аденом	10 %
Надбъбречен карцином	8 %
Микронодуларна хиперплазия	1%
Макронодуларна хиперплазия	<1%



Синдром на Cushing – клинична картина

- Полиморфна. Нито един от симптомите не е патогномоничен
- Клиничната картина се определя от степента, продължителността и причината за хиперкортизолизма
- Индивидуалната чувствителност към повишеното ниво на кортизола е от съществено значение





Регистър на болните със СК: Цел

- Да се направи анализ на:
 - Заболеваемостта
 - Болестността
 - Смъртността
 - Изход от лечение
 - Честота на рецидиви и усложнения
 - Анализ на качеството на живот и продължителността му.

Резултати

Център	Брой	Общи
София I	546	
Варна	64	8
София II	38	12
Пловдив	11	3
Стара Загора	3	3
Плевен	4	4

Ендокринологични центрове

- УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология (КЦЕГ), Медицински Университет, София I
- Университетска болница "Св. Марина", Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Варна
- УМБАЛ "Св. Георги", Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет, Пловдив
- Университетска болница "Александровска", Клиника по ендокринология със сектор по остеопороза, Медицински Университет, София II
- УМБАЛ "Стара Загора", Катедра по вътрешни болести и клинична лаборатория -отделение по ендокринология, Медицински Университет, Стара Загора
- УМБАЛ "Д-р Георги Странски", Клиника по ендокринология и метаболитни заболявания, Медицински Университет, Плевен

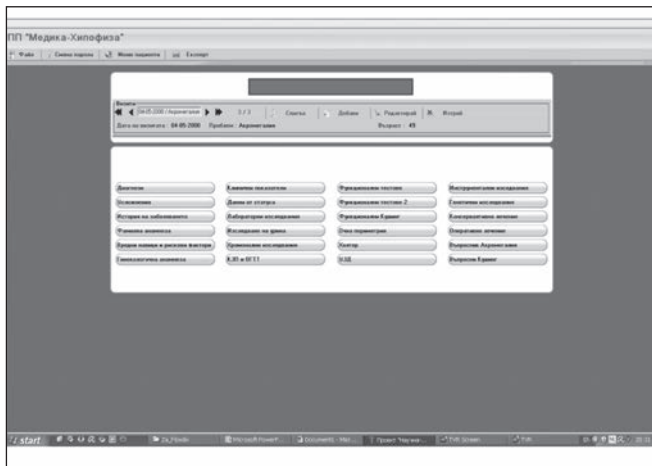
Заболеваемост

- Общо **633 болни**
- Средна заболеваемост: **1,6/млн/година** или **14 новодиагностицирани болни на година**

заболеваемост/incidence

Период	Заболеваемост
1965-1970	1,16
1971-1980	1,33
1981-1990	1,72
1991-2000	1,98
2001-2010	1,93

Янева М. и сътр. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България; Ендокринология; 4/2013



Заболеваемост

автор	страна	брой пациенти	период	заболеваемост
Ambrosi & al, 1991	Северна Италия			0,7 млн/год
Extabe & Vasquez, 1994	провинция на Испания	49(БК!)	1975-1992	2,4 млн/год
Lindholm & al, 2001	Дания /Национален регистър/	166	1985-1995	2,3 млн/год
Clayton & al, 2011	Stoke-on-Trent, UK	65	1960-2009	1,5 млн/год
	България	633	1965-2010	1,6 млн/год

Болестност

На база на 389 пациента с ЕГН към 01.01.2011 г. 246 (63%) бяха живи, съответно 143 (37%) починали.

Така **болестността** за 2010 год. бе оценена на **32,6 на милион жители**.

Янева М. и сътр. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България; *Ендокринология*; 4/2013

Демографско разпределение III

- Средна възраст при диагностициране на заболяването: **38 ± 13**
 - БК: **37 ± 12**
 - Ектопичен СК: **40 ± 16**
 - АКТХ-независимите форми на СК: **42 ± 14**

Янева М. и сътр. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България; *Ендокринология*; 4/2013

Етиология

- АКТХ-зависима форма на СК – 69.2%
 - Морбус Кушинг – 66.3%
 - Ектопична секреция на АКТХ – 2.9%
- АКТХ –независима форма – 30.8%
 - Аденоми – 21.5%
 - Карциноми – 7.2%
 - АКТХ-независима микро и макронодулерна хиперплазия: 2,3%

Янева М. и сътр. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България; *Ендокринология*; 4/2013

Смъртност

- Информация за смъртността към 01.05.2011 / данни от ЕСГРАОН/
- Няма информация за 126 (23%)
- Данни за 420 пациенти
 - Живи: **63 %**
 - Починали: **37%**

Yaneva MK, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Aug 12.

Демографско разпределение I

- Полово разпределение:
 - Жени: Мъже= **5 : 1 (84% vs. 16%)**



- Полово разпределение (литературни данни):
 - Etzabe & Vasquez, 1994: жени: мъже=15 : 1
 - Newell-Price et al, 2006: жени: мъже=3-5 : 1

SMR при синдром на Кушинг

	N total	Deaths Total	Observed deaths	Expected deaths	SMR	95% CI	p-value
Cushing's disease	240	66	6.00	3.20	1.88	(0.69 - 4.08)	0.1175
Ectopic CS	12	7	2	0.15	13.33	(0.00 - 24.59)	<0.0001
Adrenal adenoma	84	12	2	1.20	1.67	(0.20 - 6.02)	0.4429
Adrenal carcinoma	29	26	24	0.5	48.00	(30.75 - 71.42)	<0.0001
Bilateral Adrenal Hyperplasia	11	2	2	1.75	1.14	(0.21 - 6.34)	0.8501
Unproven etiology	10	4	2	0.5	4.00	(0.48 - 14.45)	0.0339
CS (all patients)	386	117	21.00	5.19	4.05	(2.50 - 5.80)	<0.0001

Yaneva MK, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Aug 12.

Демографско разпределение II

- Полово разпределение по етиология:
 - АКТХ-зависими форми:
 - БК: жени 81.6 %, мъже 18.4%
 - Ектопичен СК: жени 50 %, мъже 50 %
 - АКТХ-независими форми: жени 88 %, мъже 12%
 - аденоми: жени 90,5 %, мъже 9,5%
 - карциноми: жени 85,7%, мъже 14,3%
 - АКТХ-независими хиперплазии: жени 72,7%, мъже 27,3%.

Янева М. и сътр. Заболеваемост и болестност от синдром на Кушинг в България; *Ендокринология*; 4/2013

Смъртност - причини

	Общо
ССЗ	29 %
Инфекции и сепсис	12 %
СК	12 %
Мозъчно-съд. Заболявания	11 %
Др. нео заболявания	6 %
ЗД и св. усложнения	4,4 %
БТЕ/тромбоемболични усл.	3,6 %
Травматични увреждания	1,5 %
ОБН	1,5 %
Чернодр. недостатъчност	0,7 %
Остеопороза и фрактури	0,7 %
Други	0,7 %
Неизвестна причина	16 %

Yaneva MK, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Aug 12.

Средна преживяемост

- Средна продължителност на живота:
- Българско население (2010 г): 73,6 г
- Синдром на Кушинг (активни): 48,5 г.
- Синдром на Кушинг (ремисия): 55,1 г.
- Средна преживяемост (от момента на поставянето на диагнозата): за ектопични: 4,5 м, Са -18 месеца

Yaneva MK, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013 Aug 12.

Изводи

- Заболеваемостта от СК е 1,6/млн/година
- СК е заболяване, което е свързано с повишена смъртност (скъсява продължителността на живот средно с 20 години).
- Основните причини за смъртност са:
 - Сърдечно-съдови заболявания;
 - Инфекции, сепсис.
 - Мозъчно-съдови-заболявания.

Лечение на СК

1. При болест на Кушинг (кортикотропином)- първоетапно лечение е транссфеноидалната аденомектомия.
2. При ектопична секреция на АКТХ (ектопичен АКТХ синдром)- след идентифициране на тумора-оперативното отстраняване.

Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement *Biller et al. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Jul 2008, 93: 2454-2462*

Изводи

Необходимо е да насочим усилията си към ранно диагностициране на заболяването. Да бъдем максимално ефективни и агресивни в лечението си с оглед постигане на удължаване на продължителността и качеството на живот при тези пациенти.

Лечение , насочено срещу хипофизния тумор (кортикотропинома)

- Допаминови агонисти- Бромокриптин, Каберголин
- Соматостатинови аналози: pasireotide – агонист на sst 1,2,3,5;
 - Pasireotide 2x600µg; 2x900 µg s.c.
 - Pasireotide LAR 20; 40; 60 mg i.m./4 седмици
- Ретиноева киселина-необещаващи резултати
- PPAR-γ агонисти (тиазолидиндиони-Пиоглитазон) - необещаващи резултати
- Темозоломид (алкилиращ химиотерапевтик)

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Лечение , насочено срещу надбъбречните жлези

- Обща характеристика:
 - Бърз ефект, високо ефективни и напълно обратимо действие.
 - Не може да се постигне трайно излекуване.
 - Блокери на стероидогенезата:
 - Ketoconazole, Metopirone, Aminogluthetimide, Etomidate, o,p' DDD, LCI 699
 - Блокер на ГКО рецептор –
 - Mifepristone
- Проследяване ефекта от лечение: клинична картина и свободен уринен кортизол.
 - ЦЕЛ на лечение: нормализиране на свободния уринен кортизол. Ритъмът на кортизола не е задължително да се възстанови!

СЕСИЯ 3

Експертни центрове и референтни мрежи за болести

Модератори: Проф. Люгмила Матева, проф. Румен Стефанов

- ▶ **Проблеми при децата с редки болести преди и след навършване на 18 години**
Р. Тинчева

- ▶ **TTR – фамилна амилоидна полиневропатия в България – клинични, епидемиологични и генетични данни**
И. Търнев

- ▶ **Джефри Модел мрежа от центрове за първични имунни дефицити**
Е. Наумова

- ▶ **Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – център за редки заболявания в областта на гастроентерологията**
Л. Матева

ПРОБЛЕМИ ПРИ ДЕЦАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ ПРЕДИ И СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18 ГОДИНИ

Рагка Тинчева

Педиатрична клиника

- Тесни връзки с детето и неговото семейство
- Тук се поставя диагнозата
- Многогодишно лечение и проследяване на пациента
- Пълна ангажираност на семейството
- Липса на самостоятелност у пациента
- Адекватна подготовка на медицинския специалист за съответната рядка болест



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

- Редки болести- над 7000, 75% с начало в детската възраст
- Трудни за диагноза
- При голяма част липсва лечение
- Над 80% имат генетична етиология
- Клиничната картина и протичането не е ясна на част от тях поради редкостта им
- Липса на информация при голяма част от медицинските специалисти
- Хетерогенна клинична картина и протичане в рамките на едно семейство
- Често засягат НПП

Проблеми в педиатрията

- Късно насочване към специализирана клиника- липса на информация и подготовка на всички нива
- Трудна диагноза:
 - хетерогенна в рамките на едно семейство
 - клинична картина, имитираща често заболяване
- Липса на подготвени специалисти в университетските болници- **специалност наследствени метаболитни болести!**

- Изискват продължителни доживотни грижи, икономически проблем
- Масщабни проучвания за определяне на етиологията им, диагностични маркери, лечение
- Над 500 orphan drugs
- Одобрено лечение за около 5%
- Над 450 нови продукта за лечение се разработват
- До 31 декември 2014 FDA е одобрила 3,273 проучвания за лечения на редки болести

Подготовка на пациента в педиатрията

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

Reiss J, R Gibson-Health Care Transition: Destinations Unknown, PEDIATRICS Vol. 117, No. 6, December 2007

Проблеми при редките болести

- Полиорганно засягане- мултидисциплинарен екип
- Висок риск от усложнения и спешни състояния
- Необходимост от високо специализирани изследвания
- Проблеми с лечението- лекарства сираци, специализирана диета
- Тежко изоставане в НПП
- Сериозно нарушение във физическото развитие
- Поведенчески проблеми
- Проблеми със социализирането на пациентите

От педиатрията към интерната!

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

Това е процес и той трябва предварително да бъде подготвен!

Clinical Report—Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. Pediatrics 2011;128:187-200



- Липса на информация за редките болести при медицинските специалисти на почти всички нива
- Редките болести се диагностицират трудно, протичат хронично, имат чести усложнения, често засягат НПР, намаляват продължителността на живот
- До преди 10 години липса на внимание към тях
- Национални програми за редки болести
- Активно участие на пациентските организации- 2,565 пациентски организации регистрирани в Orphanet 2014.

- ### ■ Проблеми с преминаването
- липса на съответна клиника за възрастни с тази патология
 - липса на координация между педиатричната клиника и интерната
 - нежелание на личните лекари да наблюдават такива пациенти
 - липса на съответна институция, която да координира този процес
 - липса на психологична подкрепа на пациентите

- ### ■ Етапи
- Специално финансиране на процеса на преминаване
 - Специално обучение и курсове за подготовка на медицински специалисти, пациенти и техните семейства
 - Решаване на медицински, психологични, финансови и социални проблеми пред пациентите по време на процеса на преминаване
 - Създаване на мултидисциплинарни екипи в новите клиники
 - Специален екип за координация на този процес

- ### Добра комуникация и координация!
- Комплексна подготовка за преминаване, включваща семейството и приемащата клиника
 - Зрелостта на пациента да бъде решаваща при определяне времето за преминаване
 - Предварителни консултации с приемащия екип в интерната
 - Клиника, специализирана в лечението на хронични редки болести
 - Помощ от компетентни семейни лекари
 - Квалифициран специалист, който да организира и ръководи преминаването
 - Активно включване на самите пациенти в процеса на преминаване и следващия процес на контакт с новата клиника

- Преминаването се иницира от педиатрите, но не е регламентирано от системата
- Намирането на съответстваща на рядкото заболяване клиника с подготвени специалисти често е нереална задача
- Нужда от по-широко профилирани клиники с възможности да наблюдават пациенти с различни редки болести, но със сходни медицински проблеми- Университетска детска болница София, Александровска болница

- ### Провал в този процес води до:
- Ненужни хоспитализации в спешни клиники
 - Усложнения, опасни за пациента и икономически товар
 - Компрометиране хода на заболяването при добро начало на терапевтичния процес

- Главна роля- на координатора на процеса който организира връзката между педиатричната клиника и интерната
- Той подготвя електронна медицинска документация на пациента и план за неговото излизане от педиатричната клиника след навършване на 14 годишна възраст
- Досието на пациента съдържа цялата медицинска информация

Клиника за възрастни-пациенти

- В новата клиника вниманието е върху пациента, а не върху цялото семейство
- Да се работи върху самостоятелността на пациента
- Той да бъде запознат със заболяването си и евентуалните симптоми, които трябва да съобщава, с прогнозата
- Семейството има поддържаща функция
- В италианския национален план за редки болести е залегнало и обучение на семейните лекари за подпомагане на преминаването
- План за провеждане на преминаването трябва да има всяка педиатрична и приемаща клиника за възрастни, които работят с редки болести

Challenges of transition to adult health services for patients with rare diseases
The Medical J of Australia - June 2013

Великобритания

- The National Alliance for people with rare diseases & all who support them
- Подчертана нужда от самостоятелност след 18 год. възраст и неадекватна самостоятелна грижа за себе си
- Среща с нов медицински екип
- Мултидисциплинарна клиника, която има опит в проследяването на различни редки болести
- Препоръчително- комбинация от педиатри и интернисти в добра колаборация
- Икономически е по-ефективно
- Не е достатъчна само документацията за прехвърляне, необходима е системата

www.uhs.nhs.uk/Transitiontoadultcare.aspx

- Подчертана нужда от самостоятелност на пациента след 18 год. възраст- неадекватна самостоятелна грижа за себе си, свръхпротекция
- Трудности при пациенти с ИНПР
- Необходимост от повече време за контакт
- Среща с нов медицински екип
- По- високи очаквания от страна на семейството, искане за повторно доказване на диагнозата
- Наличие на допълнителни проблеми- психолог, логопед, рехабилитатор
- Липса на дневни центрове за възрастни

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

Австралия

- В Австралия- Форум на млади пациенти с редки болести разглеждащ проблемите, свързани с преминаването от педиатрични клиники към интерна
- Обсъждане на съществуващите проблеми
- Обучение на пациентите и техните семейства за особеностите на този процес
- Специално внимание върху самостоятелността на пациентите в новата клиника
- Запознаване с новия начин на проследяване
- Осигуряване на психологична подкрепа
- Обмяна на опит и мнения между пациентите
- Роля на пациентските организации

Kirby T. Australia makes up for lost time on rare diseases.
Lancet 2012; 379: 1689-1690

Клиника за възрастни-специалисти

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

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

Германия

- В Германия този процес протича в рамките на 3 години и дава възможност за индивидуален подход
- Съобразяване със специфичните проблеми на всеки отделен пациент
- Това може да наложи временно отлагане на преминаването- проблем при определения предмет на дейност на болниците, търговски дружества.
- Роля на експертните центрове

DRK Kliniken Berlin (2014).
Berliner Transitionprogramm
<http://www.drkklindenberlin.de/westend/krankenhaus/westend/berlintransitionsprogramm>

- Преминаването на пациентите от педиатрична клиника към интерна е неглежирано на европейско и национално ниво.
- подценяване значението на този процес
- липса на опит и законова база
- липса на професионална подготовка на приемащия медицински екип
- липса на съвместна документация
- разделянето на специализираните центрове на такива за деца и възрастни
- липса на подготовка на пациентите и семействата

- 2002, Американската академия по педиатрия, Американската академия на общопрактикуващите лекари и Американското дружество на интернистите- консенсус за необходимостта от специална подготовка за преминаване на пациентите от педиатрия към интерна
- Консенсусът предлага стандарт за преминаване на пациентите от педиатрия към интерна, който включва всички споменати проблеми.
- В България ???

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

TTR – ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ – КЛИНИЧНИ, ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ ДАННИ

Ивайло Търнев

Фамилна амилоидна полиневропатия

Фамилната амилоидна полиневропатия (ФАП) е описана за първи път от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade през 1952. Заболяването е ендемично в Северна Португалия, където са засегнати повече от 2000 индивиди от 504 семейства.

Фамилните амилоидни полиневропатии (ФАП) са клинично и генетично хетерогенна група от АД заболявания. Те са част от групата на амилоидозите, характеризирани се с отлагане на неразтворими протеини и фибриларни агрегати в тъканите. Различните видове амилоидози се определят от протеина, формиращ амилоида. Амилоидозата може да бъде системна или локализирана

TTR амилоидоза

Andrade първи описва заболяването в Северна Португалия през 1952. По-късно е открито в Япония (1968) и Швеция (1976). Установено е, че TTR е прекурсор на амилоида и се синтезира главно в черния дроб.

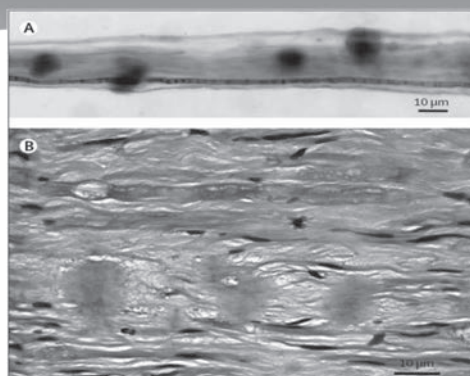
- * Генът е секвениран през 1985 г.
- * TTR ген (18q11.2-12) е малък (7 kb) и се състои от четири екзона. До момента са открити 130 точкови мутации, повечето от тях са погрешноосмислени.
- * Създаден е световен регистър за заболяването - THAOS
- * През 1990 за първи път е направена чернодробна трансплантация като терапевтичен подход при ФАП
- * През 2011 г. ЕМЕА разрешава лечението с тафамидис

Патология

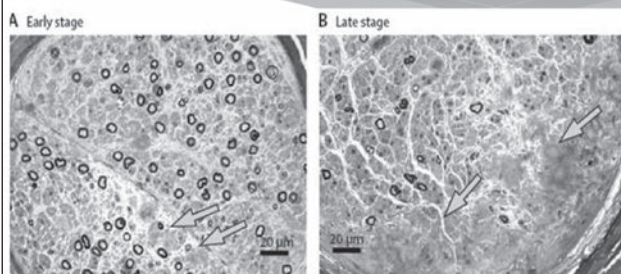
Амилоидни отлагания се установяват в почти всички тъкани при изследване postmortem.

В нервните спесимени амилоидни отлагания се откриват в ендоневриума и около кръвоносните съдове. Засягането на немиелинизираните влакна възниква рано. При напредване на заболяването се засягат и миелинизираните влакна. Нервното засягане и амилоидните отлагания, изследвани електронномикроскопски, са асиметрични; засягат се ендоневралните капилляри, които променят техните стени.

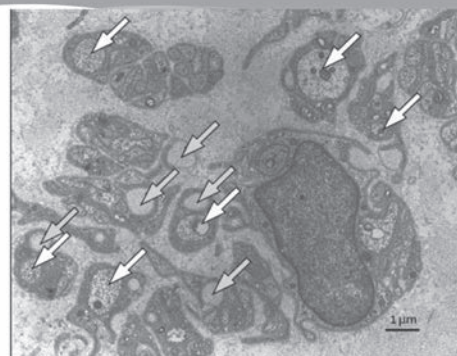
Амилоидни отлагания в ендоневриума при TTR ФАП



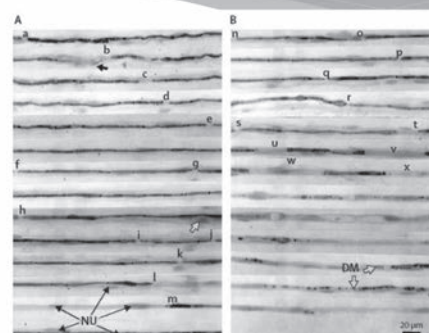
Патология на ранен и късен етап на TTR - ФАП



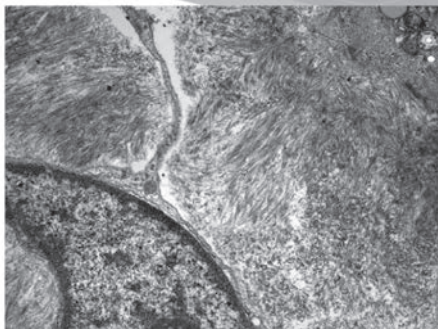
Деструкция на немиелинизираните влакна в ранен стадий на TTR-ФАП



Аксонална дегенерация при TTR-ФАП



Дегенерация на Швановите клетки при ТТР - ФАП



Генетична епидемиология

- * Повечето мутации, които причиняват ТТР-ФАП са редки, но има някои мутации, които са по-чести в определени популации.
- * Най-широко разпространените мутации са:
- * TTR V30M: Това е първата открита точкова мутация. Първоначално е описана в Португалия, след това в Япония и Швеция; по-късно в много други държави. Безспорно това е най-широкоразпространената мутация в света. Фибрилите на тези пациенти имат транстиретин, при който метионинът е заменен с валин на 30 позиция.

Географско разпределение

Figure 2. Global THAOS Sites.



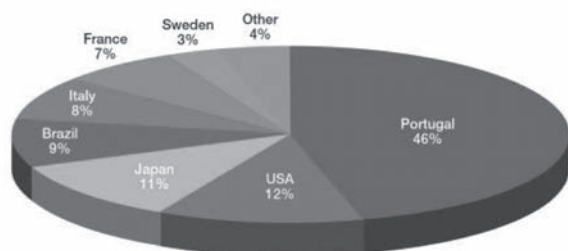
Red dots indicate initiated THAOS site locations.

Генетична епидемиология

- * TTR Val122Ile: Тази мутация се носи от 3-9% от афроамериканците и от над 5% от популацията на Западна Африка. Клиничният фенотип е на сърдечна амилоидоза, най-често след 60 години. Засегнатите пациенти нямат периферна невропатия.
- * TTR Thr60Ala: Тази мутация причинява системна амилоидоза с късно начало, със сърдечно и периферно нервно засягане. Мутацията е възникнала в северозападна Ирландия, но е открита също в САЩ при пациенти с ирландски произход.
- * TTR Leu58His: Типично за тази мутация е, че засяга карпалния лигамент и нервите на горните крайници. Мутацията е възникнала в Германия и е пренесена и в САЩ.
- * TTR Glu89Gln: в Италия, България, Македония

Географско разпределение

Figure 3. Country of Origin: Symptomatic Subjects With TTR Mutations in THAOS.



Възраст на началото

Възрастта на началото варира широко в зависимост от генотипа и модифициращи протичането на болестта фактори.

Забеляването може да започне от 20 години при най-агресивните форми или след 70-80 години при най-честите форми. Най-често то започва след 50 години.

Средната възраст на началото на заболяването, причинено от TTR V30M е 32 години в Япония и Португалия, но е 56 години в Швеция. Причините за тези различия не са изяснени.

Пенетрантност

- * ТТР ФАП е с огромна генетична и клинична хетерогенност в целия свят. Факторите, които повлияват фенотипните вариации по отношение на възрастта на началото, остават неясни. На 80 г. пенетрантността е около 85 % в Португалия, Бразилия и Франция, но само 69 % - в Швеция. На 50 годишна възраст пенетрантността е 60 % в португалските фамилии, но само 18 % и 11 % във френските и шведските фамилии.

TTR-FAP клинична диагноза

- * **Прояви**
 - * Аксонална невропатия с късно начало
 - * Кардиомиопатия или проводни нарушения
 - * Гастроинтестинални прояви
 - * Автономни прояви
- * **Клинични и лабораторни изследвания**
 - * Електроенцефалография, ликворно, ректална биопсия, ЕКГ, ЕхоКГ
 - * Кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог
- * **Родословен анализ**
- * **Генетично изследване**

Диференциална диагноза на ФАП

- * ХВДП
- * Паранеопластични
- * Токсични
- * Недоимъчна
- * Други НМСН

Синдром на карпалния тунел

- * Слабост и парестезии на едната или на двете ръце, което предполага участието на карпалния лигамент. Понякога предшества другите клинични прояви с повече от 20 години.

Неврологично засягане

- * Перифернонервното засягане често е първоначален симптом на заболяването с развитие на сензомоторна полиневропатия. Характерни са хипералгезията и нарушеният усет за температура.
- * Честа е и вегетативната дисфункция, проявявана като сексуални или уринарни нарушения.

Други прояви на заболяването

Бъбречни прояви

- * Бъбречно засягане, вкл. нефрозен синдром и прогресираща бъбречна недостатъчност, възниква при една трета от случаите в Португалия и само при 6 % от спорадичните случаи.

Очни прояви – отлагане на амилоид в стъкловидното тяло и ретината

Сърдечно-съдово засягане

- * Пациентите с отлагане на амилоид в сърцето могат да имат симптоми от застойна сърдечна недостатъчност (т.е. диспнея при усилие, периферни отоци) и/или аритмии (т.е. сърцебиене, замаяност, синкоп).
- * Отлагането в субендотела на периферните кръвоносни съдове може да доведе до тежка ортостатична хипотония.

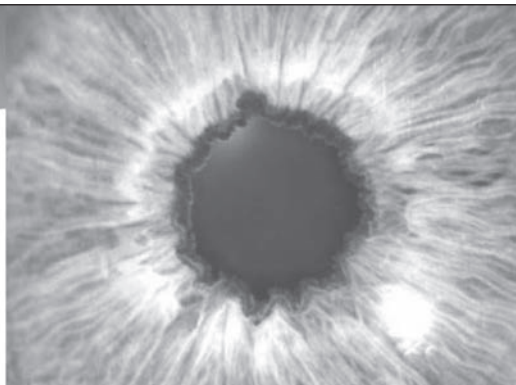


FIGURE 3. Scalloped pupil deformity in a patient with Val30Met FAP. This sign of amyloid neuropathy disappears with dilation of the pupil.

Стомашно-чревно засягане

- * Пациентите със стомашно-чревни отлагания се оплакват от диария и/или запек.
- * Срещат се също и гадене и повръщане, тежест в корема, рядко болка.
- * В напредналите стадии се наблюдава синдром на малабсорбция, значителна загуба на тегло, астения и кахексия.

Прогресия

- * Прогресията на TTR-FAP обикновено е постоянна. Пациентите в краен стадий на TTR-FAP са тежко инвалидизирани, недохранени, страдат от кахексия (т.е. загуба на тегло, мускулна атрофия, умора, слабост), уринарна и фекална инконтиненция, приковани са на легло или към инвалидна количка и са неспособни да се грижат сами за себе си. Прогресията на болестта може да бъде стадирана според критериите за сензорна/моторна увреда, способността за придвижване и степента на увреждането (напр. лека/умерена/тежка).

Стадии на заболяването

Знак/симптом	Стадий 1	Стадий 2	Стадий 3
Сетивни	Леко/умерено	Умерено/тежко	Тежко
Двигателни	Леко	Леко/умерено	Тежко
Засягане на крайник	Долен	Долен/горен	Долен/горен
Вегетативни	Леко	Умерено	Тежко
ADL*	Никакво/минимално	Значително	Задълбочено
Способност придвижване	за Не се изисква помощ	Необходима е помощ	Приковане към инвалиден стол

*ADL= ежедневни активности

Стадии на заболяването

- * Стадий 1, който трае средно 4 до 5 години, се характеризира с ограничаване на симптомите, предимно за стъпалата и долните крайници, като болката и усетът за температура (функция на тънките влакна) са по-засегнати от усета за допир, вибрация или положение (функция на дебелия влакна). Двигателното засягане е леко, като пациентът е напълно подвижен. Вегетативна дисфункция може да е налице, но обикновено се понася.

Стадии на заболяването

- * При 2-ия стадий, нарушенията в сетивността се засилват и влошават до степен включване както на тънките, така и на дебелия влакна, като засягането напредва проксимално, включвайки и горния крайник. Усетът за допир на долните крайници е загубен. Типът сетивно засягане от дистално към проксимално на тънките и дебелия влакна се нарича тип „чорап“ и „ръкавица“. Двигателната функция се влошава (особено за долните крайници), като пациентът изисква подпомагане и асистиране, за да се придвижва (патерици, бастун). Вегетативната дисфункция се влошава, става по-тежка и по-неподатлива на лечение.

Стадии на заболяването

- * В последния стадий на заболяването пациентът е силно увреден както по отношение на периферните, така и на вегетативните нарушения и е прикован на легло или е в инвалиден стол поради генерализирана слабост и тежка хахексия.
- * Цялостната оценка за тежестта на заболяването може да се направи с помощта на хранителния статус на пациента. С времето гастроинтестиналната дисфункция на пациентите с TTR-FAP (тежка констипация, гадене, повръщане и диария) може да доведе до екстремно недохранване и смърт. Съответно на това, недохранването и гастроинтестиналната дисфункция са установени като прогностични фактори и предиктори на преживяемостта при пациентите с TTR-FAP. Хранителният статус, изтощението и вегетативната гастроинтестинална функция при тези пациенти най-често се измерват чрез модифицирания BMI (mBMI).

Стандарти на лечение

- * Симптоматично
 - * Невропатна болка - Gabapentin, Pregabalin
 - * Карпал – тунел синдром- хирургична декомпресия
 - * Съвети за стъпалата, за предотвратяване появата на безболезнени язви
 - * Терапевтични мерки за ортостатичната хипотония
 - * Лечение на гастроинтестиналните симптоми
 - * Лечение на сърдечните прояви – антиаритмични медикаменти, диуретици; Дигоксин и калциевите блокери са противопоказани
- * Vindaqel при първи стадий на полиневропатия

Vyndaqel - Tafamidis

Първа и за сега единствена медикаментозна възможност за повлияване на TTR-ФАП е продуктът Vyndaqel. Това е първият медикамент за лечение на TTR-ФАП, като показанието му е „лечение на транстиретинова амилоидоза при възрастни пациенти със симптоматична полиневропатия стадий 1 за отлагане на периферно неврологично увреждане“.

- * Vyndaqel се приема перорално, един път дневно. По същество представлява нов специфичен стабилизатор на транстиретиновата молекула, предназначен да предотвратява образуването на неправилно нагънатите протеини и последващото им отлагане под формата на амилоидни депозити, което причинява невродегенерация и упадък на неврологичните функции, свързани с TTR-ФАП.

Vyndaqel - Tafamidis

- * Лекарственият продукт се свързва некооперативно с двете тироксин-свързващи места на нативната тетрамерна форма на транстиретин, като по този начин предотвратява разпадането до мономери. Инхибирането на дисоциацията на транстиретиновия тетрамер е основата за употребата на медикамента за забавяне на прогресията на заболяването.

Vyndaqel - Tafamidis

- * Лечението с продукта спира прогресията на невропатията при 60% от пациентите след 18 месечно лечение, като не се наблюдава прогресия на заболяването при над 50% от пациентите след 30 месеца (Coelho T, et al. Neurology 2010).
- * Лечението с Vyndaqel поддържа качеството на живот и подобрява хранителния статус.
- * Vyndaqel е с добър профил на безопасност при пациенти с TTR-ФАП
- * Клиничната програма с Vyndaqel включва 13 контролирани и неконтролирани проучвания, както и две неинтервенционни наблюдателни проучвания.

Vyndaqel - Tafamidis

- * Основното проучване на Vyndaqel е 18-месечно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява безопасността и ефикасността на 20 mg тафамидис еднократно дневно при 128 пациенти с TTR амилоидна полиневропатия с V30M мутация и в първи стадий на заболяването.
- * 86 от 91-те пациенти, завършили 18-месечния период на лечение, са включени след това в открито разширено проучване, като всички те са получавали 20 mg Vyndaqel един път дневно още 12 месеца.

Vyndaqel - Tafamidis

- * Лечението с Vyndaqel води до по-малко нарушение на неврологичните функции и до подобрене в хранителния статус (mBMI), сравнено с плацебо.

Настоящата ситуация в България-ендемични области

- * TTR-ФАП- диагностицирана за първи път през 2008 г. В България
- * Понастоящем – 60 засегнати семейства
 - * Glu89Gln - 48 фамилии с 71 засегнати and 54 асимптомни носители
 - * Val30Met – 6 фамилии със 7 засегнати and 15 асимптомни носители
 - * Ser77Phe – 5 фамилии с 4 засегнати and 1 асимптомни носител
 - * Ser52Pro – 1 фамилия с 1 засегнат

Българската кохорта с Glu89Gln

- * 48 несвързани фамилии / 71 пациенти (м37/ж34), основно от Югозападна България, трима македонски пациенти
- * Съотношение м/ж 1.2/1
- * 46 (м22/ж24) живи засегнати пациенти в различен стадий на заболяването
- * 54 (м26/ж28) асимптомни носители от засегнатите семейства, открити по време на скрининговата програма

Glu89Gln мутация- възраст на началото (години)

- * Под 40 г при 4 засегнати (6.0%)
- * 41-45 г. при 5 засегнати (7.5%)
- * 45-50 г. при 22 засегнати (29.9%)
- * 51-60 г. при 33 засегнати (46.3%)
- * След 60 г. при 7 засегнати (10.5%)
- * Средна възраст на началото 51.7г. (35.5-64.2г.) (мъже 50.1 г./ жени 54.2 г)

Age at onset (years)	Number of patients
below 40	4
41-45	5
45-50	22
51-60	33
more than 60	7

Glu89Gln мутация- начални симптоми

Начални симптоми при Glu89Gln

Симптом	Процент	Брой пациенти (n)
Sensory and motor polyneuropathy	32.8%	22
Cardiac involvement	26.9%	18
Mixed-polyneuropathy, autonomic and cardiac involvement	17.9%	12
Carpal tunnel syndrome, developing in classical polyneuropathy	16.4%	11
Gastrointestinal disturbances (obstipation/diarrhea)	6%	4

32.8% (n22) on average of 7.4y, (r:0.2-17y)

Glu89Gln мутация- клинични характеристики

Синдром на карпалния тунел

- * Сензомоторна и автономна полиневропатия
 - * Болезнени парастезии, по-изразени в ходилата
 - * Загуба на вибрационния и температурния усет
 - * Сензорна атаксия
 - * Автономна дисфункция
 - * Дистална мускулна слабост
- * Сърдечно засягане
- * Обстипация и диария
- * Кахексия

Сравнение между различни TTR мутации в българската популация

Мутация	Възраст на начало/год.			Преживяемост / години		
	Glu89 (n 71)	Ser77 (n4)	Val30 (n7)	Glu89 (n29)	Ser77 (n1)	Val30 (n2)
средна (SD±)	51.7 (± 6.0)	57.2 (± 2.9)	63.8 (± 5.6)	8.0 (± 3.53)	6.4	7.2
мин	35.5	52.3	55.4	3.0	6.4	5.7
макс	64.2	61.8	68.2	20.2	6.4	8.6

Glu89Gln мутация-преживяемост

- Позитивна фамилна анамнеза при повечето засегнати пациенти
- Средно закъснение на диагнозата след клиничното начало 4.8 (SD \pm 3,12 г.)
- Средна преживяемост (n29:m19/ж10)- 7.9 г (SD \pm 3,53 м); (3-20.2 г.)
 - Мъже- 8.3 (SD \pm 4,2); (4.5-20.2)
 - Жени- 7.47 (SD \pm 2,86); (3-12.2)

Изводи



- * ДНК скрининг на засегнатите фамилии за идентифициране на пациенти в ранен стадий
- * Glu89Gln- специфична за Балканско-Средиземноморския район
- * Съществуват корелации между типа на мутацията и терепевтичното повлияване с виндакел.

Glu89Gln мутация- NCS

Сензорна или сензо-моторна аксонална полиневропатия, с намалени амплитуди на сензорните акционни потенциали (SNAP) и моторните акционни потенциали (сMAP)

- * Нормални или умерено понижени сензорни и моторни скорости на провеждане, нормални или леко удължени латентности на F вълните

СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОСИТЕЛСТВО НА МУТАЦИИ В TTR ГЕН СРЕД РИСКОВИТЕ ФАМИЛИИ С ОГЛЕД УСТАНОВЯВАНЕ НА НОСИТЕЛИТЕ, ДИНАМИЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ И РАННО ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ НА КЛИНИЧНО ПРОЯВЕНИТЕ НОСИТЕЛИ

2014-2015

Генотип/фенотип корелация

1. Glu89Gln е най-честата TTR мутация в България- 86%
2. Клиничният фенотип е добре дефиниран:
 - Средна възраст на началото 51,7 г с малки различия между мъжете и жените.
 - Повече от 2/3 от пациентите имат начало между 45-60 г.
 - Случаи с начало преди 45 г. и след 60 г. Са относително редки.



ЦЕЛОВА ГРУПА

- * Преки родственици на диагностицираните болни от 60 засегнати семейства: братя, сестри, деца и братовчеди, за които съществува риск да развият заболяването.

Изводи

- * Повечето от пациентите имат фамилна обремененост, което говори за висока пенетрантност
- * Клиничното начало обикновено е с прояви на полиневропатия и сърдечно засягане
- * Налице е интер- и интрафамилна клинична хетерогенност



Информационна кампания

а/ Запознаване на рисковите семейства с целите на програмата. Посещение на рисковите семейства по места.

Обхващане със здравно образование всички членове на фамилиите, а именно: даване на подробни разяснения какво представлява болестта, защо се появява, как може да се унаследи, какво представлява генетичното изследване, какво означава да си носител, колко често трябва да се проследява един носител, кога се предприема лечение.

б/ Информирани на медицинския персонал по места за заболяването – общопрактикуващи лекари, невролози, кардиолози, гастроентеролози

в/ Информирани на пациентската организация за графика на посещенията и съвместно организирани на прегледите по места.

**ПЪРВА НАЦИОНАЛНА СРЕЩА С ПАЦИЕНТИ
С ФАП В БЛАГОЕВГРАД 29.09.2013**



Проведен скрининг в

Благоевград, Кюстендил, с. Невестино, Дупница, с. Яхиново, Сандански, с. Сугарево, с. Вълково, с. Генерал Тодорово, с. Склаве, с. Марикостиново, Петрич, гр. Банско, Видин, с. Майор Узуново, Варна, гр. Шумен, гр. Търговище, с. Пробуда, Търговищка област, гр. Велико Търново, с. Пчелище, община Елена, Смолян, с. Гела, с. Широка Лъка

СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА

- 2/ Неврологични прегледи на членове на засегнатите фамилии и вземане на кръв за ДНК анализ от всички желаещи да се изследват след даване на писмено съгласие.
- 3/ Изследване на събрания генетичен материал в Лаборатория „Геника“, откриване на носителите.

СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА

- 4/ Медико-генетично консултиране и включване в регистър за клинично проследяване
- * Всички изследвани се консултират лично, резултатите им са съобщавани устно и писмено и подробно им се разяснява значението на тези резултати, като се спазва стриктно принципа за конфиденциалността на получените резултати.
 - * На роднините на откритите носители / братя, сестри, братовчеди/ ще се предложи активно и те да се изследват при проявено желание за това от тяхна страна.

Резултати от скрининга

- * Общи изследвани към момента - 280
- Мутации в TTR гена (общо индексни пациенти и родственици) - 135
 - с.325G>C, р.(Glu89Gln) - 111
 - с.148G>A, р.(Val30Met) - 15
 - с.290G>C, р.(Ser77Phe) - 5
 - с.214T>C, р.(Ser52Pro) - 2
- двоен хетерозиготен носител на 2 мутации - с.325G>C, р.(Glu89Gln) и с.148G>A, р.(Val30Met) - 1

СЕЛЕКТИВНА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА

- 5/ Клинично проследяване на откритите носители:
 - А/ Неврологичен преглед
 - Б/ ЕНГ
 - В/Ехокардиография
- 6/ Подготовка на протоколи и започване на лечение при установяване на клинични симптоми на болестта при проследяваните носители

Проследяване на асимптомните носители на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП

Клинична оценка

- * Снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза
- * Физикално и неврологично изследване
- * Измерване на ръст и тегло, modified body mass index
- * Витални признаци – систолно/диастолно кръвно налягане, пулс, ФИД, температура.

Проследяване на асимптомните носители на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП

Ролята на диагностичните скали. Кои скали да използваме?

- NIS-LL – оценява мускулна сила, рефлексии, и сетивност. Диференцира пациентите в различни стадии и носителите от пациентите
- Количествено сензорно тестване (QST). Компютъризирано се изследват три модалности:
 - * Допир-натиск
 - * Вибрационен усет
 - * Температурен и болков усет
- Автономни функции (постурален хипотензионен тест)
- * ЕНГ включва перонеалните, тибиялните, улнарните и медианните нерви, както и суралните нерви.

Проследяване на асимптомните носители на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП:

Клинична лаборатория

- * Пълна кръвна картина
- * Серумна биохимия
- * Тиреоидни функции
- * Изследване на урината

Скрининг на АТТН носители на мутацията Glu89Gln за сърдечно засягане

- * В случай, че някои от експериментиранияте медикаменти покаже терапевтичен ефект върху сърдечното засягане, могат да бъдат използвани при вземане на решение за започване на терапия мултимодално изобразяване – CMR, 99mTc-DPD.

Проследяване на асимптомните носители на мутации, асоциирани с ТТР-ФАП:

Ранна идентификация на ТТР - фамилна сърдечна амилоидоза

Сърдечната структура и функции се оценяват чрез:

- * 12-канално ECG. Следните електрофизиологични параметри трябва да се оценяват: ритъм, PR интервал, QRS продължителност, и QT интервал
- * Ехокардиография
- * Биомаркери за сърдечната функция: NT –proBNP and troponin I

Честота на прегледите на носителите на ТТР мутации?

- * Веднъж на 5 години от 30 до 35 и 35 до 40 г.
- * Веднъж на 2 години от 40 до 45 г.
- * Веднъж всяка година от 45 до 50 г.
- * Два пъти годишно след 50 год.

Скрининг за АТТН носителство на Glu89Gln мутацията за сърдечно засягане

- * Проследяването на носителите на мутацията Glu89Gln се основава на данните, които имаме за началото на заболяването при нашите пациенти.
- * Разполагаме с кардиологични данни от 40 изследвани пациенти с мутацията Glu89Gln и 32 носители на същия генетичен дефект.
- * При нито един от носителите под 40 г. не е установено сърдечно засягане чрез ЕКГ и ехокардиография.

Проследяване на идентифицираните носители в УМБАЛ „Александровска“

- * Интердисциплинарен екип, състоящ се от невролози, кардиолог, гастроентеролог, офталмолог, нефролог, проследява пациентите и носителите.
- * В процес сме на регистрирането на Експертен център за ФАП

Скрининг на АТТН носители на мутацията Glu89Gln за сърдечно засягане

На възраст под 35 г. – на всеки 5 години – клинична оценка, ЕКГ и ехокардиография

- * Между 35-40 г. – на всеки 2 години – клинична оценка, ЕКГ и ехокардиография
- * След 40 г. – всяка година – клинична оценка, ЕКГ и ехоКГ
- * Ехокардиографията трябва да включва оценка на дебелината на ЛК, систолна и диастолна функция и оценка на лонгитудиналната систолна функция на ЛК с тъканен Doppler and Speckle tracking за идентифициране на ранни промени в ЛК функция.
- * При недостатъчно информативна ехокардиография или при наличие на симптоми - NT pro BNP and hs troponin.




Благодаря за вниманието!

ДЖЕФРИ МОДЕЛ МРЕЖА ОТ ЦЕНТРОВЕ ЗА ПЪРВИЧНИ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ

Елисавета Наумова

Фондация “Джефри Модел”



Специфични задачи

- разработване на правила за добра медицинска практика
- оценка на резултатите
- подържане на регистър
- разработване на нови терапевтични подходи
- научно-изследователска програма

Фондация “Джефри Модел”




Американската фондация „Джефри Модел“ (Jeffrey Modell · JM) е глобална организация, създадена през 90-те години от родители на дете, починало от първичен имуен дефицит (ПИД) с широка разностранна дейност и добри финансови възможности.



**Jeffrey Modell
1970-1986**

Фондация “Джефри Модел”

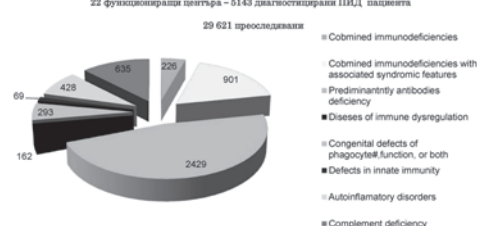


През последните 5 години фокусът е насочен към страните от Централна и Източна Европа в посока на създаването на мрежа от JM центрове.

Резултат:


22 функционални центъра – 5143 диагностицирани ПИД пациенти

29 621 проследявани



Категория	Брой пациенти
Combined immunodeficiencies	901
Combined immunodeficiencies with associated syndromic features	2429
Predominantly antibodies deficiency	228
Diseases of immune dysregulation	635
Congenital defects of phagocyte function, or both	162
Defects in innate immunity	428
Autoinflammatory disorders	293
Complement deficiency	69


Фондация “Джефри Модел”



Основни цели и задачи

- фундаментални и клинични проучвания
- обучение на лекари
- подкрепа на пациенти
- информиране на обществото и застъпничество

**УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
АЛЕКСАНДРОВСКА**



Функционален Експертен JM Център за обучение, развитие и подобряване на диагностиката, лечението и обслужването на пациенти с първични имунодефицити


Част от международната мрежа на JM

ОСНОВНИ ЕТАПИ

1. Образование и популяризиране
2. ПИД регистър
3. Подобряване на ПИД диагностиката
4. Подобряване на грижите за пациентите
5. По-тясна колаборация с пациентските организации

Създадена е международна мрежа:

- 125 диагностични и изследователски центрове на регионален принцип
- участват 600 лекари · ПИД експерти от 248 академични институции в 206 части на света, 79 страни от 6 континента



**jm Jeffrey Modell Foundation
Curing PI Worldwide**


Образование и популяризиране

- Повишаване на информираността за ПИД сред българското население чрез:
 - превод, отпечатване и разпространение на образователни материали, насочени към широка професионална аудитория, особено общопрактикуващи лекари педиатри, както и специалисти извън системата на здравеопазване (учители, съветници по лична хигиена/ домашни грижи)

Образование и популяризиране

- отпечатване и разпространение на образователни материали за пациента

Наръчник за пациента и неговото семейство
За първични имунодефицитни заболявания



Образование

Общ

1. Изучаване на системата и първичните имунодефицити
2. Алтернативни източници на информация
3. Общ вариабилен имуноен дефицит
4. Синдром на Wiskott-Aldrich
5. Дефицит на ИТ субпопулация
6. Дефицит на селективния IgA
7. Трансферна хипогамаглобулинемия и други видове
8. Други дефицити на IgG

Клинични имунодефицити

9. Тежки комбинирани имунони дефицити и комбинирани имунони дефицити
10. Синдром на Wiskott-Aldrich
11. Хипер IgM синдром
12. Атаксия-телангектазия
13. Синдром на DiGeorge
14. Други първични дефицити на системата на комплемента

Дефицити на първични имунони отговор

15. Хронична гранулоцитоза болест
16. Дефицит на системата на моноцити
17. Хипер IgE синдром
18. Дефицит на първичен имуноен отговор
19. Дефицит на първичен имуноен отговор
20. Дефицит на първичен имуноен отговор


ПИД регистър

	2011	2012	2013	2014	Септември 2015
# пациенти с ПИД	106	120	127	146	164
# пациенти с НАЕ	76	76	76	77	77?
# пациенти на терапия с рек. C1 inhibitor	-	-	17	17	17
# пациенти на субституираща терапия с IG	13*	3*	8	19	22
# пациенти на субституираща терапия с IVIG	-	-	5	5	6
# пациенти на субституираща терапия със SCIG	-	-	3	14	16
# пациенти на имуномодулираща терапия	-	-	-	6	8

* Спорадични инфузии

Образование и популяризиране

• Участие в международни кампании за ПИД осведоменост



22-29 АПРИЛ 2015
ПЪРВИЧНИ ИМУНИ ДЕФИЦИТИ
ТЕСТВАЙ-ДИАГНОСТИЦИРАЙ-ЛЕКУВАЙ

Клиника по Клинична имунология
Детска Клиника

ПИД регистър

Диагноза	Брой пациенти
НАЕ	77?
CVID	21
XLA	4
Селективен IgA дефицит	14
Синдром на Omenn	2
Хипер IgE синдром	4
22q 11 делеционен синдром	5
MHC class II дефицит	1
Атаксия телангектазия	5
Хипогамаглобулинемия	9
Nijmegen breakage синдром	3
SCID	2
CGD/LAD	3/1
Автовъзпалителни синдроми	4
Други неуточнени ИД	9

Образование и популяризиране

• Ежегодно организиране на дни на отворените врати за ПИД

22-29 April



Безплатни консултации със специалисти педиатри и клинични имунологи на над 100 suspectни за ПИД пациенти




Пациенти, консултирани и прегледани в рамките на ПИД седмичата от клиничните имунологи в УМБАЛ "Александровска"

Клинични имунологи и педиатри от Медицински университет- Пловдив активни участници в ПИД седмичата

ПИД регистър

общ брой = 164


Нозологична единица	Брой пациенти	Лечебно заведение, където е поставена диагнозата
Дефицит с преобладаващо засягане на антигяловата продукция		
XLA	4	УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив; УМБАЛСМ "Пирогов";
Селективен дефицит на имуноглобулиновите изотипове IgA	14	УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив; УМБАЛ "Александровска" гр. София; МБАЛ "Токуда болница София" Стара Загора
Хипогамаглобулинемия	9	УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив; УМБАЛ "Александровска" гр. София
Общ вариабилен имуноен дефицит	21	УМБАЛ "Александровска" гр. София; УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив
Дефицит на регулаторните протеини на системата на комплемента		
Дефицит на C1 инхибитор	77	
Синдром на периодичната треска		
PFAPA	4	УМБАЛ "Александровска" гр. София

ПИД регистър		
Нозологична единица	Брой пациенти	Лечебно заведение, където е поставена диагнозата
Комбиниран В и Т клетъчен имуноен дефицит		
Тежък комбиниран имуноен дефицит без Т и В клетки	2 / 1 починал	УМБАЛ "Александровска" гр. София
МНС клас II дефицит	1	УМБАЛ "Александровска" гр. София
Синдром на Оспен	2	УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив
Дефект във Фагоцитната функция		
Дефект на левкоцитната адхезия	1	УМБАЛ "Александровска" гр. София,
Хронична грануломатозна болест	3	СБАЛДОХЗ
Други добре дефинирани имунодефицитни синдроми		
22q11.2 делеционен синдром	5	НКС, СБАЛДБ, УМБАЛ "Александровска" гр. София
Хипер IgE синдром	4	УМБАЛ "Александровска" гр. София
Синдроми асоциирани с ДНК мутации		
AT	5	УМБАЛ "Александровска" гр. София
Nijmegen breakage syndrom	3	УМБАЛ "Александровска" гр. София
		СБАЛДБ гр.София
Имуноен дефицит - неуточнен	9	УМБАЛ "Александровска" гр. София

- ### Подобряване на грижите за пациента
- Изграждане на амбулаторна структура за обгрижване на ПИД пациенти
 - Обучение на пациентите в приложение на SCIG
 - Организиране на срещи и дискусии с представители на държавни институции-Народно събрание, МЗ, НЗОК
 - Осигуряване на образователни и информационни материали, относно възможности за лечение на ПИД в България и чужбина

Пациенти с издадени протоколи за безплатно получаване на гамаглобулин от комисията в УМБАЛ "Александровска" ЕАД към 02.09.2015

Гамаглобулин за венозно приложение – 5 пациента
 Гамаглобулин за подкожно приложение – 10 пациента
 Перорален имуномодулатор – 6 пациента



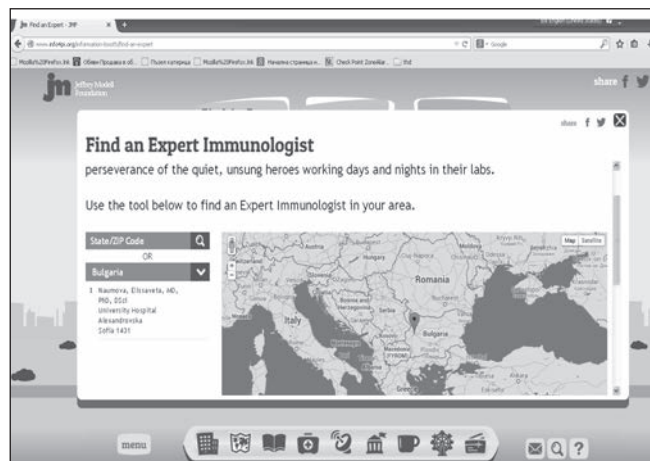
- ### По-тесна колаборация с пациентските организации
- Взаимодействие и сътрудничество със съществуващи организации на пациенти с ПИД:
- Българска Асоциация на хора с първични имунни дефицити
Стоил Лазаров (Председател)
д-р Неделчо Хаджиниколов (Зам. Председател)
 - Асоциация на хората с наследствен ангиоедем и редки болести
Йорданка Петкова (Председател)
- Съдействие при контактите на пациентските организации с правителствените институции

- ### Подобряване на ПИД диагностиката
- Разширяване на диагностичните методи
 - Стандартизиране на алгоритмите за диагноза
 - Осигуряване на достъп до диагноза на всички потенциални пациенти с ПИД в РБългария
 - Тясна колаборация между всички Джефри Модел центрове
- РЕЗУЛТАТ**
- Подобри възможности за лечение на повече пациенти с ПИД



Пациенти хоспитализирани в Клиника по клинична имунология на УМБАЛ "Александровска" ЕАД по клинична пътека № 306 "Лечение на доказани първични имунодефицити" за периода 29.03.2013 - 02.09.2015

	2013 год.		2014 год.		До 02.09.2015 год.	
Брой хоспитализации	38		38		26	
Брой хоспитализирани пациенти	8		12		17	
	мъже 3	женни 5	мъже 5	женни 7	мъже 6	женни 11
Брой хоспитализации на пациент	2 хоспит. – 2 пациента		1 хоспит. – 4 пациента		1 хоспит. – 13 пациента	
	4 хоспит. – 1 пациент		2 хоспит. – 2 пациента		2 хоспит. – 2 пациента	
	5 хоспит. – 1 пациент		3 хоспит. – 1 пациент		4 хоспит. – 1 пациент	
	6 хоспит. – 3 пациента		4 хоспит. – 2 пациента		5 хоспит. – 1 пациент	
	7 хоспит. – 1 пациент		5 хоспит. – 1 пациент			
			6 хоспит. – 1 пациент			
			8 хоспит. – 1 пациент			
Диагноза при дехоспитализация	D80.1		D80.1 D80.9 D84.9		D80.1 D80.9 D82.4 D83.1 D84.9	



The Berlin Declaration
Jeffrey Modell Centers Summit – July 17 – 20, 2013

- Immunologists from all Jeffrey Modell Diagnostic and Research Centers were brought together by the Jeffrey Modell Foundation for a three day Global Summit in Berlin, Germany. The physician-experts represent the world's leadership and are authorities in the diagnosis, treatment and management of Primary Immunodeficiencies. At the conclusion of the Symposium, the physicians agreed to the following guiding principles:
- Whereas infants born with Severe Combined Immune Deficiency (SCID) as well as related T cell Lymphopenia, suffer from serious, life threatening infections, and will likely not survive their first year of life without curative stem cell transplantation:
- Whereas the condition can be detected by a simple screen using the same Guthrie dried blood spot samples already collected from newborns.
- Whereas the TREC Assay will provide earliest possible identification before irreversible organ damage or death, and will allow children the chance to grow up and lead a normal life:
- Whereas additional laboratory methods are still being developed, but, the current method of screening using the TREC Assay has the specificity and sensitivity to accurately identify affected newborns, with better than 99% accuracy:
- Whereas the U.S. Secretary of Health and Human Services recommended that ALL newborns be screened for SCID and related T cell Lymphopenia, characterizing SCID screening using the TREC Assay as "The National Standard for Newborn Screening Programs":
- Whereas there are established, dedicated, and specialized treatment centers for affected patients to be managed and receive care:
- Whereas the cost of the screen is \$4-5 per infant, and more than 2.5 million babies have already been screened. To date, the incidence of this condition has ranged from 1:35,000 to 1:20,000 of all newborns.
- Resolved by the undersigned, calling for the immediate implementation of TREC's screening in order to identify, treat and cure newborn babies born with SCID and related T cell Lymphopenia:
- Resolved by the undersigned, calling for continuing encouragement and support of physician education and public awareness relating to all 200 Primary Immunodeficiency disorders. This program has generated a 70% increase in identified patients worldwide over the past 18 months, and includes activities in connection with World Primary Immunodeficiency Week (WPIW) that takes place annually throughout the world during the last week in April.

Какво очакваме?

- по - добра информираност на обществото и институциите за откриване на редките болести и лечението им
- по - добра организация на национално ниво
- въвеждане на неонатален скрининг за първични имунодефицити
- по - добро качеството на живот на пациентите с първични имунодефицитни заболявания

социоекономически ефект

КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, УМБАЛ „СВ. ИВАН РИЛСКИ“ СОФИЯ – ЦЕНТЪР ЗА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ОБЛАСТТА НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯТА

Люгмила Матева

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

БОЛНИЧНА ПОМОЩ

- Диагностична и терапевтична дейност
 - КП
- Терапевтични манипулации извън НЗОК
- Електронна база данни

АМБУЛАТОРНО

- Клинични прегледи
 - Регулярни и допълнителни
- Издаване на протоколи за лечение към НЗОК
 - Извършване на прегледи лабораторни и инструментални изследвания според протокола, други – при необходимост
- Скрининг за определяне на активност на болестта

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

- Университетска клиника по гастроентерология
- Трето ниво на компетентност
- Пълен обем диагностична и терапевтична дейност

- Редки болести в областта на гастроентерологията
 - Порфирии
 - Болест на Уилсън
 - Хемохроматоза
 - Болест на Крон
- *Други редки болести, включени или не в списъка на РБ в България*

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

- Диагностично-лечебна дейност
- Ранна диагноза
- Диагноза на трудни случаи
- Ефективно лечение

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

- Диагноза
 - Диференциална диагноза
 - Проследяване
 - Лечение
- Болнична помощ
Амбулаторни прегледи

- Принципи на добра клинична практика
- Препоръки (консенсуси) за диагноза, проследяване и лечение на БДГЕГИЕАЕ и БАИЧД
 - Базиран на препоръките на Европейските/международни консенсусни препоръки
 - Актуализирани в годините 2005..., 2010, 2012, 2013,2014

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

- Колаборация
 - С утвърдени специалисти в областта на редките заболявания у нас и в чужбина
 - С НЗОК, МЗ, пациентски организации и други
- Част от международната мрежа за порфирии
- Експертна дейност

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

ЛЕЧЕНИЕ

- Специфично /биологично
 - Строго мониториране
- Лечение на гастроентерологичното или чернодробно заболяване и усложненията му – неспецифично и симптоматично
- Лечение при бременни и кърмачки

ПРОСЛЕДЯВАНЕ

- Еволюция на заболяването
 - Подобряване, стационариране, прогресиране, усложнения
- Проследяване на ефекта от проведено лечение и безопасността му

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” София

ОБУЧЕНИЕ

- Студенти
- Специализанти
- Специалисти
- Медицински сестри
- Включване на млади лекари и сестри в медицинската дейност при пациентите с редки заболявания

НАУЧНА ДЕЙНОСТ

- Научни публикации
- Учебници и ръководства
- Научна активност в международни и национални научни форуми
- Български и международни проекти
- Успешно защитени дисертации

Достатъчно ли е това за да бъдем наистина експертен център?

Географско разпределение

Figure 2. Global THAOS Sites.



Недостатъчно финансиране

- Диагностично- лечебна дейност, скрининг
 - Междуболнични консултации
 - Генетичен анализ, специфични сурогатни маркери (не са включени в цената на КП)
 - Подготовка на протоколи за лечение (НЗОК)
 - Допълнителни консултации в извънболнична помощ
 - Лечение на здравно неосигурени лица
 - Липса на заплащане (реимбурсиране) на изследвания, специфични диагностични и лечебни манипулации в амбулаторни условия или за еднокдневен престой; на неинвазивни маркери за диагноза и мониториране
 - Важни медикаментозни средства

Недофинансиране

- Научни проекти
- Научни форуми и професионални срещи
- Осигуряване на участие в научни форуми, особено на млади специалисти
- Поддържане на електронна база данни

Мултидисциплинарен екип

- Всеки член на МДЕ - с интерес и опит при съответното заболяване /група заболявания
 - Специализирана сестра
 - Диетолог
 - Рехабилитатор
 - Психолог/социолог
 - Други необходими специалисти
- Съвместно обсъждане и решение на МДЕ с пациента / семейството
 1. диагноза, други органични изяви, контролиране по време на лечение; преди и след хирургия
- ХВЗЧ- Мултидисциплинарен екип (МДЕ)
- Коремна хирургия
 - В структурно взаимодействие между гастроентеролога и хирурга
 - Roush хирургия трябва да се извърши в регионален център с възможности за лечение на roush- свързаните усложнения
 - Стома специалист

Структура на центъра и мултидисциплинарен екип

- Структурно взаимодействие между членовете на МДЕ
- МДЕ да се съобрази с нуждите и удобството на пациента

Структура на центъра и мултидисциплинарен екип

- Координиране на дейността с :
 - ОПЛ
 - Гастроентеролог от доболнична помощ
 - Педиатър и гастроентеролог в периода на преминаване във възрастната група
 - АГ специалист и гастроентеролог (бременност)
 - Други специалисти извън центъра
 - Достъп на пациента до спешна помощ в центъра и интензивни грижи (допълнително оборудване, ако е необходимо)

Структура на центъра

- Центърът трябва да има обозначено място за всички дейности на МДЕ
 - Площ на центъра (X m²?)
- Да притежава необходимите удобства за пациента – тоалетна, стая за тоалет и подготовка (напр. за ендоскопия, стомата при ХВЗЧ)
- Необходимо оборудване за диагностични и лечебни процедури, или структуриран достъп до най-близкия сектор / отделение за това
- Центърът трябва да има достъп до образна диагностика (напр. КТ или МРТ, ехограф или ендоскопия, където е необходимо); детайлно обсъждане със специалист по образна диагностика / ендоскопия с опит при съответното заболяване
- Центърът трябва да лекува възможно по-голям обем пациенти

Структура на центъра

- Центърът трябва да има опит в използването на всички лекарства / лекарствени схеми (напр. anti-TNF терапия при ХВЗЧ)
- Да има достъп до клинични проучвания за съответното заболяване

Подпомагане на пациента

- Обучението и подкрепата на пациентите трябва да е организирано, допълнително към медицинската грижа
- Пациентите трябва да се информират за утвърдените пациентски организации

Процедури

- Практическите алгоритми на центъра трябва да са ясно документирани и да включват:
- Стандартизирани правила за насочване към центъра
- Скрининг , диагноза и начална оценка

Подпомагане на пациента

- Центърът трябва да има програма, за подпомагане на пациентите, която да включва:
 - Подходящи материали за обучение на пациента
 - Поведение при бременност и раждане
- Срещи на МДЕ с пациентите и между тях (напр. пациентски форум, ден/дни за свободен достъп на пациента, ден на среща с лекуваните в центъра пациенти - "въпроси и отговори"

Процедури

- Път, вид и обем на грижите за пациента:
 - ОПЛ, преходен период, лечение, хоспитализация, насочване към друг специалист или друго болнично заведение
 - Терапевтичен алгоритъм
 - Контрол на активността на заболяването
 - Контрол за странични реакции
 - Контрол на придържане към терапията
 - Контрол на необходимите изследванията

МДЕ-развитие и обучение

- МДЕ трябва да се обучава за утвърдените практически алгоритми в центъра
- Последните международни и български препоръки трябва да се включат в практическия алгоритъм на центъра, да се актуализират и внедрят в дейността на МДЕ
- Всички членове на МДЕ трябва да се стимулират за участие в свързаните със съответните редки заболявания научни форуми редовно
 - поне 1 международен и 1 – национален/годишно

Процедури

- Да се провежда редовна самооценка на центъра
 - с оглед подобряване на грижите и структурата
- Да се провежда редовна оценка на центъра от пациентите
 - Да се създаде система на място, която да събира и съответно да отговаря на мнението на пациентите
- Центърът трябва да съхранява пълни и точни електронни досиета на пациентите

Обучение на студенти, специализанти , ОПЛ, гастроентеролози

- Учебни програми
- Свободно избираеми курсове
- Лекции, семинари,
- Докладване на случаи със закъсняла диагноза
- Ръководства, учебници

Експертно становище

- Реимбурсиране на лечението от НЗОК
- Протоколи по електронен път

План за действие-схема(2)

План	<p>Интензифициране на връзката лекар-пациент и колаборацията с пациентските организации</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участие на пациентските организации в подготовка на националната програма • Участие на пациентските организации в националните конференции • Съвместни срещи (лекари + пациенти) в експертните центрове <i>Теми : ранна диагноза и лечение, възможности за лечение, различни проблеми (диета, бременност и т.н)</i> • Срещи/ на експертен център • Подпомагане от лекарите за написване на информационни брошури за пациентите • Лекарска подкрепа за website на пациентските организации • Подкрепа от пациентските организации на научни проекти на млади специалисти
-------------	--

План за действие-“Мрежа” (1)

Заглавие	“Мрежа”
Цел	Създаване на мрежа за по-ранно откриване и лечение на всички нива
Резюме на плана	Създаване на мрежа за ранно лечение чрез мултидисциплинарен подход, включващ специалисти, ОПЛ, пациенти, пациентски организации и регулаторни органи

План за действие-крайна цел(3)

Крайна цел	По-ранно откриване на пациентите; внедряване на лечебните цели и ранно започване на терапия чрез обучение
Контрол	<ul style="list-style-type: none"> • Брой извършени планирани дейности • Брой включени участници • Брой лица, посещаващи website на пациентите • Постоянна взаимовръзка между лекар-пациент ✓ Въпросници ✓ Научна дейност
Отчет	<ul style="list-style-type: none"> • Повишаване броя на пациентите с ранна диагноза и ранно лечение според настоящите стандарти • Повишаване информираността на ОПЛ и насочване на пациентите към центрове • Повишаване броя на пациентите посещаващи мероприятията на пациентските организации • Повишаване броя на пациентите, придържащи се към терапията

План за действие-схема (2)

План	<ol style="list-style-type: none"> 1. Повишаване взаимодействието между експертните центрове <ul style="list-style-type: none"> • Подготовка за национална програма, включваща българските експерти и пациентските организации ✓ Експертен борд • Научни срещи за подобряване на препоръките за диагноза и лечение, и споделяне на опита между централите 2. Улесняване достъпа на пациентите до експертните центрове с цел по-ранна диагноза и лечение <ul style="list-style-type: none"> • Образователни срещи във всеки център поотделно : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Внедряване и актуализиране на лечебните алгоритми ✓ По-ранна терапия ✓ Стриктно мониториране на пациентите, напр. биомаркери (calprotectin при ХВЗЧ, порфирина – при порфирии) • Национални образователни сесии по време на национални научни форуми
-------------	--

Може би формално ще бъдем център?

- Въпреки ентузиазма,
- Трудното ни ежедневие,
- Организационните и финансови затруднения
- Няма да ни позволят да бъдем наистина експертен център по редки заболявания в смисъла, в който бихме искали

План за действие-схема (ХВЗЧ)

План	<ol style="list-style-type: none"> 3. Организиране на ХВЗЧ екип , включващ гастроентеролози , хирурзи, патолози, срещи <ul style="list-style-type: none"> • Срещи на национално ниво на гастроентеролози, хирурзи и патолози • Организация на ХВЗЧ екипи на болнично ниво • Обучение на сестрите на национално и международно (ЕССО) ниво 4. Колаборация с други специалисти –ревматолози и дерматолози <ul style="list-style-type: none"> • Общи научни срещи 5. Повишаване на познанията за ХВЗЧ на ОПЛ <ul style="list-style-type: none"> • ХВЗЧ сесии по време на продължителното медицинско образование • ХВЗЧ информационни брошури за ОПЛ 6. Взаимодействие с НЗОК за ранно започване на биологична терапия <ul style="list-style-type: none"> • Периодични срещи с експертите на НЗОК за: <ul style="list-style-type: none"> ✓ За запознаване с ЕССО и българските препоръки за лечение ✓ Да подобрим познанието на експертите за естеството на заболяването • Покана на експертите на НЗОК в научно-образователни ХВЗЧ събития
-------------	--

СЕСИЯ 4

Персонализиран подход и иновации при редките хематологични болести

Модератори: Проф. Стефан Горанов, проф. Фани Мартинова

- ▶ **Анализ на болничната заболеваемост от мултиплен миелом за 35 годишен период в Централен южнобългарски район**
Честота, клинична характеристика, терапевтично повлияване, преживяемост
С. Горанов, В. Горанова-Маринова

- ▶ **Мениджмънт на спешната помощ за пациенти с вродени коагулопатии – организация, проблеми, бъдеще**
Ф. Мартинова, Е. Шурлиева

- ▶ **Хемофилна артропатия**
Патогенеза, диагностични и терапевтични проблеми
Р. Симеонова

АНАЛИЗ НА БОЛНИЧНАТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТ ОТ МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ ЗА 35 ГОДИШЕН ПЕРИОД В ЦЕНТРАЛЕН ЮЖНОБЪЛГАРСКИ РАЙОН

ЧЕСТОТА, КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ, ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Стефан Горанов,
Веселина Горанова – Маринова



Мултиплен миелом – втората нелечима неоплазия в клиничната хематология



ММ: най-зачестяващата малигна хемопатия

Данни на Европейските и USA регистри :

- ММ зачестява с 1,3 % годишно
- Втори по честота след DLBCL и първа сред негроидната раса
- Тенденция за “застаряване”
- Над 75 г честотата нараства 10-кратно!
- Стандартните и спасяващи химиотерапевтични режими – пълно разочарование с MS от 36-40 мес.



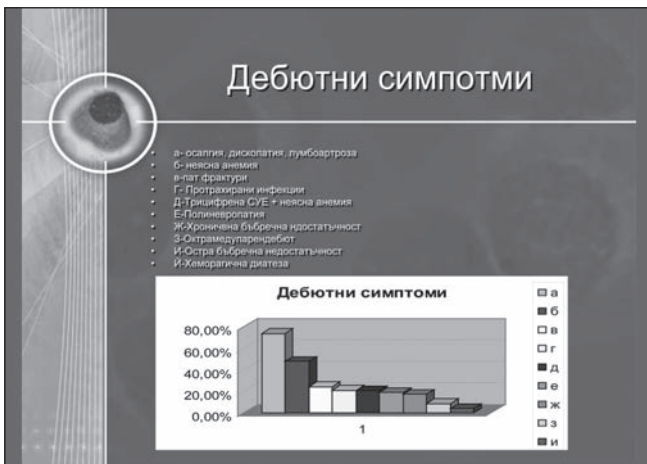
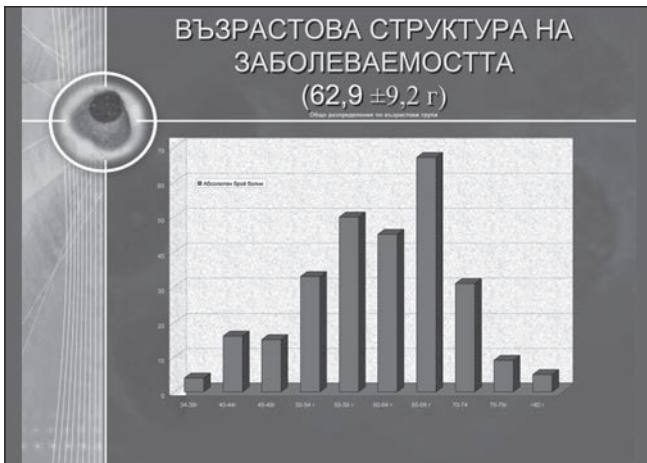
База данни на Клиниката по хематология

Централен южнобългарски район:
Пловдивски, Пазаржишки, Смолянски, Хасковски, Кърджалийски области

- 645 болни с ММ
- 35 години наблюдение
- Диагностицирани, стадирани, лекувани и проследени еднотипно по общоприети съвременни критерии и съответните за даден период схеми
- Сред първите 10 големи едноцентрови серии в европейската литература

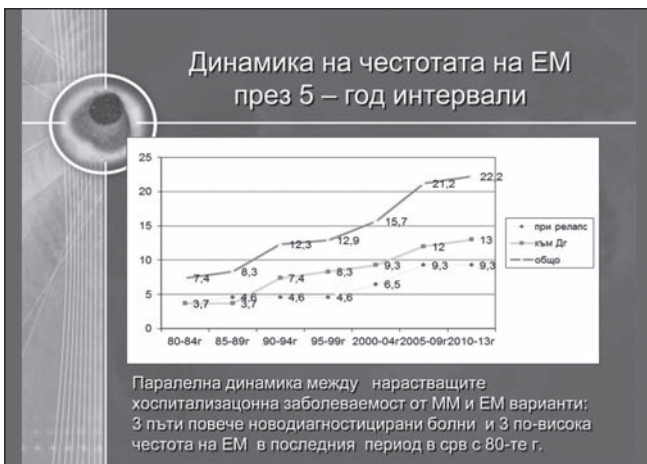
СРЕДНА ВЪЗРАСТ И РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛ

ПЕРИОД	СР ВЪЗРАСТ	М	Ж	М/Ж
1980-1984	60± 1,1	39	27	1,44 : 1,0
1985-1989	61,7 ± 1,2	32	25	1,28 : 1,0
1990-1994	58,6 ± 1,3	34	29	1,17 : 1,0
1995-1999	60,7 ± 1,1	38	31	1,22 : 1,0
2000-2004	60,6 ± 1,1	43	43	1,00 : 1,0
2005-2009	60,9±1,1	82	72	
2010-2014	60,7±1,3	66	59	
ОБЩО				



РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ ПО КЛИНИЧЕН СТАДИЙ (DURIE&SALMON)

ПЕРИОД	I N (%)	II N (%)	III N (%)	ОБЩО N (%)
1980-1984	7 (9.1)	20.8 (25.8)	38.3 (65.2)	66 (10.7)
1985-1989	6 (10.5)	17.9 (26.3)	33.1 (63.1)	57 (10.8)
1990-1994	7 (14.5)	22 (33.3)	40.0 (52.2)	69 (10.7)
1995-1999	7 (9.0)	21 (25.4)	39 (65.7)	67 (10.7)
2000-2004	11 (18.7)	34 (40.2)	62.0 (41.1)	107 (16.3)
2005-2009	16 (6.5)	49 (31.8)	89 (61.7)	154 (23.9)
2010-2014	13 (8.0)	39 (31.2)	73 (60.8)	125 (19.9)



Терапия, терапевтичен отговор и преживяемост 1980-2004г

Исторически схеми :

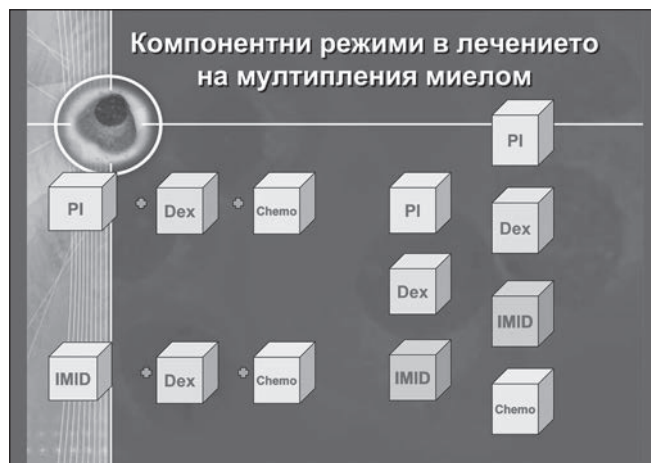
- Alkylating agents + corticosteroids
- VAD / VAD-like regimens
- HD dexamethasone
- ASCT

Отговор и преживяемост:

- MP: OR -40-55; MS 26 m.; 5r OS -18%
- M2: OR -60-70; MS 30 m.; 5r OS - 26%
- VAD: OR -50-55; MS 36 m.; 5r OS -30%
- HD: OR -40-50; MS 36 m.; 5r OS -10%
- ASCT *Melphalan/TBI (Attal): ORR -81% CR-22% MS-52
- ASCT *Melphalan (Powles): ORR -79% CR-52% MS-40
- Double ASCT (Barlogie): ORR -85% CR-40% MS-60

ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР И ПРЕЖИВЯЕМОСТ 1980-2004Г

Декади	Брой болни	OR %	MS в месеци
1980-1989	123	57, 1%	28
1990-1999	134	60, 9 %	35
2000-2004	168	71, 8 %	37
Общо	425	65, 2%	35



Революционен пробив в лечението на ММ след 2005г

Протеазомни инхибитори и имуномодулатори в старите схеми

- Based on Thalidomide: TAD, CTD
- Based on Bortezomib: VCD
- Based on Lenalidomide: RD, Rd
- Combined PI + IMiD: VTD, VRD

ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР И ПРЕЖИВЯЕМОСТ 2004-2014г

ПАЦИЕНТИ	N (%)	MS	(95% CI)
PD	23 (11.5)	18	8.4-27.8
SD	15(7.4)	29	14.9-43.1
MR	14 (6.8)	40	21.2-56.8
PR	79 (39.5)	45	36.9-53.1
VGPR	24 (12.0)	55	46.7-63.2
CR	45 (22.5)	62	42.9-81.1
всички	200(100)	42	34.3-49.7

Нова терапия на ММ с непознати досега резултати

75% - погрешна първоначална диагноза ?

Осалгиният синдром в гръбначния стълб със или без коренчева симптоматика

неоправдано често се свързва с

първични дегенеративни костно-ставни и неврологични заболявания:

лумбална остеопороза, "шипове", дископатия, ишиас.

Новата терапевтична стратегия :

Въведе нови критерии за пълна ремисия

Включи АСКТ като задължителен консолидиращ елемент

Повиши MS, DFS, PFS, OS

MS (Съвърменна терапия + АСКТ) 70-80мес

Цената на закъснялата диагноза (Клиничен стадий и преживяемост)

I KC MS- 52 мес

II KC MS- 37 мес

III KC MS- 27 мес

Цената на новата терапевтична стратегия (икономически аспект)

- Конвенционална терапия (6 курса)
1428 лв
- Съвременно лечение 6 курса (без АСКТ)
64800 лв
- Новите режими струват около
40 пъти повече !

Изводи

- нарастваща хоспитализационна заболеваемост от ММ за региона
- 60% от болните се диагностицират в напреднала фаза на заболяването
- в 70% от случаите първоначалната диагноза е погрешна
- зачестяване на екстремедуларния дебют и релапси в последните 10 г
- двойно увеличена MS след въвеждането на новата терапевтична стратегия
- променени критерии за терапевтичен отговор
- около 40 пъти по-скъпо лечение в последните 10 г
- реални шансове за превръщане на ММ в хронично контролируемо заболяване

Цената на ранната диагноза (медико-социален аспект)

**Да превърнем една
нелечима малигнена
хемопатия
в хронично
контролируемо
заболяване!**

МЕНИДЖМЪНТ НА СПЕШНАТА ПОМОЩ ЗА ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ – ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРОБЛЕМИ, БЪДЕЩЕ

Фани Мартинова,
Евгения Шурлиева

Доболничен и болничен мениджмънт ОРГАНИЗАЦИЯ

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Въведение

- * Пациентите с вродени коагулопатии рутинно се лекуват в домашни условия, под наблюдение от специалисти по клинична хематология в отделения/клиники или специализирани експертни центрове, където се провежда заместваща терапия с концентрати на фактори на съсирване до постигане и поддържане на нормални физиологични нива на факторите
- * Профилактиката и лечението често са недостатъчни да предотвратят спонтанни или потенциални травматични кръвоизливи

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Основни принципи на лечение

- * Комплексност на лечението на спешно болните с вродени коагулопатии
- * Компетентност на персонала, осъществяващ спешната помощ и спешното лечение на тези пациенти
- * Поддържане на консултативен диалог между спешното отделение, експертния център за лечение на хемофилия и пациента и неговото семейство (за всичко)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Въведение

- * При спешни ситуации пациентите с вродени коагулопатии постъпват в спешни приемни отделения, където диагностиката и мениджмънтът на тези състояния са предизвикателство за лекарите, които рядко се срещат с тези пациенти
- * Спешните състояния при вродените коагулопатии се характеризират с епизоди на различни по степен кръвоизливи (спонтанни или след травми) – леки, тежки до животозастрашаващи
- * Клиничната тежест зависи и от степента на дефицита
- * Познването на патофизиологията на тези заболявания и на съвременни хемостазни препарати води до подобряване на мениджмънта на кръвенето и като краен резултат – намаляване на смъртност, заболеваемост и усложнения и подобряване на качеството на живот

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Основни принципи на лечение FactorFirst

- * Лечението на хеморагиите включва на **първо място** заместване на дефицитния фактор с инфузия на интравенозен концентрат, в рамките на 2 часа от началото на симптомите/травмата
- * Ранното лечение може да спре кръвенето преди тъканното увреждане
- * Заместващата терапия не трябва да се забавя – заболеваемостта и смъртността при забавяне се увеличават
- * Специфичните дози, допълнителните лекарства и медицински интервенции зависят от мястото и тежестта на кръвене
- * При започната заместваща терапия с необходимия фактор, може да се започнат диагностични процедури и изследвания

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Високорискови хеморагични състояния с индикации за спешна заместваща терапия

- * Хеморагии на ц.н.с. – травма на глава, гръб, уста, очи
- * Мекотъкани хеморагии с увреждане на дихателните пътища
- * Гастроинтестинално и урогенитално кръвене
- * Руптури на коремни органи или капсулирани хематоми в корема
- * Вътрешно кръвене, поради травма
- * Хеморагии в стави и мускули – остри фрактури, дислокации, навяхване
- * Отворени рани, изискващи хирургично лечение
- * Инвазивни процедури или хирургични операции

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт на пациенти с вродена коагулопатия в спешно отделение (1)

- * **Преди хоспитализация**
 - * Бърз транспорт до спешно отделение
 - * Консултация с лекуващия хематолог и при клинични данни за кръвене да се започне незабавно хемостатична терапия, с приложение на специфичен за пациента заместващ фактор
 - * Да се съберат и систематизират всички анамнестични данни за пациента (и документация)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт на пациенти с вродена коагулопатия в спешно отделение (2)

- * В спешно отделение
 - * „Агресивна“ спешна хемостатична терапия
 - * Незабавно коригиране на коагулопатията (преди получаване на диагностичните резултати, на базата на информация за нивото на фактора и тежестта на коагулопатията)
 - * Ако пациентът има собствен препарат, може да се използва, ако е в срок на годност, добре съхраняван и в подходяща опаковка

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Вид хеморагия	Хемофилия А		Хемофилия В	
	Нужно ниво	Дни	Нужно ниво	Дни
Стави	10-20%	1-2	10-20%	1-2
Мускули (без илеорсоас)	10-20%	2-3	10-20%	2-3
Илеорсоас – начално	20%-40%	1-2	15%-30%	1-2
поддържащо	10%-20%	3-5	10%-20%	3-5
Ц.н.с./глава- начално	50%-80%	1-3	50%-80%	1-3
поддържащо	30%-50%	4-7	30%-50%	4-7
8-14 до 21	20%-40%	8-14 до 21	20%-40%	8-14 до 21
Шия, гърло- начално	30%-50%	1-3	30%-50%	1-3
Уста - поддържащо	10%-20%	4-7	10%-20%	4-7
ГИТ начално	30%-50%	1-3	30%-50%	1-3
поддържащо	10%-20%	4-7	10%-20%	4-7
УГТ	20%-40%	3-5	15%-30%	3-5
Дълбоки разкъсвания	20%-40%	5-7	20%-40%	5-7

Мениджмънт на пациенти с вродена коагулопатия в спешно отделение (3)

- * В спешно отделение
 - * Спешното отделение трябва да е в готовност за осигуряване на заместващи продукти, които да са в наличност в рамките на 1 час от постъпването на пациента
 - * Дежурният лекар трябва да заяви необходимия фактор от аптеката или от кръвна банка, от където да се достави в спешното отделение
 - * Ако заместващи концентрати не са налични в болницата, необходимо е адекватно заместване с плазмени компоненти (от кръвна банка)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Спешна лабораторна диагностика при хоспитализация

- * Основни хематологични показатели: Hb/Htc...
- * Коагулограма: PT/INR; aPTT; PLT;фибриноген
- * Фактор VIII
- * Фактор VIII инхибитори (да се замрази серум)
- * Фактор IX
- * Имунехематологична диагностика (ABO, Резус стандарт, кръс мац)
- * Образна диагностика: Rø, КТ, ЯМР, ангиография

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт на остра тежка хеморагия при хемофилия А и В (1)

- * Осигуряване на адекватна кардиопулмонална ресусцитация
- * Осигуряване на бърз венозен достъп
- * Консултация с хематолог
- * Инфузиране на FVIII (хемофилия А) или FIX (хемофилия В) в дози за бързо достигане на физиологични нива
 - * FVIII 50 IU/kg т.т.
 - * FIX 100-120 IU/kg т.т. или
 - * PCC 70-80 IU/kg т.т.

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт при хирургични интервенции на болни с коагулопатия (1)

- * Хирургичните пациенти с вродена коагулопатия се лекуват най-добре в експертен център за лечение на тези заболявания или в клиники и отделения с професионален опит за лечение на тези пациенти
- * Необходима е консултация с хематолог за
 - * корекция на коагулационния дефект чрез адекватна заместваща терапия и
 - * за документиране на индивидуалния отговор на пациента на заместващата терапия преди операцията
- * При неадекватен отговор е необходимо изследване за наличие на инхибитори

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт на остра тежка хеморагия при хемофилия А и В (2)

- * Консултация със съответен специалист във връзка с кръвенето в съответната анатомична област
- * Мониторирене на нивата на FVIII и FIX
- * Провеждане на индивидуализирана терапия, според вида и тежестта на хеморагията
- * Продължаване на заместващата терапия според плазмените нива на FVIII и FIX до спиране на кръвенето
- * Дозите се намаляват при редуциране на риска от по-нататъшно кръвене
- * Изследване на пациента по време и след хоспитализацията и осигуряване на съответни дългосрочни грижи

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънт при хирургични интервенции на болни с коагулопатия (2)

- * Хирургичната интервенция или инвазивната процедура могат да започнат, когато непосредствено преди това нивото на фактора е достигнало подходящото ниво за хемостаза
- * Трябва да бъдат допълнително и добре планирани (в началото на седмицата, в началото на деня) с цел оптимална лабораторна диагностика и взаимодействие с кръвна банка (за снабдяване с кръвни съставки и биопрепарати)и консултации с анестезиолог, кардиолог и др. специалисти
- * Нивото на съсирващите фактори зависи от вида и обема на хирургичната интервенция. Това ниво трябва да се поддържа 5 - 7 дни или до заздравяване на раната след малка хирургична интервенция и 10 - 14 дни след голяма операция
- * При някои ортопедични процедури нивото на фактора трябва да се поддържа до необходимите нива за по-дълъг период от време (и за рехабилитация)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Препоръчителни плазмени нива на FVIII и FIX и продължителност на терапията при хирургични интервенции

Вид хеморагия	Хемофилия А		Хемофилия В	
	Нужно ниво	Дни	Нужно ниво	Дни
Хирургични операции				
Предоперативно	60%–80%		50%–70%	
Постоперативно	30%–40%	1–3	30%–40%	1–3
	20%–30%	4–6	20%–30%	4–6
	10%–20%	7–14	10%–20%	7–14

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Отделение по трансфузионна хематология „Пирогов“ – специалисти от интердисциплинарния екип

- * Професор по „Хематология и преливане на кръв“
- * Доцент по „Хематология и преливане на кръв“
- * Лекар с специалност „Трансфузионна хематология“ – 2
- * Асистенти, специалисти по специалността „Трансфузионна хематология“ – 2
- * Лекар с специалност „Клинична имунология“ – 2
- * Лекар с специалност „Медицинска генетика“ -1
- * Старши мед. лаборант – бакалавър по „Здравни грижи“ и магистър по „Психология“

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Оценка на адекватността на хемостазата за хирургични процедури

Класификация	Критерии
внимателно	Интра- и пост-оперативна кръвозагуба до 10% • Без допълнителни (непланирани) дози FVIII/FIX/байпас агенти • Нуждите от трансфузирани кръвни компоненти са както при нехемофилици
добър	Интра- и пост-оперативна кръвозагуба слабо повишена (10-25%), но без клинична значимост, поради намесата на хирург/анестезиолог • Без допълнителни (непланирани) дози FVIII/FIX/байпас агенти • Нуждите от трансфузирани кръвни компоненти са както при нехемофилици
внимателно	Интра- и пост-оперативна кръвозагуба е повишена над очакваната (25-50%), необходимо е допълнително лечение • Необходими са допълнителни дози FVIII/FIX/байпас агенти • Повишени са нуждите от трансфузирани кръвни компоненти (до 2 пъти)
влош	Значима интра- и пост-оперативна кръвозагуба над очакваната (> 50%), която не може да се обясни с хирургични/медицински причини, а с хемофилията • Неочаквана хипотензия и неочаквано приемане в ОАРИЛ поради кръвене • Значително повишени количества трансфузирани кръвни компоненти (> 2 пъти)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№1.1)

Н. К. Х., 29 г., Високотитърна инхибиторна хемофилия А, хепатит С
Постъпва за I път в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ (03.04.2013) в протившокова зала в тежко общо състояние с приемна диагноза Haemoperitoneum. Obs. Ruptura lienis

- * Лабораторни данни: (HGB 104-83 g/L, HCT 0.25-0.24 L/L, RBC 3.2-2.8 T/L, WBC 42.8-32g/L, PLT 411-229G/L, aPTT 58.1 sec.)
- * КАТ данни - ретроперитонеален хематом - от диафрагмата до малък таз; почти изцяло имбибирана ретроперитонеална мастна тъкан; хемоторакс вляво (≈ 500 мл кървава течност при пункция)
- * Оперативна лапароскопия –
 - * наличие на 600-700 мл ясна кръв в корема, кървене от слезката
 - * извършена спленектомия
- * Заместваща терапия (≈ 14 дни):
 - * Периоперативно :
 - * NovoSeven - 152 фл. X 2 mg
 - * Immunate – 36 фл. x 500 UI (при титър на инхибитора 0.006 BE и липса на кървене)
 - * Еритроцитен концентрат (1695 мл)
 - * ПЗП (980 мл)
 - * Изписан с подобро общо състояние, възстановен пасаж, афебрилен, захранен, раздвижен

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

УМБАЛСМ „Н. И. ПИРОГОВ“

ОРГАНИЗАЦИЯ НА ПРИЕМ, ЛЕЧЕНИЕ, КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Клиничен случай (№1.2.)

Н. К. Х., 29 г., Високотитърна инхибиторна хемофилия А, хепатит С
Постъпва за II път в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ с приемна диагноза Haematoma parietis abdominis (0.15 ч. на 08.10.2014) с болков и анемичен синдром

- * Образна диагностика:
 - КТ на корем и малък таз – ретроперитонеален хематом вдясно, асцит, плеврален излив в дясна белодробна основа
- * Лабораторни данни:
 - * анемия (Hb 74g/L, HCT 0.19 L/L, RBC 2.27 T/L);
 - * левкоцитоза WBC 36.1 G/L; PLT 437 G/L;
 - * FVIII 0%,
 - * удължено aPTT 82.1 сек.
- * Оперативна интервенция:
 - * лапаротомия – масивен ретроперитонеален хематом в десния латерален канал, избутващ мезоколона, около 400 мл просмукана лизирана кръв
 - * евакуирани са стари организирани хематоми и лизирана кръв, лаваж на коремната кухина, поставени 4 дрена
- * Консултация с трансфузионен хематолог – в момента на приемането в СПКО
- * Заместваща терапия (≈ 20 дни):
 - * NovoSeven - 129 фл. X 2 mg
 - * FEIBA - 16 фл. x 500 UI
 - * Immunate - 40 фл. x 500 UI (при титър на инхибитора 0.006 BE и липса на кървене)
 - * Еритроцитен концентрат – 1462 мл
 - * Изписан с подобро общо състояние, възстановен пасаж, афебрилен, захранен, раздвижен

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив



Клиничен случай (№2.1)

М.Г.Я., 43 г., Високотитърна инхибиторна хемофилия А (над 200 BE/ml), хепатит С
Постъпва за I път в УМБАЛСМ „Н.И.Пирогов“ с масивна хематурия (м. февруари 2014) и неуспешно овладяване на кървенето в съответните районни МБАЛ (Advate 2000 UI, FEIBA 1500 UI)

- * От диагностичните процедури (уретрография с евакуация на коагулуми, цистоскопия) - данни за съдова аномалия в пениса, която не може да бъде третирана, поради труден достъп, неясен резултат от манипулацията и тежестта на основното заболяване
- * Проведени са 17 консултации (за 17 дни болничен престой) с лекари от отделението по трансфузионна хематология във връзка със заместващата терапия
- * Проведена заместваща терапия с байпас продукти и кръвни съставки:
 - * NovoSeven (6 фл. x 2 mg) и
 - * FEIBA (264 фл. x 500 UI)
 - * Еритроцитен концентрат (1 E – 313 мл) (O, Rh+)
- * Dcynon, Vit. K
- (от постъпването на пациента до спиране на кървенето, провеждане на диагностичните процедури и изписването на болния при липса на кървене)

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№2.2)

М.Г.Я., 43 г., с вискоцитерна инхибиторна хемофилия А (над 200 BE/ml), хепатит С. Постъпва за I път в УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов", на 25.09.2014 г. в протившокова зала в 14.45 ч., в хеморагичен шок след торакоабдоминална травма (с давност 2 седмици)

- Транспортиран е от МБАЛ – Русе (с престой 2 дни), където е проведена заместваща терапия с кръвни съставки (еритроцитен концентрат 3 Е, ПЗП 2 Е, NovoSeven 20 mg)
- Лабораторна диагностика: тежък анемичен синдром, тромбоцитопения, левкоцитоза (HGB 0.42 g/L, HCT 0.11 L/L, RBC 1.51 T/L, WBC 15.3 G/L, PLT 108 G/L)
- Консултация с трансфузионен хематолог – в протившокова зала в 15.00 ч.
- Оперативна интервенция по витални индикации (17.00 – 21.00 ч.):
 - Находка: хемоперитонеум над 2 литра, масивен ретроперитонеален хематом, от диафрагмата до тазовото дъно и пикочния мехур, лезия на слезката и на опашката на панкреаса
 - Извършена евакуация на хеморагичното съдържимо и санация на коремната кухина; спленектомия; резекция на опашката на панкреаса; поставени 8 абдоминални дрена

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№4)

Е.И.К., 20 год. Obs. Дефицит на FXIII. Постъпва за I път в УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" с диагноза Haematuria profusa, с безболкова макроскопска хематурия, придружена с оформяне на съсиреци

- Лабораторни данни преди изписването:
 - Hb 116g/L; HCT 0.37 L/L; RBC 4.16 T/L;
 - WBC 10.1 G/L;
 - PLT 350 G/L;
 - aPTT 1.44 f; Fibrinogen 5.22 g/l; D-dimmer 1.114 µg/ml;
 - FXIII 105% (Labor Limbach, Heidelberg) - контролно изследване 1 месец след изписването
- Заместваща терапия (= 14 дни):
 - NovoSeven - 12 фл. x 2 mg (по 3 фл. x 2 mg на 2 часа)
 - ПЗП - 21 Е (4170 мл) (4-5 Е за 24 ч. = 1 л дневно)
- Темограма:
 - Повишена здравина на съсирека, предимно поради високото ниво на фибриноген. Не се наблюдават промени, свързани с нарушения в коагулационните фактори
- Изписана с подобро общо състояние, без хематурия и овладяни микционно- дизурични оплаквания

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№2.2)

- Заместваща терапия (начало 15.30 ч. на 25.09.2014) (= 19 часа):
- Предоперативно:
 - ПЗП 2Е (490 мл);
 - NovoSeven 3 фл. X 2 mg;
 - Еритроцитен концентрат 2Е (646 мл)
- Периоперативно в КИЛ:
 - Еритроцитен концентрат (2051 мл);
 - ПЗП 2Е (980 мл);
 - NovoSeven 23 фл. X 2 mg (средна единична доза 107 µg/kg т.т.)

На фона на рефрактерна хипотензия и ирреверзибилен протрахиран хеморагичен шок – exitus letalis в 9.50 ч. на 26.09.2014 г.

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Проблеми при мениджмънта на пациенти с вродени коагулопатии

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№3)

Б.З.К. 31г. Афибриногемия. Постъпва за I път в УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" с диагноза Fractura patellae sinistra

Диагнозата афибриногемия е установена на 4-годишна възраст на пациента
 Операция: Открито наместена фрактура, фиксирана със серкляж и рестрикционна сутура. Послоен шев. Стерилна превръзка. Гилсова шина

	Операция											изписан	СВАЛ ЛДХЗ	Свалени конци	
	0	1,03	1,5	1,1	3,0	3,1	2,3	1,8	1,7	1,6	1,6				
Фибриноген g/l	0	1,03	1,5	1,1	3,0	3,1	2,3	1,8	1,7	1,6	1,6	0	0		
Ден	I	I	II	III	III	IV	V	VI	VII	VIII	XII	XVII			
Haemocompletan P/g	5		-	10	3		3	3	3	5	5	5			
	пре- и интраоперативно														

Гладък следоперативен период, спокойна рана, суха превръзка. Свалени конци на 17-ия ден (13-ти следоперативен ден) при ниво на фибриноген 0 g/l, след приложение на 5 g Haemocompletan - без кървене

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Отношение на пациента към собственото си здраве (клиничен случай 1)

- Как пациентът следи и пази своето здраве?
- Съзнаване на тежестта на заболяването и на последиците при травма
- Какво поведение има пациентът в болнично заведение, собствено мнение за избора на препарат?
- Знае ли цената на препарата NovoSeven?
- Донесени при приема собствени флакони NovoSeven, съхранявани в найлонова торба, с различен срок на годност, някои с изтекъл срок, някои мухлясали и черни
- Кой изписва препарата за домашно лечение?
- Кой следи за съхранението му?
- Кой следи за приложението му?

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Клиничен случай (№4)

Е.И.К., 20 год. Obs. Дефицит на FXIII. Постъпва за I път в УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" с диагноза Haematuria profusa, с безболкова макроскопска хематурия, придружена с оформяне на съсиреци

- Образна диагностика:
 - КТ на корем и малък таз – десен бъбрек – уголемен, с атипична съдова мрежа, AV малформации, излъчена с кръв пиело-каликсна сма, уретер и пикочен мехур
 - Лабораторни данни:
 - анемия (Hb 97L-83-116g/L, HCT 0.29-0.23-0.37 L/L, RBC 3.25-2.82-4.16 T/L);
 - левкоцитоза WBC 11,7-14-10.1 G/L;
 - PLT 124-161-350 G/L;
 - FXIII - 105% (Labor Limbach, Heidelberg)
 - ATIII – 80,3 ↓
 - Protein C и S – в норма
 - Коагулограма – в норма
 - Темограма – данни за активирана фибринолиза във FIBTEM/ML 16%, което може да се дължи на дефицит на FXIII
- Оперативна интервенция:
 - трансуретрално почистване на пикочния мехур - обилно количество съсиреци в лумена, които са евакуирани, мехурът е промит
 - Интервенционална бъбречна ангиопластика – десностранна реновазография – визуализирани са множество малформации в средна1/3. Проведена е успешна Койл емболизация

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Отношение на пациента към собственото си здраве (клиничен случай 2)

- Вредни навици и неспазване на определени норми на живот и поведение, които се изискват от пациентите с вродена коагулопатия и особено от тези с тежка инхибиторна хемофилия, със скъпо струващо лечение при усложнения
- Немърливост към собственото здраве
- Неосъзнаване на тежестта на заболяването и на последиците при травма
- Познания за усложненията от заболяването и особено при травма?
- Познания за приложението и действието на препарата?
- Обучение за самостоятелно приложение на препарата при спешност
- Познания за възможните комуникации с експертен център или лекуващ хематолог при спешност

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Диагностични проблеми (Клинични случаи 4 и 5)

- * Ограничени възможности на хемостазните лаборатории към университетските болници/експертните центрове за изследване на всички фактори на кръвосъсирване (за откриване на редки дефицити – FXIII, VII, X и др.), както и за изследване на инхибитори
- * Липса на апарати за тромбеластометрия в тези лаборатории за оценка на системата на кръвосъсирване и за оценка на отговора и мониторирането на терапията с байпас продукти при пациенти с инхибиторна хемофилия

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Мениджмънтът на спешните състояния на пациенти с вродени коагулопатии е усъвършенстван значително през последните три десетилетия
В резултат на съвременното лечение на пациентите с вродени коагулопатии е редуцирана смъртността, подобро е качеството на живот и е удължена продължителността на живота

- * Чрез ранното разпознаване и диагностициране, комбинирано с навременна, адекватна и ефективна заместваща терапия с високи дози концентрати на коагулационните фактори вродените коагулопатии се превърнаха в едни от най-скъпите болести за лечение
- * Заместващата терапия, която заема повече от 90% от стойността на цялостните грижи за пациентите с коагулопатии, трябва да бъде рационална и основана на съвременните доказателства и на европейските и международни консенсусни документи
- * Създаването и активността на комплексни експертни центрове и на експертни центрове за лечение на вродени коагулопатии е единствено вярната посока за ефективен мениджмънт на тези редки, но тежки болестни състояния

Организация на мениджмънта на спешни пациенти с вродени коагулопатии - бъдеще

- * Регистър на всички пациентите с вродени коагулопатии – деца и възрастни
- * Включване в националната програма по редки болести и на пациентите с вродени коагулопатии
- * Създаване на комплексни експертни центрове за пациенти с вродени коагулопатии към университетските болници в страната
- * Създаване на експертни центрове с точно определени дейности, насочени към пациентите с вродени коагулопатии – за спешно лечение, за психиатрична помощ, за рехабилитация, за обучение и т.н.

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив



6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Организация на мениджмънта на спешни пациенти с вродени коагулопатии - бъдеще

- * Създаване на мрежа и активна комуникация между отделните експертни центрове
- * Осъществяване на активна комуникация и обратна връзка на експертните центрове с Българската асоциация по хемофилия, с Института по редки болести с Информационния център по редки болести и лекарства сираци, с неправителствени пациентски организации
- * Определяне на референтна и хемостазни лаборатории към експертните центрове за адекватна и съвременна диагностика на вродените коагулопатии – чрез организиране на външен контрол на качеството и на специфично обучение на персонала

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

Литература

1. Addressing the needs of members with haemophilia in medical managed care: Issues and implications for health plans. Haemophilia in Medical managed care, 2013, 1 – 23.
2. General care and management of haemophilia. Guidelines for the management of haemophilia. World Federation of Haemophilia, 2012, 7 – 20.
3. Hoots, W.K. Emergency care issue in hemophilia. Treatment of hemophilia, WFH, 2007, 43, 1- 10.
4. Management of severe perioperative bleeding. . Guidelines from the European Society of Anaesthesiology . Eur. J. Anaesthesiology, 2013, 30, 270 – 382.
5. Sahu, S., I. Lata, S.Singh, M.Kumar. Revisiting haemophilia management in acute medicine. J.Emerg.Trauma Shock, 4, 2011, 2, 292 – 298.
6. Simpson, M.L., D.D.Thompson. Management of haemophilia emergencies.Haemophilia emergencies,12, 2011, 3, 224- 232.
7. Singleton, T., Kruse-Jarres, R., and Leissing, C. Emergency department care for patients with hemophilia and Von willebrand disease The Journal of Emergency Medicine, 39, 2010, 2, 158–165.

Организация на мениджмънта на спешни пациенти с вродени коагулопатии - бъдеще

- * Създаване на алгоритми на поведение за всяка отделна форма на вродена коагулопатия, съвместно с :
 - * Националните консултантни и Национални специализирани експертни лекарски бордове към БЛС (по посочените специалности)
 - * Национален консултативен съвет за редки болести
 - * Българско медицинско сдружение по хематология
 - * Българска асоциация по трансфузионна медицина
 - * Българско дружество по клинична лаборатория
 - * Българско дружество по анестезиология
 - * Българско дружество по спешна медицина

6-та национална конференция по редки болести 11-12.09.2015 Пловдив

ХЕМОФИЛНА АРТРОПАТИЯ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Рагостина Симеонова

Въведение

- Хемофилията е X- свързано рецесивно заболяване, което има честота както следва – за тип А, дефицит на фактор VIII 1:10 000, а за фактор IX съответно 1:30 000 живородени момчета. Засяга всички етнически групи и географски райони без особена предрекция. Кървенето като фенотип варира, но е предсказуемо и развитието на хемофилианата артропатия се явява най-тежкото усложнение с най-голям ефект за инвалидизацията на пациентите.
- Клиничните и субклинични хемартрози водят до развитие на синовит и последващ деструктивен артрит, което е едно от най-скъпоструващите усложнения на заболяването. Профилактиката с концентрати на факторите води до по-редки епизоди на кървене, но въпреки това продължава развитието на дегенеративния процес което налага прилагането на оперативни методи за корекция на синовията. Друг не по малко важен момент е развитието на инхибитори на факторите, което като честота за фактор VIII е до 25%, а за фактор IX до 6% и докато справянето с първите е успешно в 75% от случаите, то за вторите е много трудно и докато се опитваме на ги ерадикираме се налага да се използват по слабо ефективни продукти, които не спират добре кървенето в ставите и артропатията се развива.
- Ранната диагностика и оптималната стратегия в такива случаи се оказва решаваща за стопирането на този процес и навременна намеса с подходящите средства.

Клиника и патогенеза на хемофилната артропатия

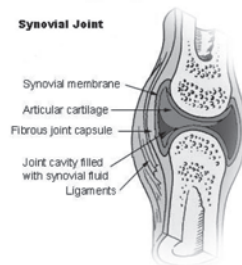
- Средната възраст на изява на първото кървене в ставите е документирано за периода 17 месеца до 2,2 години.
- Почти една четвърт от пациентите с по-тежко протичащо заболяване имат поне една засегната става в рамките на 6 месечен период или около 20 кръвоизлива на става за целия си живот.
- В сравнение с лечението при нужда, профилактичната терапия води до по-добър изход за артропатията при едни и същи разходи. (Fischer et al, 2002). Така се оказва се един от най-важните въпроси се явява този кога да се започне профилактиката за да не се развие хемофилната артропатия. По-евтино е да се започне профилактиката в по-ранна възраст, защото дозите ще бъдат по-малки, а в резултата на терапията и честотата на хемартрозите ще е по-малка и развитието на артропатията ще се отложи във времето значително.

Хронична болка и качество на живот

- Борбата с болката и ограничения обем на движение в ставите и сериозно предизвикателство за специалистите. Използването на нестероидни противовъзпалителни средства има известен ефект, но са отчетени сериозни сърдечно съдови странични ефекти затова употребата им е ограничена.
- Други средства за борба с болката са подводната гимнастика, масаж, акупунктура, топлина, релаксация, хипноза, биофидбък и др са документирани като ефективни, но са прилагани за съжаление в много малък процент от пациентите под 10%. Това състояние определено се отразява зле на качеството на живот на пациентите и наскоро проведени изследвания доказват че оценките дадени от пациентите по скалата за здраве-свързаното качество на живот (health-related quality of life (HRQOL)) са по-лоши от тези които са дали пациентите с диабет, ревматоиден артрит и хронична ниска кръстна болка.
- В някои проучвания се отбелязва наличието на намалена костна плътност, която достига до 70% от пациентите. За това могат да се изтъкнат много причини – ниски нива на вит. Д, нисък боди мас индекс, ниска физическа активност, ограничен обем на движение в ставите, HIV, HCV, наличие на инхибитори, възраст, ниско ниво на остеокалцин и други. Ранното начало на профилактиката (под 3 год. възраст) се оказва достатъчна за да се нормализира костната плътност.

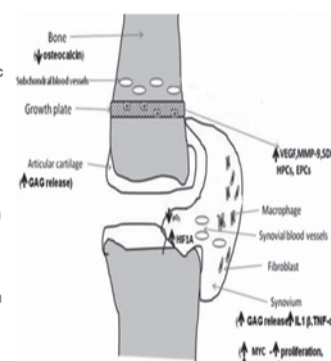
Патогенеза на хемартрозата

- Хемартрозите засягат по-големите синовиялни стави, като ролята на синовията е да продуцира синовиялна течност, необходима за смазването и трофиката на ставния хрущял.
- Синовиялната обвивка има два споя – външен съставен от фиброзна, мастна тъкан и капилляри, от които се предполага че идва кървенето, а вътрешния слой се състои от един слой клетки които продуцират основно синовиялната течност.
- Ставния хрущял е аваскуларен, а хондроцитите не могат да се обновяват. От своя страна колагена е основна съставна част на хрущялния матрикс и той захваща протеогликаните, на които се дължи интегритета на тъкмата.
- При травмиране или излив на кръв се получава увеличение на нивото на протеогликаните, което води до увреждане на ставния хрущял.

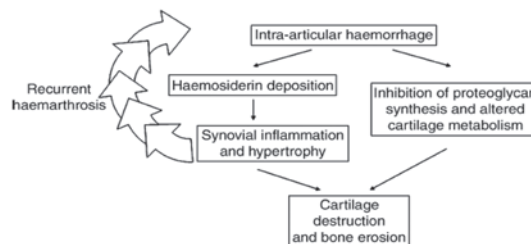


Патогенеза на хемартрозата

- При излив на кръв в ставата основно макрофагите, които са разположени във външния слой на синовиялната мембрана са заети с отстраняването на отпадните продукти от разпада на кръвните елементи, но едновременно с това се провокира пролиферацията на синовиялните клетки, както и освобождаването от тях на хидролитични ензими.
- Те както и високото ниво на простагландините поддържат дълго време възпалителния процес, а желзото което се освобождава от хемоглобина изглежда е тригер за пролиферация на синовиялните клетки и освобождаване на проинфламаторни цитокини (IL 6, IL1b, TNFa), повишава се активността на MMP2 гена и се понижават тези на p53, което води до потискане на апоптозата на синовиялните клетки и повишена пролиферация
- Едновременно с това се наблюдава повишено освобождаване на ангиогенни медиатори- VEGF, SDF-1, MMP-9 и про-ангиогенни клетъчни линии



Патогенеза на хемартрозата



Патогенеза на хемартрозата



Fig 3. Arthroscopic view of the inflamed synovium in a patient with haemophilia. Note that the villi are large and haemosiderin-laden. Reproduced with permission from Lippincott Williams & Wilkins (Dunn et al. 2004).



Възможности за ранна диагностика и лечение на хемофилната артропатия

- Една от главните цели на профилактиката е да се осигури надеждна система за ранно откриване на промените в синовията и хрущала, така че да се вземат навременни мерки за спиране на дегенеративния процес.
- Диагностични методи**
- ЯМР** – достатъчно информативен както за промените в хрущала така и в синовията, но е скъпо струващо изследване, което у нас се нуждае от специално разрешение от касата за моменнта, както и седация на по-малките деца (под 6 год.). Представяме за информация една скала за оценка на състоянието на ставата чрез няколко критерия при това изследване, като авторите са модифицирали малко и мащабирали по-стара такава скала от 2005 год.

ЯМР - диагностика

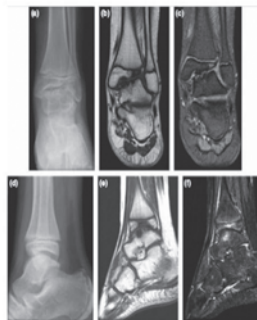
Table 1. Compatible Additive MRI scale.

Joint characteristic	Points*
Synovial hypertrophy	
Small	1
Moderate	2
Large	3
Haemorrhoideris	
Changes of subchondral bone or joint margins	
Any surface erosion	1
Any surface erosion in at least 2 bones	1
Half or more of the articular surface eroded in at least 1 bone	1
Half or more of the articular surface eroded in at least 2 bones	1
At least 1 subchondral cyst	1
More than 1 subchondral cyst	1
Subchondral cysts in at least 2 bones	1
Multiple subchondral cysts in each of at least 2 bones	1
Cartilage loss	
Any loss of joint cartilage height	1
Any loss of joint cartilage height in at least 2 bones	1
Any loss of joint cartilage height involving more than one-third of the joint surface in at least 1 bone	1
Any loss of joint cartilage height involving more than one-third of the joint surface in at least 2 bones	1
Full-thickness loss of joint cartilage in at least some areas in at least 1 bone	1
Full-thickness loss of joint cartilage in at least some areas in at least 2 bones	1
Full-thickness loss of joint cartilage involves at least one-third of the joint surface in at least 1 bone	1
Full-thickness loss of joint cartilage involves at least one-third of the joint surface in at least 2 bones	1

*Maximum value: 20 points.
Adapted from Landis *et al.* Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005;11:109-115. Reprinted with permission.

2. Рентгенова диагностика и стадиране – скали на The Pettersson and Arnold-Hilgartner

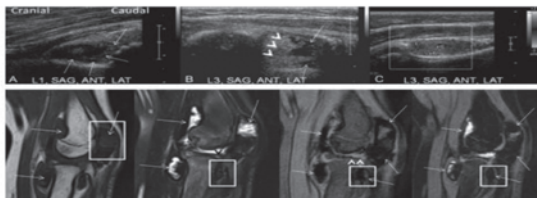
- Обикновената рентгенография остава основен стандартен метод за диагностика на артропатията в много от случаите. Първите скали за оценка на състоянието на ставите чрез този метод са въведени през 70-те год на миналия век и с името на двама автори - Arnold-Hilgartner и се използва и досега широко в САЩ, докато скалата на Pettersson включва и рентгенологични данни и е приета от световната федерация по хемофилия (WFH).
- Чрез нея се определя радиографски разрушаването на ставата по адитивна скала с точки от 0-2, като се включват осем различни места, но некотъжните промени остават неоткрити, а те предшестват засягането на костите.



3. Доплерова ултрасонография

Достъпен и доста надежден метод за ранно откриване на промените в синовията и хрущяла.

Използва се **Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultra-Sound (HEAD-US)** система за оценка. Чрез тази методика се установява не само рано кръвоизлизите в ставата, но и добре се отдиференцира вътре от извънставно кръвене. Добре се разграничава ставен излив от синовит. Това е една лесна за употреба методика, която би трябвало значително да намали разходите както за образни изследвания така и за медикаменти, ако се прилага рутинно на ключови стави от специалистите, които проследяват пациента.



4. Серологични изследвания

- Проследяване на нивата в серума на ангиогенните медиатори - VEGF, MMP-9, SDF-1, HPCs и EPCs, като е установено че нивата на VEGFA се повишават до 10 пъти през фазата на активен синовит, докато вече при развите артропатия те са нормални. Същото важи и за проангиогенните клетъчни линии - HPCs и EPCs.
- В урината се открива C-terminal telopeptide, който е маркер за деградация на хрущала и костта, както и серумен олигомерен хрущялен матриксен протеин (cartilage oligomeric matrix protein) и серумен chondroitin sulphate, като нивата им корелират с рентгенографските изменения на хемофилната артропатия
- VEGF: vascular endothelial growth factor;
- MMP-9: matrix metalloproteinase 9;
- SDF-1: stromal-derived factor 1;
- VEGFR1: vascular endothelial growthfactor receptor 1;
- VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2;
- HPCs: haematopoietic progenitor cells;
- EPCs: endothelial progenitor cells;

Системи за оценка на статуса на ставата

- Световната Федерация по Хемофилия (WFH) предлага система, която включва няколко критерия – болка, кървене, обективно състояние и рентгенографско изследване, като тя е една от най-широко използваните инструменти за оценка и все пак има своите недостатъци. WFH приема скала за функционална оценка, която да описва обективното състояние - Physical Examination (PE) score, която включва обема на движение на ставата, деформацията, оток, крепитации и нестабилност, които се отчитат съответно за таргетни стави – глезен, коляно, лакет. Слабите места на тази скала са че липсва определена за нея валидност, надеждност и сензитивност по отношение на настъпилите промени в ставата. Тази скала се оказва и неадекватна при деца и при леките степени на артропатията, като по този начин се компроментира профилактиката с фактори. В тази скала не се оценява и походката, която може да бъде един много показателен критерий за състоянието на ставите на долен крайник.

Системи за оценка на статуса на ставата

- Скала за здравето на ставите при хемофилия (**Haemophilia Joint Health Score (HJHS)**), като при сравняването и се оказва че тя е по-чувствителна ако се отнася за по-млади пациенти от 4-18 год. и дава по-добра представа за функционалното състояние на ставата. Ето защо авторите на другата скала – Hemophilia Joint Health Score (HJHS), предлагат някои промени с цел да отговорят на недостатъците на предишната.
- Тя съдържа 11 точки и се използва за оценка на състоянието на ставите при деца във възрастта 4-18 год. (Supplementary Appendix A, available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)).
- Стойността на оценката е от 0-148 и се прави на 6 засегнати стави. Нормална оценка е от 0-6 точки, а най-тежкото състояние съответства на 148. Използвана е и класификацията на международната здравна организация за Здравото, функционирането и увредата (ICF) и прилаганата скала има за цел да изиграе ролята на клиничен инструмент за структурата и функцията на ставата

Haemophilia Joint Health Score 2-1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Flexion Loss	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Extension Loss	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Joint Pain	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Strength	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Joint Total	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

Sum of Joint Totals: NE = Non-Evaluable

Global Gait Score: NE included in Gait items

HJHS Total Score:

Swelling (Using The Daniels & Worthingham's scale)
 0 = No swelling
 1 = Mild
 2 = Moderate
 3 = Severe

Duration (Using The Daniels & Worthingham's scale)
 0 = No swelling
 1 = 0-6 months
 2 = 6-12 months
 3 = > 12 months

Muscle Atrophy (Using The Daniels & Worthingham's scale)
 0 = No atrophy
 1 = Mild
 2 = Moderate
 3 = Severe

Joint Pain (Using The Daniels & Worthingham's scale)
 0 = No pain through active range of motion
 1 = No pain through active range; only pain on gentle compression or palpation
 2 = Pain through active range

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)
 0 = All skills are within normal limits
 1 = One skill is not within normal limits
 2 = Two skills are not within normal limits
 3 = Three skills are not within normal limits

Global Gait (Walking, stairs, running, hopping on 1 leg)
 0 = All skills are within normal limits
 1 = One skill is not within normal limits
 2 = Two skills are not within normal limits
 3 = Three skills are not within normal limits

NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS

Препоръки при остро и хронично състояние- хемартроза

1. При животински модели се установява, че **отбремняването** на ставата при предизвикана хемартроза има по-благоприятно развитие, отколкото ако ставата се натоварва, при хора няма данни за подобни изследвания. Затова се препоръчва ползване на ортотични средства по време на ставното кървене.
2. **Аспирация на ставата** след преживяно кървене в първите дни – няма много проучвания, които да застъпват именно ефекта на тази манипулация, но намерените ретроспективни такива описват значително намаляване на болката още на първия ден, възстановяване на обема на движение в рамките на 48 часа и връщане към обичайните занимания към 7 ден, разбира се на фона на заместителна терапия.

Препоръки при остро и хронично състояние- хемартроза

3. **Синовектомия- изотопна или артроскопска** – синовиата, който се представя с формиране на вили на синовиата и неоваскуларизация, обуславя наличието на порочен кръг в ставата – **синовит-хемартроза-синовит**, което води до формирането на таргетна става. Така кървенето в ставата се обуславя не само от дефицита на съответния фактор на кръвосъсирването, а и от факта че младите съдове много лесно кървят. Ето защо се препоръчват тези процедури намаляващи синовиалните разраствания.
 - **Артроскопската синовектомия** е довела до подобрене при 89–97% от пациентите подложени на нея в рамките на 3.3 до 6 год след манипулацията. Все пак обаче процедурата се нуждае от продължителна заместителна терапия с фактор, рехабилитация за възстановяване на обема на движение, като въпреки това рентгенографски заболяването прогресира независимо че са намалели значително епизодите на хемартроза.
 - **Радионуклидната синовектомия** се състои в поставянето на радионуклид интраартикуларно с цел да бъдат склерозирани новоразрастените се съдове. Процедурата има своите предимства – по малко инвазивна е, не изисква толкова продължителна рехабилитация, както и заместителна терапия. Ако процедурите се направят на време е възможно да се отдалечи необходимостта от ендопротезиране.

Препоръки при остро и хронично състояние- хемартроза

4. **Поставяне на вътреставни медикаменти – стероидите** вътреставно са с доказан ефект по отношение на спиране на пролиферацията на младите съдове и потискане на възпалението, а в комбинация с упражнения с малка интензивност и проприоцептивно нервно мускулно улесняване се спира развитието на артропатията. При възрастни пациенти вече е доказано, че системните физически занимания с малка интензивност се оказват благоприятни по отношение на развитието на дегенеративния процес. Поставянето на **антифибринолитични агенти** като ета-аминокапронова киселина и транексамова киселина намалява кървенето от мукозните мембрани, те активират инхибитора на фибринолизата- **thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI)** и така осъществяват ефекта си да редуцират кръвозагубата и необходимостта от заместителна терапия и кръвопреливане.

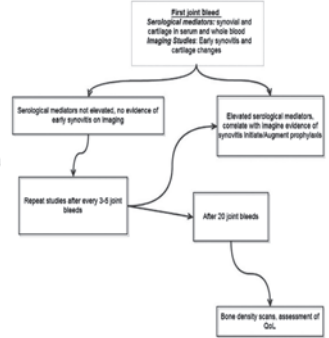
Препоръки при остро и хронично състояние- хемартроза

5. **Артропластика** – когато вече всички консервативни методи са изчерпали своите възможности да подобрят качеството на живот на пациентите идва и този метод на лечение. Това е вече задача, която ще се решава от мултидисциплинарен екип, в който задължително се включва – ортопед, хематолог и специалист по физикална и рехабилитационна медицина.

При тази процедура, за която определено общото мнение е че е подходяща за младите хора, целта е по-дълго време да се съхрани мускулатурата и да се подобри качеството на живот, както и резултатите от рехабилитационните процедури са значително по-добри.

Модел за грижа за пациентите с хемофилия

- Сега вече е ясно че е много важно профилактика да се започне още след първото ставно кървене, което подобрява значително прогнозата на артропатията и отдалечава необходимостта от оперативна корекция. Една добра схема за необходимите изследвания, които могат да се приложат, както образни така и серологични е представена на фигурата.



2011 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 156, 13–23

Физиотерапия и спорт

- **остра хемартроза**
Режима който се прилага се нарича накратко **RRICE**, което е абrevиатура на основните моменти в терапевтичния подход:

Replacement therapy
Rest,
Ice,
Compression и

Elevation, т.е заместителна терапия, почивка, лед, компресия и повдигане. Все още няма пълно еднородие по отношение на поставянето на лед, защото според един автор се постига обезболяване и вазоконстрикция, което намалява кървенето, а според други се компроментира коагулацията, но все пак се прави. Почивката се разбира не само като имобилизация, а и като отбремняване, т.е да не се стъпва на засегнатия крайник.

Препоръчва се ставите да почиват във физиологична позиция и да се раздвижват колкото се може по-рано. Външната компресия допринася за тампонада, която да спре по-рано кървенето, а и да се предотврати разпъването на ставната капсула.



Физиотерапия и спорт

- **Хематом на М. Илиопсоас**- отново се прилага вече представения режим като отбремняването се прави за около 48-72 часа след травмата.
- Поради честите рецидиви, най-вече заради трудно разпознаване е **строго забранен масажа** и поставянето на топлина. След периода на почивката се започва със **стречинг упражнения** с ниска интензивност до прага на болката. Ако се допусне контрактура, то тя води до нарушения в походката заради органичената екстензия в тазобедрена става, засилва лумбалната лордоза и трябва са се прилага внимателен стречинг за възстановяване на дължината на мускула.
- След преминаване на острия период се препоръчва да се започне програма за засилване на тази мускулатура, като най-напред се включват **изометрични**, а по-късно и **концентрични** контракции.

Физиотерапия и спорт

- **Хронична артропатия** – ограничения обем на движение в ставата и мускулната хипотрофия са два от най-важните критерии за хронична увреда на ставата.
- В този стадий мануалните техники имат малък успех и трябва да се прилагат във възможния обем на движение без болка. Освен това по проприоцептивен механизъм се блокират и околните на засегнатата стави, където внимателните манипулации и мобилизации могат да доведат до значително подобряване на обема на движение на кинетичната верига като цяло.
- На този етап широко се прилагат и други физикални фактори имащи отношение към патогенезата на артропатията – с противовоспалителен, обезболяващ и фибинолитичен ефект- електротрелечение, магнитотерапия и ултразвук и др.

Физиотерапия и спорт

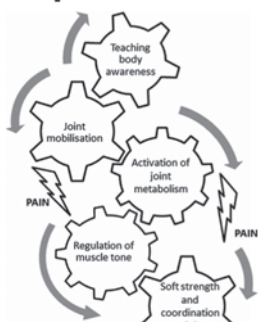
- **Пост оперативни процедури** – ако се поддържа добър контрол на факторите и се направи коректно оперативната интервенция възстановяването на пациентите с хемофилна артропатия не се различава много от това при другите пациенти с някои малки уточнения.
- Поради наличието на **артрофиброза и деформации в костта** е много важно до каква степен е ограничен обема на движение в ставата предоперативно. Ранната рехабилитация осигурява възможност за по-бързо и максимално възстановяване на обема на движение в ставата.
- **Синовектомията** обикновено се предлага на пациенти с повтарящи се хемартрози с цел да се разкъса порочния цикъл – кървене- синовит – кървене, а и тя не решава проблема с мускулната хипотрофия, загубата на обема на движение и нестабилността на ставата натрупани от много години.

Заклучение

- В иделния случай пациента с хемофилия трябва да се проследява от **мултидисциплинарен екип**. В него водеща фигура – специалиста – хематолог, с който пациента трябва да се среща минимум 2 пъти годишно.
- В екипът трябва да са включени обучени медицински сестри и рехабилитатори, които да се грижат за профилактиката и рехабилитационните мероприятия.
- Отропедите трябва периодично да оценяват състоянието на ставите, които са най-засегнати от заболяването, за да не се пропуснат важни моменти и да бъде контролирана прогресията на артропатията. Целия екип е добре да се ситуиран в **експертен център** и да поддържа близки контакти околните болници и лекари.

Физиотерапия и спорт

- **Спорт** – терапията със спорт е отлично средство както за първична профилактика, така и за рехабилитация в хроничната фаза на артропатията, като се постига не само увеличаване на мускулната сила, а и по-добра координация на движенията, и забавяне на развитието на артропатията.
- Важно е да се приучи пациента на **Програма за Спортна Терапия** и той да се ангажира самостоятелно да изпълнява назначената схема от упражнения. Този модел включва **5 компонента** – опознаване на тялото, мобилизация на ставите, активиране на метаболизма на ставата, регулиране на мускулния тонус и издръжливост на меките тъкани и трениране на координацията. При голяма част от тези елементи болката се явява лимитиращ фактор и трябва да се вземе предвид.



T. HILBERG, V. JIM_ENEZ-YUSTE, S. LOBET and C. MARTINOLI

СЕСИЯ 5

Новартис – глобален партньор в диагностиката и терапията на редки заболявания

Модератори: Д-р Стамен Попов, г-р Добромир Стоянов

- ▶ **НОВАРТИС – глобален партньор в диагностиката и терапията на редки заболявания**
С. Попов, Д. Стоянов

- ▶ **Novartis – партньор в редките заболявания**
С. Попов, Д. Стоянов

НОВАРТИС – ГЛОБАЛЕН ПАРТНЬОР В ДИАГНОСТИКАТА И ТЕРАПИЯТА НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**Стамен Попов,
Добромир Стоянов**

Novartis – лидерство в здравеопазването

За да успеят лидерите в индустрията трябва да притежават



Свързана с науката развойна дейност и иновативна мощ



Глобални мащаби



Широки партньорства за постигане на резултати

NOVARTIS

Демографски тенденции, които променят здравеопазването



Населението ще се увеличи глобално с

1

милиард



Хората на възраст 50+ години ще се увеличат с

>500

милиона



Хроничните заболявания са

70%

от всички заболявания

2015-2025

Source: Projections from UN, WHO

NOVARTIS

Нашата глобална стратегия да водим промените в средата

ПАЦИЕНТИ



Свързана с науката иновация

По-добри резултати за пациентите

В области с растящи медицински нужди

NOVARTIS

Удвояване на разходите за здравеопазване към 2025



Разходите за здравеопазване ще се удвоят¹

2x

2015-2025

1. Projected Global Healthcare Spend, expressed in nominal terms | Source: Economist Intelligence Unit, World Bank, Global Insights, BMI, OECD, McKinsey Strategy & Trend Analytic Center

NOVARTIS

С мисъл за пациентите...

Нашата мисия е грижа и излекуване. Продуктите на Novartis достигнаха до

1 млрд. пациенти

по света през 2014



NOVARTIS

Иновативни подходи на различни нива



Повече иновативни лекарства и медицински устройства



Навлизане на технологичните компании в здравеопазването

2015-2025

NOVARTIS

Преструктуриране на Novartis в три водещи дивизии

Придобиване на онкологичните продукти на GlaxoSmithKline (GSK)

Продажба на Vaccines Division на GSK, с изключение на противогрипните (противогрипните – на CSL Limited)

Сливане на OTC отделите на Novartis и GSK в обща структура

Продажба на Animal Health на Eli Lilly

Трансформация



NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Alcon
EYE CARE

SANDOZ
GENERIC

NOVARTIS



Развиваме потенциала си в полза на пациентите

22 25 25 19

ЛЕКАРСТВА В ОНКОЛОГИЯ, ХЕМАТОЛОГИЯ И РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ	ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЛЕКУВАНИ В СВЕТОВЕН МАЩАБ	НОВИ МОЛЕКУЛИ В ПРОЦЕС НА РАЗРАБОТКА	ТАРГЕТИРАНИ ПЪТИЩА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗАТА
--	--	--------------------------------------	---------------------------------------

ПРИЛАГАМЕ ИНОВАТИВНИ РЕШЕНИЯ

NOVARTIS

Иновации 2014

\$ 9.9 млрд. инвестирани в развойна дейност на нови лекарства и медицински устройства


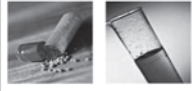

Повече от 200 развойни проекта, 135 от тях във Novartis Pharmaceuticals

Повече от 6,000 учени работят в Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) – изследователския двигател на Novartis

Фокусиране върху молекулярни пътища, споделени от няколко заболявания

Бърз преход от изследване към развитие




Стратегически партньорства с академични институции и други компании

NOVARTIS

Терапевтични области

- Рак на гърдата
- Невроендокринни тумори
- Бъбречен карцином
- ГИСТ и Мекотъкани саркоми
- Акромегалия
- Болест на Кушинг
- Меланом
- Белодробен рак
- Туберосклерозен комплекс - SEGA and AML
- Хронична миелоидна левкемия
- Таласемия
- Миелодиспластичен синдром
- Идеопатична тромбоцитопенична пурпура
- Хронична лимфобластна левкемия
- Мултиплен миелом

NOVARTIS

Лидер в областта на прецизната онкология








Установяване на механизми, които най-често се свързват с раковите заболявания	Проучване на химични съединения за определяне на онези с най-голям потенциал за въздействие върху механизмите	Установяване на биомаркери и създаване на диагностични инструменти	Определяне на пациентите с най-голям потенциал за повлияване от терапията
---	---	--	---

ПОДХОД КЪМ НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА И РАЗВОЙНА ДЕЙНОСТ

NOVARTIS

Инвестиции в страната

- Клинични проучвания
- Образователни програми
- Научни събития
- Скринингови програми
- Информационни програми
- Пациентски регистри
- Стипендии за млади лекари
- Оборудване и апаратура
- Средства за диагностика
- Генетични скрининги с цел превенция

NOVARTIS

Изследователски центрове на Novartis Oncology



- California, US (NIBR)
- Massachusetts, US (NIBR & OGD&GMA)
- New Jersey, US (NIBR & OGD&GMA)
- Paris, France (OGD&GMA)
- Basel, Switzerland (NIBR & OGD&GMA)
- Tokyo, Japan (OGD&GMA)
- Hyderabad, India (OGD&GMA)
- Shanghai, China (NIBR)


NOVARTIS

2001

TIME

THERE IS NEW AMMUNITION IN THE WAR AGAINST CANCER. THESE ARE THE BULLETS.

Revolutionary new pills like GLEEVEC combat cancer by targeting only the diseased cells. Is this the breakthrough we've been waiting for?



2014

Source: May 26, 2014 issue of Forbes

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?

Редките болести са дефинирани като заболявания, засягащи малък процент от населението

- по-малко от 200 000 в САЩ
- и по-малко от 1 на 2000 в Европа

Това означава обаче, че над 300 милиона души по света имат рядко заболяване приблизително колкото е броят месечни потребители на Instagram

Ако всички хора, засегнати от рядко заболяване, живеят в една страна, те щяха да представляват **ТРЕТАТА най-многолюдна нация в света**

Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR
© Presentation: Novo Pharmaceuticals | Global Genes | Business Unit One

HOW TO MAKE CANCER-KILLING CELLS

"I've been an oncologist for 20 years, and I have never, ever seen anything like this."
Stephan Grupp

Source: May 26, 2014 issue of Forbes

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?

7000 ЗАБОЛЯВАНИЯ СЕ КЛАСИФИЦИРАТ КАТО РЕДКИ

Повече от 80%
От редките заболявания са следствие от ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ

95% от редките заболявания все още нямат одобрена лекарствена терапия от FDA или EMA

Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR
© Presentation: Novo Pharmaceuticals | Global Genes | Business Unit One

2025

?

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?

В глобален план, 50% ОТ ЗАСЕГНАТИТЕ С РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ СА ДЕЦА

което се равнява на повече от ~ 3.5 пъти сбора от глобалния годишен брой на посетителите в парковете на Дисниленд в Париж, Токио и Калифорния

Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR
© Presentation: Novo Pharmaceuticals | Global Genes | Business Unit One

НОВАРТИС – повече от 50 години инвестиции в диагностиката и терапията на редки заболявания

Национална конференция за редки заболявания и лекарства сираци

12 септември 2015, Пловдив
Добромир Стоянов
Новartis Онкология

Новartis инвестира в иновативни решения в областта на редките заболявания от 1963 година

Нашият подход при научните изследвания често започва с редки болести

Ние се фокусираме върху редки заболявания, които често са изтощителни и инвалидизиращи, където научното разбиране е силно и където ние вярваме, че новите методи за лечение могат значително да подобрят живота на пациентите

Новартис в редките болести от 1963 година

40+
rare diseases
research projects

50+
active orphan
drug designations

15+
medicines approved
for orphan conditions

Учени от **NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH** работят активно върху разработването на лечение за **повече от 40 редки заболявания**

15 разработени от NOVARTIS терапии за редки заболявания са налични към момента

Близко **60 МОЛЕКУЛИ** са получили статут на „лекарство сирак“ през годините Това е **ПОВЕЧЕ ОТ 1 МОЛЕКУЛА НА ГОДИНА**, откато Novartis инвестира в редките заболявания

Болест на Кушинг

Болестта на Кушинг е рядко, но сериозно, инвалидизиращо ендокринно разстройство, причинено от доброкачествен тумор на хипофизата, което в крайна сметка води до свръхсекреция на кортизол в организма.

Излишъкът на кортизол води до тежки физически и физиологични промени в тялото, най-забележими от които са неконтролируемото покачване на телгто, централното затлъстяване и кръглото, зачервено пълно лице, като луна.

Високите нива на кортизол може да предизвикат също депресия, тревожност и раздразнителност.

Новартис в редките болести от 1963 година

Ние сме пионери в разработването на клетъчни и гени терапии

HSC835
На базата на стволови клетки

Индикации: Leukemias, Leukodystrophies, Hemoglobinopathies

Замяна на мутирания ген, причиняващ заболяването, със здраво копие на гена

FCR001
Клетъчна терапия

Индикации: Solid organ transplant

Инактивиране или "locking out," на мутирания ген, който не функционира правилно

CTL019
Клетъчна терапия с изолирани T клетки

Индикации: Leukemias, Lymphomas

Вкарване на нов ген, с цел подпомагане имунния отговор на тялото

Болест на Кушинг

Времето до окончателна диагноза е средно 6 години от времето, когато пациентът е забелязъл първите симптоми

Съпътстващи заболявания

- Високо ниво на холестерол и триглицериди
- Диабет
- Депресия и тревожност
- Раздразнителност
- Остеопороза и костни фрактури
- Хипертония
- Бъбречно каменна болест
- Безплодие

Пациентите с Болест на Кушинг имат до 4x повишен риск от смъртност, в сравнение с общата популация

Акромегалия

Хронично хормонално разстройство, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон (GH) и инсулин-подобен растежен фактор-1 (IGF-1).

Почти всички случаи на акромегалия са следствие от доброкачествен тумор на хипофизата, който секретира в излишък GH, а това води до повишени нива на IGF-1, причиняващи бавен растеж и разширяване на части от тялото, включително и на ръцете, краката и черти на лицето

Туберосклерозен комплекс (TSC)

Туберосклерозния комплекс е генетично заболяване, което може да доведе до образуване на доброкачествени тумори в жизнено важни органи и може да засегне много различни части на тялото, включително мозъка и бъбреците, както и на сърцето, белите дробове, очите и кожата.

TSC засяга около 1 милион хора по света

TSC се среща при 1 на 6,000 новородени годишно

Epilepsy/Seizures ≤ 90% of people with TSC

Refractory Epilepsy ≤ 66% of people with TSC

Акромегалия

Среща се най-често при мъже и жени на средна възраст и може да доведе до промени в обмяната на веществата

6 до 10 години – средното време до поставяне на диагноза, поради бавния ход на заболяването

Съпътстващи заболявания

- Хипертония и и сърдечна недостатъчност
- Диабет
- Артрит
- Рак на дебелото берво

2-3x Пациенти с неконтролирана болест имат двукратно до трикратно повишение на нивата на смъртност, в сравнение с общата популация

Туберосклерозен комплекс (TSC)

МОЗЪЧНИ ТУМОРИ
Subependymal Giant Cell Astrocytomas (SEGAs) ≤20% от хората с TSC

МОЗЪЧНИ ЛЕЗИИ

- Кортикални тубери в >80% от случаите на TSC
- Subependymal Nodules (SEN) в ~90% от случаите на TSC


ПОВЕДЕНЧЕСКИ РАЗСТРОЙСТВА
Умствена изостаналост, като ≤ 60% проявяват аутистични характеристики

БЪБРЕЧНИ ТУМОРИ
Renal Angiomyolipomas AML ≤80% от хората с TSC



Туберосклерозен комплекс (TSC)

- Сърдечни увреди**
Cardiac Rhabdomyomas ≤ 66% от новородените с TSC
- Очни увреди**
Retinal Nodular Hamartomas 40-50% от хората с TSC
- Увреди на Бял дроб**
Lymphangiomyomatosis LAM ~34% от жените с TSC
≤1% от мъжете с TSC
- Кожни лезии** в >90% от хората с TSC
Facial Angiofibromas ~75%
Hypomelanotic Macules >90%
Shagreen patches ≤30%

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.




Новартис в редките болести от 1963 година

Новартис си партнира през последните години с академичните среди и с пациентски организации по света с цел създаването на **TOSCA** - първата глобална регистър програма, построена за по-доброто разбиране на TSC

Към този момент , **~2,000+ ПАЦИЕНТИ** са въведени в регистъра в **30+ СТРАНИ** ПО СВЕТА.

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.



ТОВА Е НОВАРТИС



За да направим най-доброто за пациентите ние не приемаме статуквото.

Ние работим, за да бъде осигурен терапевтичен достъп на пациентите по света, така че пациентите и обществото да могат да се възползват възможно най-бързо от иновациите.

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.



Нашите партньорства помагат лекарствата ни да достигнат към хората, които се нуждаят от тях

Ние си сътрудним с различни заинтересовани страни за създаването на здравни решения за пациентите и обществото



Ангажирани в :

- Образователни инициативи
- Кл. проучвания
- Бизнес инициативи
- Програми за достъп

Към 2014 г., ние си сътрудним с повече от 800 пациентски организации в световен мащаб

Глобален избор за сътрудник на биотехнологичните компании и академични центрове, които искат да открият и развият лекарства за неадекватно лекувани заболявания


Сътрудничество с повече от 300 партньори, както в рамките на академичните среди, така и с индустрията. Много от тези сътрудничества са фокусирани върху редките заболявания

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.




Новартис в редките болести от 1963 година

През последните години сме разработили общо 20 цялостни програми и ресурсни решения за пациентите с болестта на Кушинг и акромегалия, с цел да помогнем за подобряването на резултатите от терапията.



Това означава, че за всеки пациент с някое от тези две заболявания, има около 4 NOVARTIS програми на разположение.


© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.




Forward looking statement

These materials contain certain forward-looking statements relating to the Group's business, which can be identified by the use of forward-looking terminology such as "outlook", "expected", "anticipated", "potential", "pipeline", or similar expressions, or by express or implied discussions regarding potential new products, potential new indications for existing products, or regarding potential future revenues from any such products, or potential future sales or earnings of the Novartis Group or any of its divisions or business units; or by discussions of strategy, plans, expectations or intentions. Such forward-looking statements reflect the current views of the Company regarding future events, and involve known and unknown risks, uncertainties and other factors that may cause actual results to be materially different from any future results, performance or achievements expressed or implied by such statements. There can be no guarantee that any new products will be approved for sale in any market, or that any new indications will be approved for existing products in any market, or that such products will achieve any particular revenue levels. Nor can there be any guarantee that the Novartis Group, or any of its divisions or business units, will achieve any particular financial results. In particular, management's expectations could be affected by, among other things, uncertainties involved in the development of new pharmaceutical products; unexpected clinical trial results, including additional analysis of existing clinical data or unexpected new clinical data; unexpected regulatory actions or delays or government regulation generally; the Group's ability to obtain or maintain patent or other proprietary intellectual property protection, including the uncertainties involved in the US litigation process; competition in general; government, industry, and general public pricing and other political pressures; and other risks and factors referred to in Novartis AG's current Form 20-F on file with the US Securities and Exchange Commission. Should one or more of these risks or uncertainties materialize, or should underlying assumptions prove incorrect, actual results may vary materially from those described herein as anticipated, believed, estimated or expected. Novartis is providing the information in these materials as of this date and does not undertake any obligation to update any forward-looking statements as a result of new information, future events or otherwise.

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.




ТОВА Е НОВАРТИС



Ние сме партньори със специалисти и организации по целия свят

Защото само с общи усилия и работа ние може да постигнем голяма, значителна разлика по отношение ползите за пациентите и обществото.

© 2015 Novartis. This document is not for sale. All rights reserved. See 015.



НОВАРТИС – ПАРТНЬОР В РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Стамен Попов,
Добромир Стоянов

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?



Редките болести са дефинирани като заболявания, засягащи малък процент от населението
- по-малко от 200 000 в САЩ
- и по-малко от 1 на 2000 в Европа

Това означава, че повече от 300 милиона души по света имат рядко заболяване приблизително колкото е броят месечни потребители на Instagram

Ако всички хора, засегнати от рядко заболяване, живеят в една страна, те щяха да представляват ТРЕТАТА най-многолюдна нация в света, еквивалент на общия брой на населението на САЩ

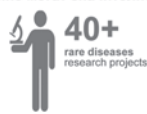
Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR



Нашият подход към научните изследвания често започва с редки болести

Новартис има иновативни инвестиции в редки болести от 1963 година

Ние се концентрираме върху редки заболявания, които често са изтощителни, където научното разбиране е силно и където ние вярваме, че новите методи за лечение могат значително да подобрят живота на пациентите



40+
rare diseases
research projects



50+
active orphan
drug designations



15+
medicines approved
for orphan conditions

Учени от NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH работят активно върху разработването на лечение за повече от 40 редки заболявания

15 разработени от NOVARTIS терапии за редки заболявания са налични към момента

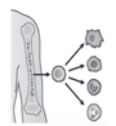
Близо 60 МОЛЕКУЛИ са получили статут на „лекарство сирак“ през годините
Това е ПОВЕЧЕ ОТ 1 МОЛЕКУЛА НА ГОДИНА, откакто Novartis инвестира в редките заболявания



Новартис в редките болести от 1963 година

Ние сме пионери в разработването на клетъчни и генни терапии

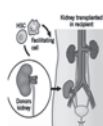
HSC835
На базата на
стволови клетки



Индикации: Leukemias,
Leukodystrophies,
Hemoglobinopathies

Замяна на мутирания ген, причиняващ заболяването, с ъс здраво копие на гена

FCR001
Клетъчна терапия



Индикации: Solid
organ transplant

Инактивиране или "knocking out," на мутирания ген, който не функционира правилно

CTL019
Клетъчна терапия
с изолирани
T клетки



Индикации:
Leukemias,
Lymphomas

Вкарване на нов ген, с цел подпомагане имунния отговор на тялото



РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?

7000 ЗАБОЛЯВАНИЯ СЕ
КЛАСИФИЦИРАТ КАТО РЕДКИ



Повече от 80%
От редките заболявания са следствие от
ГЕНЕТИЧНИ ДЕФЕКТИ

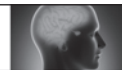
95% от редките заболявания
Все още нямат одобрена
лекарствена терапия
от FDA или EMA



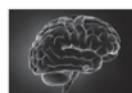
Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR



Акромегалия



Хронично хормонално разстройство, причинено от свръхпроизводство на растежен хормон (GH) и инсулин-подобен растежен фактор-1 (IGF1).



Почти всички случаи на акромегалия са следствие от неканцерогенен тумор на хипофизата, който секретира в излишък GH, а това води до повишени нива на IGF-1, които причиняват до бавен растеж и разширяване на части от тялото, включително и на ръцете, краката и черти на лицето



РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНИ, ОТКОЛКОТО ПРЕДПОЛАГАТЕ?

В глобален план, 50%
ОТ ЗАСЕГНАТИТЕ С РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ
СА ДЕЦА



което се равнява на повече от ~ 3.5 пъти
сбора от глобалния годишен брой на посетителите в
парковете на Дисниленд в Париж, Токио и Калифорния



Sources: 1. GlobalGenes.org 2. NIBR



Акромегалия



Среща се най-често при мъже и жени на средна възраст и може да доведе до промени в обмяната на веществата

6 до 10 години – средното време до поставяне на диагноза, поради бавния ход на заболяването

Съпътстващи заболявания



- Хипертония и и сърдечна недостатъчност
- Диабет
- Артрит
- Рак на дебелото берво

2-3x

Пациенти с неконтролирана болест имат двукратно до трикратно повишение на нивата на смъртност, в сравнение с общата популация



Болест на Кушинг



Болестта на Кушинг е рядко, но сериозно, инвалидизиращо ендокринно разстройство, причинено от доброкачествен тумор на хипофизата, което в крайна сметка води до свръхсекреция на кортизол в организма.





Излишъкът на кортизол води до тежки физически и физиологични промени в тялото, най-забележими от които са неконтролируемото покачване на теглото, централното затлъстяване и кръглото, зачервено пълно лице, като луна.

Високите нива на кортизол може да предизвикат също депресия, тревожност и раздразнителност.



Туберосклерозен комплекс (TSC)




Сърдечни увреди
Cardiac Rhabdomyomas ≤ 66% от новородените с TSC


Очни увреди
Retinal Nodular Hamartomas 40-50% от хората с TSC

Увреди на Бял дроб
Lymphangiomyomatosis LAM ~34% от жените с TSC, ≤1% от мъжете с TSC


Кожни лезии в >90% от хората с TSC
Facial Angiofibromas ~75%
Hypomelanotic Macules >90%
Shagreen patches ≤30%



Болест на Кушинг




Времето до окончателна диагноза е средно 6 години от времето, когато пациентът е забелязал първите симптоми



Съпътстващи заболявания

- Високо ниво на холестерол и триглицериди
- Диабет
- Раздразнителност
- Хипертония
- Безплодие
- Депресия и тревожност
- Остеопороза и костни фрактури
- Бъбречно каменна болест

Пациентите с Болест на Кушинг имат до 4X повишен риск от смъртност, в сравнение с общата популация



ТОВА Е НОВАРТИС


We work to enable patient access

За да направим най-доброто за пациентите ние не приемаме статуквото.

Ние работим, за да бъде осигурен терапевтичен достъп на пациентите по света, така че пациентите и обществото да могат да се възползват възможно най-бързо от иновациите.




Туберосклерозен комплекс (TSC)



Туберосклерозния комплекс е генетично заболяване, което може да доведе до образуване на доброкачествени тумори в жизнено важни органи и може да засегне много различни части на тялото, включително мозъка и бъбреците, както и на сърцето, белите дробове, очите и кожата.


TSC засяга около 1 милион хора по света



TSC се среща при 1 на 6,000 новородени годишно


Epilepsy/Seizures ≤ 90% of people with TSC

Refractory Epilepsy ≤ 66% of people with TSC




Новаartis в редките болести от 1963 година


През последните години сме разработили общо 20 цялостни програми и ресурсни решения за пациентите с болестта на Кушинг и акромегалия, с цел да помогнем за подобряването на резултатите от терапията.



Това означава, че за всеки пациент с някое от тези две заболявания, има около 4 NOVARTIS програми на разположение.



Туберосклерозен комплекс (TSC)




МОЗЪЧНИ ТУМОРИ
Subependymal Giant Cell Astrocytomas (SEGAs) ≤20% от хората с TSC

МОЗЪЧНИ ЛЕЗИИ

- Кортикални тубери в >80% от случаите на TSC
- Subependymal Nodules (SEN) в ~90% от случаите на TSC

ПОВЕДЕНЧЕСКИ РАЗСТРОЙСТВА
Умствена изостаналост, като ≤ 60% проявяват аутистични характеристики

БЪБРЕЧНИ ТУМОРИ
Renal Angiomyolipomas AML ≤80% от хората с TSC




ТОВА Е НОВАРТИС

Partnerships

Ние сме партньори със специалисти и организации по целия свят

Защото само с общи усилия и работа ние може да постигнем голяма, значителна разлика.



Новартис в редките болести от 1963 година



Новартис си партнира през последните години с академичните среди и с пациентски организации по света с цел създаването на **TOSCA** - първата глобална регистър програма, построена за по-доброто разбиране на **TSC**

Към този момент , **~2,000+ ПАЦИЕНТИ** са въведени в регистъра в **30+ СТРАНИ ПО СВЕТА.**

© 2014 Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ 07930



Forward looking statement

These materials contain certain forward-looking statements relating to the Group's business, which can be identified by the use of forward-looking terminology such as "outlook", "expected", "will", "potential", "pipeline", or similar expressions, or by express or implied discussions regarding potential new products, potential new indications for existing products, or regarding potential future revenues from any such products, or potential future sales or earnings of the Novartis Group or any of its divisions or business units; or by discussions of strategy, plans, expectations or intentions. Such forward-looking statements reflect the current views of the Company regarding future events, and involve known and unknown risks, uncertainties and other factors that may cause actual results to be materially different from any future results, performance or achievements expressed or implied by such statements. There can be no guarantee that any new products will be approved for sale in any market, or that any new indications will be approved for existing products in any market, or that such products will achieve any particular revenue levels. Nor can there be any guarantee that the Novartis Group, or any of its divisions or business units, will achieve any particular financial results. In particular, management's expectations could be affected by, among other things, uncertainties involved in the development of new pharmaceutical products; unexpected clinical trial results, including additional analysis of existing clinical data or unexpected new clinical data; unexpected regulatory actions or delays or government regulation generally; the Group's ability to obtain or maintain patent or other proprietary intellectual property protection, including the uncertainties involved in the US litigation process; competition in general; government, industry, and general public pricing and other political pressures; and other risks and factors referred to in Novartis AG's current Form 20-F on file with the US Securities and Exchange Commission. Should one or more of these risks or uncertainties materialize, or should underlying assumptions prove incorrect, actual results may vary materially from those described herein as anticipated, believed, estimated or expected. Novartis is providing the information in these materials as of this date and does not undertake any obligation to update any forward-looking statements as a result of new information, future events or otherwise.

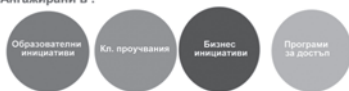


Нашите партньорства помагат лекарствата ни да достигнат към хората, които се нуждаят от тях

Ние си сътрудним с различни заинтересовани страни за създаването на здравни решения за пациентите и обществото



Ангажирани в :



Към 2014 г., ние си сътрудним с повече от 800 пациентски организации в световен мащаб

Глобален избор за сътрудник на биотехнологичните компании и академични центрове, които искат да открият и развият лекарства за неадекватно лекувани заболявания

Сътрудничество с повече от 300 партньори, както в рамките на академичните среди, така и с индустрията. Много от тези сътрудничества са фокусирани върху редките заболявания

© 2014 Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ 07930



СЕСИЯ 6

Персонализиран подход и иновации при редките пулмологични болести Симпозиум на Roche

Модератори: Проф. Коста Костов, доц. Владимир Хогжев

- ▶ **Идиопатична белогробна фиброза**
В. Хогжев

- ▶ **Лечение на идиопатична белогробна фиброза**
Pirfenidon (Esbriet)
К. Костов

ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА

Владимир Хогжев

Честота и демография

- ▶ Смята се, че болестността е малко по-висока при мъжете (20.2/100,000) отколкото при жените (13.2/100,000)¹
- ▶ Въз основа на осреднени стойности от няколко източника болестността от ИБФ е 16–22/100,000,^{2,3,4} като има около 80,000–110,000 пациента с ИБФ в Европейския съюз⁵
- ▶ Заболеваемостта и болестността от ИБФ се увеличават с възрастта^{1,6}
 - Обикновено се диагностицира между 40–80 години
 - Най-голяма заболеваемост 65–79 години⁷

1. Meltzer EB and Noble PW. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:8–22;
 2. Coultas DB et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967–997;
 3. Hodgson U et al. *Thorax* 2002;57:338–342; 4. Hansell A et al. *Thorax* 1999;54:413–419;
 5. *European News Release*. Available at <http://ec.europa.eu/rapid/>. Accessed on 4 August 2013;
 6. Ley B and Collard HR. *Clin Epidemiol* 2013;5:483–492;
 7. Valeyre D. *Eur Respir Rev* 2011;20:108–113.

Идиопатична Белодробна Фиброза (ИБФ)

- ▶ ИБФ е необратимо, прогресиращо и в крайна сметка фатално фиброзиращо, интерстициално белодробно заболяване^{1–3}
- ▶ Белодробната фиброза води до прогресиращо влошаване на белодробната функция,^{1–3} ограничавашо ежедневната физическа активност
- ▶ ИБФ е заболяване с непредвидим ход и неизбежно влошаване, със значителна вариабилност, както при даден пациент, така и между отделните пациенти^{4,5}
- ▶ Прогнозата е много лоша
 - Средната преживяемост е 2–5 години^{2, 4,5}
- ▶ Етиологията на ИБФ е неизвестна^{1,2}

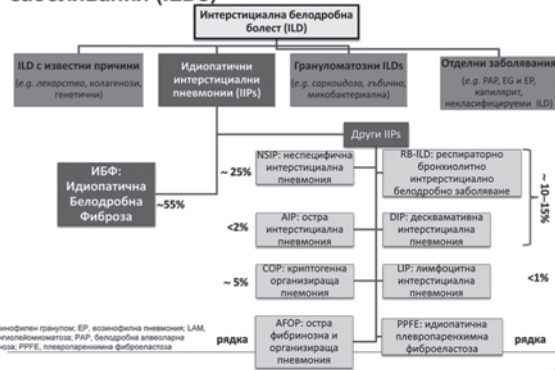
1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304;
 2. Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824;
 3. Travis WD et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–748;
 4. Kim DS et al. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:288–292;
 5. Meltzer EB and Noble PW. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:8–22.

ИБФ заболеваемост и болестност

- ▶ Трудно е да се определи каква е болестността и заболеваемостта от ИБФ, поради скоршното въвеждане на единни диагностични критерии
- ▶ Няма мащабни проучвания за заболеваемост / болестност от ИБФ
- ▶ Вариациите в наличните оценки се дължат вероятно на липсата на унифицирана дефиниция, различни популации и различни дизайни на проучванията
- ▶ **Заболеваемост**
 - 4.6–7.4/100,000 за година^{1–3}
- ▶ **Болестност**
 - 14–28/100,000^{4–7}

1. Gribbin J et al. *Thorax* 2006;61:980–985; 2. Navaratnam V et al. *Thorax* 2011;66:462–467;
 3. Ley B and Collard HR. *Clin Epidemiol* 2013;5:483–492;
 4. Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810–816;
 5. Fernández Pérez ER et al. *Chest* 2010;137:129–137; 6. Hodgson U et al. *Thorax* 2002;57:338–342;
 7. Coultas DB et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967–997.

Класификация на интерстициалните белодробни заболявания (ILDs)



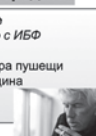
ИБФ: рискови фактори и възможни етиологии


Въпреки че причината за ИБФ е неизвестна, предполагат се няколко рискови фактори

Фактори на средата

Тютюнопушене
Силно свързано с ИБФ

Особено при хора пушещи >20 кутии на година





Инфекция

Голям брой проучвания изследват това, но констатациите не са окончателни

Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
Proposed cause of repeated micro-injury

Замърсители от околната среда

Свързани с повишен риск от ИБФ

Експозиция на метален и дървен прах, фермерство, птицевъдство, фризьорство, каменоделство/полиране, животновъдство, земеделие.

Генетични фактори

Фамилната белодробна фиброза е <5% от общия брой пациенти с ИБФ

1. Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824;
 2. Meltzer EB and Noble PW. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:8–22;
 Images purchased from iStockPhoto.

Какво е ИБФ

- ▶ ИБФ е специфична форма на хронична, прогресираща фиброзираща интерстициална пневмония с неизвестна причина, срещаща се предимно при възрастни пациенти и засягаща белите дробове
- ▶ ИБФ е най-честият тип на идиопатична интерстициална пневмония (ИП) – хетерогенна група интерстициални белодробни болести, характеризирани се с различна степен на възпаление и фиброза
- ▶ Доминиращата, прогресираща, необратима фиброза при ИБФ е нейния отличителен белег
- ▶ Това отличава ИБФ от други интерстициални белодробни болести (напр. саркоидоза), където възпалителния компонент е най-важният фактор

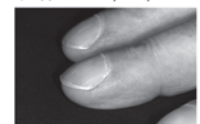
American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304;
 Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824;
 Travis WD et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733–748.

Клинично представяне

Симптомите и клиничните белези на ИБФ често се появяват постепенно и включват

- ▶ Бавно прогресираща диспнея
- ▶ Непродуктивна кашлица
- ▶ крепитации
- ▶ Нокти тип часовниково стъкло
- ▶ Абнормни функционални белодробни тестове, с данни за рестриктивни промени и нарушен газообмен

ИБФ е инвалидизиращо рестриктивно белодробно заболяване, засягащо ежедневната физическа активност на пациентите



Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
 Images purchased from Science Photo Library.

Придружаващи заболявания

Пациентите с ИБФ може да имат субклинични или проявени съпътстващи заболявания¹

- ▶ Белодробна хипертония
- ▶ Гастроезофагеален рефлукс
- ▶ Обструктивна сънна апнея
- ▶ Затлъстяване
- ▶ Емфизем

Първоначалният задух често се отдава на възрастта, сърдечно заболяване или емфизем, обикновено забавяйки диагнозата²

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
2. Mecher EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8-22.

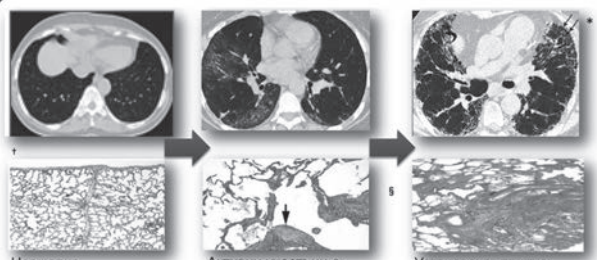
Първоначално увреждане на епитела

1. Травма на алвеоларните епителни клетки
2. Започване на нормални възстановителни процеси
3. Освобождаване на про-фибротични медиатори в алвеоларния лумен
4. Тромбообразуване на мястото на нараняването



Image adapted from Selman M and King TE, Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151.

ИБФ: прогрессиращо заболяване



Нормална белодробна архитектура → Активни участъци с фиброза проксимално на здравата тъкан → Установено, пълно фиброзиращо заболяване

ИБФ е заболяване с хронично фибротично увреждане на белия дроб в резултат на нарушено възстановяване от нараняване

Su Bois RM. Nat Rev Drug Discov 2010;9:139-140;
*Reproduced with permission from Souza C et al. AJR Am J Roentgenol 2005;185:1531-1539;
Image courtesy of Kevin O. Leslie, MD.
† Images reproduced with permission from Smith M et al. J Clin Pathol 2013;66:986-993.

Потенциални причини за първичното увреждане на епитела

- Вирусна инфекция
- Тютюнопушене
- Гастроезофагеален рефлукс
- Експозиция на дървен или метален прах в работната среда
- Оксиданти
- Ефекти от стареенето на епителните бариери

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824;
Carnelo et al. Front Pharmacol, 2014;4:173-184.

ИБФ патофизиология: промяна в настоящите парадигми от възпаление към нарушено възстановяване от нараняване

- ▶ Съвременните патогенетични модели предполагат, че възпалението *не е* ключов фактор в развитието на ИБФ
 - Малко доказателства за възпаление в биопсични проби
 - В животински модели, е възможно да се стимулира фиброза в белия дроб, когато възпалителния отговор е потиснат
 - Признаците, които традиционно показват възпаление липсват в белите дробове на пациенти с ИБФ
 - Противовъзпалителните терапии (напр. кортикостероиди) не са ефикасни при лечението на ИБФ
 - Кортикостероидите в комбинация (Pred/NAC/Azathioprine) може да влошат състоянието (измерено като смърт или хоспитализация)
- ▶ По-скоро ИБФ може да възникне от **повтарящи се микро-травми и непълно възстановяване**, водещо до **фиброза** при наличие на слабо възпаление

NAC, N-acetylcysteine; Pred, prednisone
Selman M, King TE and Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151;
Raffi et al. J Thorac Dis 2013;5:48-73.

Нормален възстановителен отговор

- ▶ Епителните тъкани обикновено отговарят на увреждане чрез последователност от високо регулирани, припокриващи се събития за успешно тъканно възстановяване
 - Включва продукцията на екстрацелуларни матриксни протеини, синтеза на колаген, въвличане на фибробластите и пролиферация
- ▶ Когато нормалните възстановителни отговори са с нарушена регулация или непълни, функционалната тъкан се замества от постоянна фиброзна съединителна тъкан

Selman M, King TE and Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151.

Патогенеза на ИБФ: нарушено възстановяване от нараняване, водещо до неконтролирана фиброза

Механизмите на ИБФ не са напълно изяснени, но се смята, че могат да се разделят на три стадия:



Първоначално увреждане на епитела, което се повтаря месеци и години → Абнормно и непълно възстановяване → Прогресия на тъканната увреда и фиброзни промени в белия дроб

Selman M, King TE and Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151.

Абнормен възстановителен отговор при ИБФ

Липса на адекватна ре-епителизация и абнормности във функцията на миофибробластите

1. Навлизане и пролиферация на фибробластите и поява на отличителни миофибробласти
2. Нарушения баланс между анти- и про-фибротичните медиатори стимулира прогресивното образуване на фиброзна тъкан
3. Характерно задебеляване на алвеоларните стени и колапс на нормалната белодробна структура (пчелна пита)

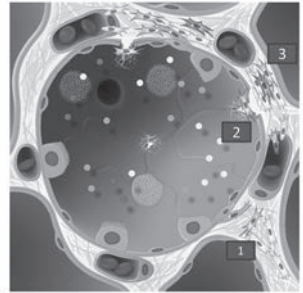


Image adapted from Selman M, King TE and Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151.

Прогресираща фиброза при ИБФ

1. Миофибробластите се организират в агломерации, известни като фибробластни огнища
2. Базалната епителна мембрана е необратимо увредена и газообмена между алвеолите и заобикалящите кръвоносни съдове е постоянно нарушен



Съединително-тъканния матрикс се натрупва и фиброзата става видима

Image adapted from Selman M, King TE and Pardo A. Ann Intern Med 2001;134:136-151

Мултидисциплинарен подход при диагностицирането на ИБФ

Диагнозата на ИБФ се базира на HRCT *и/или* патоанатомични критерии (белодробна биопсия), изискващи мултидисциплинарен диагностичен екип, който е опитен в интерстициалните белодробни болести

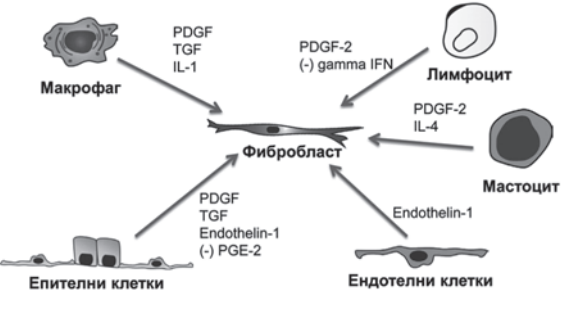


МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ДИАГНОСТИЧЕН ЕКИП

HRCT: високорезолуционна компютърна томография

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.

Медиатори на фиброзата при ИБФ




IL, interleukin; PDGF, основно изведен от тромбоцитите растещ фактор; PGE-2, простагландин E2; TGF, трансформиращ растещ фактор

Adapted from Mason R. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1771-1777.

Оптимална HRCT техника за оценка на интерстициални белодробни болести

HRCT се използва за проучване на модела, разпространението и степента на заболяване на белия дроб и в неразделна част от диагностичния алгоритъм при ИБФ¹

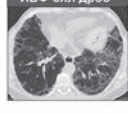
Здрав бял дроб¹



Без контрастните срезове трябва да се направят при шълно вдишване и включват¹

- Съседни или не-съседни аксилални срезове с тънки секции, реконструирани с ≤ 2 mm интервали
- Реконструиран колимиран срез ≤ 2 mm
- Алгоритъм на реконструкция с висока резолюция
- Прозорец, който да включва само белите дробове
- Експираторни срезове за изключване на задържане на въздух в лобулите, характерно за хиперсензитивен пневмонит
- Наклонени срезове ако плътността замъглява детайли в легнало положение
- Възможни коронарни и сагитални реконструкции, ако не са получени обменни образи

ИБФ бял дроб¹



Типичните клинични и HRCT признаци са достатъчни да позволят убедителна диагноза ИБФ при > 50% от подозираните случаи и могат да ограничат необходимостта от хирургична белодробна биопсия²

HRCT: високорезолуционна компютърна томография

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824; 2. Lynch DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:488-493.

TGF-β като ключов медиатор в патогенезата на ИБФ

TGF-β рецептори се експресират във фибробластните огнища при ИБФ

TGF-β сигнализация е налична във фибробластните огнища при ИБФ




- ▶ TGF-β е свързан със следните патологични процеси при ИБФ
 - Апоптоза на епителни клетки
 - Епително-мезенхимна замяна
 - Миграция на епителни клетки
 - Синтеза на колаген
 - Пролиферация на фибробласти
 - Фибробластна-миофибробластна замяна
 - Допринася за про-ангиогенната среда
- ▶ В експериментални модели, свръхекспресията на TGF-β води до персистираща белодробна фиброза

E, епителни клетки; FF, фибробластни огнища; P, паренхим; TGF-β, трансформиращ растещ фактор

Coward W et al. Ther Adv Respir Dis. 2010;4:367-388. Image reproduced with permission from Lomas N et al. Int J Clin Exp Pathol 2012;5:58-71; Image reproduced with permission from Leppänta O et al. Cell Tissue Res 2012;348:491-503.

ДИАГНОЗА

HRCT: Критерии за модели на обикновена интерстициална пневмония

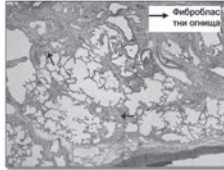
UIP модел ¹ (всички четири признаци)	Възможна UIP модел ¹ (всички три признаци)	Несъвместими с UIP модел ¹ (Някой от седемте признаци)
<ul style="list-style-type: none"> • Сублеврално засягане в основите • Ретикуларни промени • Промени тип пчелна пита с/без бронхоектазии • Липса на признаци, определени като нехарактерни за модел на UIP 	<ul style="list-style-type: none"> • Сублеврално засягане в основите • Ретикуларни промени • Липса на признаци, определени като нехарактерни за модел на UIP 	<ul style="list-style-type: none"> • Възхово или средно-белодробно засягане • Периферо-васкуларно засягане • Обширни промени „матово стъкло“ • Многобройни микроудули • Дискретни кисти • Дифузно мозаечно отслабване/въздушни канали • Консолидации в бронхопневмонични сегменти/лобове
Сигурен UIP модел²	Възможен UIP модел²	Несъвместим с UIP модел²
		

HRCT: Компютърна томография с висока резолюция; UIP: обикновена интерстициална пневмония.

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824; 2. Swartzell N. Respir Res 2013;14:53.

Биопсия: Хистологични промени при ИБФ

- При липсата на типичен UIP модел и наличие на възможни или нехарактерни за UIP признаци на HRCT, трябва да се обмисли хирургична белодробна биопсия
- ИБФ тогава се диагностицира на базата на специфична комбинация от HRCT и хистологична биопсия



Хистологични диагностични критерии за UIP модел

1. Подчертана фиброза/ деформация на архитектурата, +/- промени тип пчелна пита предимно сублеврално/парасептално разположени
2. Разкъсани участъци на нормален паренхим от белодробната фиброза
3. Наличие на фибробластни огнища
4. Липса на признаци, отхвърлящи UIP диагнозата

UIP моделът е сигурен при наличие на ВСИЧКИ четири критерия*

*Когато не всички четири критерия са налични, UIP моделът не е потвърден, но се класифицира като "вероятен", "възможен" или "Не е UIP". HRCT: компютърна томография с висока резолюция; UIP: обикновена интерстициална пневмония.

Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824; Image reproduced with permission from Souza CA et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 175:1531-1539.

Биопсия: Безопасност

Сравнение на Биопсия чрез Отворена белодробна торакотомия спрямо видеоасистирана торакоскопия (VATS)¹

- VATS биопсиите са свързани с понижена смъртност, оперативно време и болничен престой
- Изборът на процедура трябва да се базира на индивидуалните особености на пациента и опитът на хирурга

Висока краткосрочна смъртност след белодробна биопсия²

- Най-сериозното усложнение на белодробната биопсия е смъртността през първите 30 дни след процедурата, с докладвана честота от 3–16.7%³
- Пациентите с идиопатична UIP, които са с атипични симптоми, може да са с по-висок риск за смърт след хирургична биопсия отколкото пациентите, имащи типични за ИБФ симптоми или пациентите с други интерстициални белодробни болести

HRCT: компютърна томография с висока резолюция; UIP: обичайна интерстициална пневмония.

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824; 2. Kortebein R Res 2013;14:43; 3. Utz JP et al. Eur Respir J 2001;17:175–179.

Остри екзацербации на ИБФ

Предложена дефиниция за остри екзацербации

- Остро, клинично значимо влошаване при неустановена причина при пациент с подлежаща ИБФ

Предложени диагностични критерии за остри екзацербации

- Предшна или настояща диагноза ИБФ
- Необяснимо влошаване или развитие на диспнея в рамките на 30 дни
- HRCT с нови двустранни промени тип матово стъкло и/или суперпонирана консолидация върху подлежащи ретикуларни или промени тип пчелна пита съответстващи на UIP модел
- Без данни за белодробна инфекция при ендотрахеална аспирация или бронхоалвеоларен лаваж
- Исключване на други причини, включително
 - Левонамерна сърдечна недостатъчност
 - Белодробна емболия
 - Белодробна травма от неустановена причина

HRCT: високо-резолюционна компютърна томография; IP: идиопатична интерстициална пневмония.

Collard H et al. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:636–643.

Белодробни функционални тестове и диагноза

ИБФ е **рестриктивно** белодробно заболяване

- Виталния капацитет е намален, което ограничава разгъването на белите дробове
- Всички пациенти с интерстициални белодробни заболявания трябва да преминават спирометрия при покой и измерване на дифузионен капацитет в началото, което дава обективна информация за тежестта на заболяването
- При ИБФ, TL_{CO} нивата в началото са по-надеждно ръководство за хода на болестта отколкото другите показатели на белодробната функция при покой
 - $TL_{CO} < 40\%$ може да бъде показател за напреднало фибротично заболяване
- Спад от изходното ниво с $\geq 10\%$ на ФВК или $\geq 15\%$ в TL_{CO} 6–12 месеца след диагнозата са свързани с по-висока смъртност
- При ИБФ десатурация $< 88\%$ по време на 6 минутния тест за ходене в началото, е строг прогностичен белег

ФВК: форсиран витален капацитет; TL_{CO} : трансферен фактор за въглероден оксид.

Wells AU et al. Thorax 2008;63:1–58; 2. Lama VN et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1084–1090.

Остри екзацербации на ИБФ

Travis WD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733–748.

Хематологични и микробиологични тестове

- Няма специфични за ИБФ абнормности в лабораторните показатели¹
- Клетъчния анализ на бронхоалвеоларния лаваж, може да бъде подходящ при някои пациенти²
 - напр. за изключване на хроничен хиперсензитивен пневмонит
- Определени кръвни тестове биха могли да се направят за изключване на други причини за интерстициално белодробно заболяване¹

Тест	Потенциална причина за интерстициално белодробно заболяване
СУЕ	Възпаление
Авто-антитела	Ревматологични болести
Антитела към органичен прах	Хиперсензитивен пневмонит (външен алергичен алвеолит)
Анти-цитоплазматени антитела	Васкулит
Серумен ACE	Саркоидоза

ACE: ангиотензин конвертиращ ензим;

1. Mellzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8–22; 2. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Други тестове: Серумни и маркери от бронхоалвеоларния лаваж

- Ограничени са ретроспективните данни за предиктивната стойност на серумните и маркерите от бронхоалвеоларния лаваж при ИБФ, те не са и широко достъпни в рутинната клинична практика¹

Свързани с повишена болестност / смъртност	Маркери
• Серумни нива на Krebs von den Lungen-6; увеличени при ИБФ ^{2,3}	
• Увеличена серумна CCL18 концентрация ⁴	
• Серумни нива на сурфактантен протеин А и D; увеличени при ИБФ ⁵⁻⁷	

- Проучвания на плазмените и нивата в бронхоалвеоларния лаваж на MMP предполагат, че MMP1 и MMP7 са повишени при пациенти с ИБФ, и MMP7 нивата може да корелират с тежестта на болестта⁸
- Наличието на циркулиращи фиброцити (мезенхимни прогениторни клетки) е свързано с по-лоши шансове за краткосрочно преживяване⁹

MMP: матриксни металлопротеинази; Krebs von den Lungen-6 – серумен гликопротеин; CCL18 – Хемкин лиганд 18

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788–824; 2. Kohno N et al. Chest 1989;96:68–73; 3. Yokoyama A et al. Respirology 2006;11:164–168; 4. Prasse A et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:723–727; 5. Greene KE et al. Eur Respir J 2002;18:439–446; 6. Kinder BW et al. Chest 2009;135:1553–1561; 7. Takahashi N et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1109–1114; 8. Rossa JO et al. PLoS Med 2008;5:e93; 9. Moeller A et al. Am J Respir Crit Care Med 2009;170:588–594.

Съдова колагеноза

- Пациенти без клинични или серологични признаци в началото впоследствие може да развият симптоми на подлежащо заболяване на съединителната тъкан (напр. артрит, абнормни кожни промени)¹
- Съдовата колагеноза е честа причина за интерстициална пневмония, особено неспецифичен интерстициален пневмонит²
- Значителен процент от пациентите с неспецифичен интерстициален пневмонит имат симптоми предполагащи, но несрещайки критериите за съдова колагеноза; въпреки, че тези случаи все още се приемат за идиопатична интерстициална пневмония³

Рентгенологични признаци ¹	Хистологични признаци ¹
• Бронхиектазии далеч от фибротичните участъци	• Плътен периваскуларен колаген
• Белези на белодробна хипертония, непропорционални на размера на фиброзата	• Обширен плеврит
• Плеврален или перикардиален излив, аномалии в хранопровода или костите	• Лимфоидни агрегати с формиране на герминативен център
	• Откриваща се плазмочитна инфилтрация

1. Spagnolo P et al. Multidiscip Respir Med 2012;7:42; 2. Travis WD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733–748; 3. Fischer A et al. Lancet 2012;380:689–98.

Хиперсензитивен пневмонит и азбестоза

	Хиперсензитивен пневмонит ¹	Азбестоза ²
Рентгенологични признаци ³	<ul style="list-style-type: none"> Области с намалено просветляване Центролобуларни възли; средно-върхово преобладаване 	<ul style="list-style-type: none"> Плаки и/или значително задебелване на плеврата Ограничен обхват
Хистологични признаци ³	<ul style="list-style-type: none"> Клетъчна интерстициална пневмония Мултинуклеарни гигантски клетки или грануломи, разположени около бронхиолите 	<ul style="list-style-type: none"> Азбестозни телца Фиброза на бронхиалната стена Редки фибробластни огнища

1. Travis MD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-748;
 2. Roggli VI, et al. Arch Pathol Lab Med 2010;134:462-480; 3. Spagnolo P et al. Multidiscip Respir Med 2012;7:42.

Бремето на ИБФ

Симптоми и съпътстващи заболявания

- Задх (68%), кашлица (59%) и умора (28%) са най-честите симптоми¹
- Значимите съпътстващи заболявания включват белодробна хипертония, сърдечно съдови заболявания и рак на белия дроб, които влошават качеството на живот и преживяемостта на пациентите²
- Емоционалното състояние се променя, появяват се страх, безпокойство, тревога и паника³
 - 23% имат клинично значима депресия^{4,5}

Независимост

- Пациентите изпитват постепенна загуба на лична самостоятелност едновременно с влошаването на здравето и нарастваща невъзможност за изпълнение на рутинните ежедневни дейности, особено след употреба на допълнителен кислород¹

Икономическо въздействие

- Пациентите с ИБФ имат повече хоспитализации, по-дълъг болничен престой, и ползват повече амбулаторни услуги от пациентите без ИБФ²

1. Schoenhek G et al. Chron Resp Dis 2011;8:225-231;
 2. Lee A et al. Respir Med 2014;108:995-997;
 3. Swigins JJ et al. Health Quality Life Outcomes 2005;7:3-61;
 4. De Vries J et al. Eur Respir J 2011;7:954-961;
 5. Ryserson CJ et al. CHEST 2011;139:608-616.

Фамилна интерстициална пневмония и генетични рискови фактори

Фамилна интерстициална пневмония (FIP)

- FIP е наличие на ИБФ при ≥ 2 члена на една и съща фамилия и представлява по-малко от 5% от общия брой случаи с ИБФ¹
- Фамилната и спорадичната ИБФ са клинично и хистологично неразличими, въпреки че фамилните форми могат да се проявят в по-ранна възраст и показват различни модели на генна транскрипция^{1,2}
- Всички пациенти susceptни за ИБФ следователно трябва да се разпитат за фамилна анамнеза, тъй като това може да провокира търсене на генни мутации

Генетични рискови фактори^{1,2}

- Хетерозиготни мутации в следните гени са отговорни за ~20% от всички случаи на FIP
 - SFTPC (~1%)
 - SFTPA2 (~1%)
 - TERT (~15%)
 - TERC (~1%)
- Скоростно геномно сканиране показва общ вариант в промотора на гена MUC5B, който е свързан с развитието на фамилната и спорадичната форма на ИБФ IPF^{3,4}

FIP: фамилна интерстициална пневмония; IPF: идиопатична интерстициална пневмония; MUC5B: мутационен 5B; SFTPA2: сурфактант протеин А2; SFTPC: сурфактант протеин С; TERC: теломеразен РНК компонент; TERT: теломеразна обратна транскриптаза.

1. Spagnolo P et al. Multidiscip Respir Med 2012;7:42; 2. Travis MD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-748; 3. Seibold MA et al. N Engl J Med 2011;364:1503-1512; 4. Kropaki JA et al. Am J Respir Crit Care Med 2015;191:417-426.

Качеството на живот е значително нарушено от ИБФ

Пациентите с ИБФ дават значимо по-лоши оценки на въпросите в SF-36 в сравнение с контролите (с изключение на болката)¹

Лошото качество на живот не може напълно да се обясни с диспнеята²

Диспнеята при ИБФ повлиява по различен начин при мъжете и жените свързаното със здравето качество на живот²

- При мъжете влошава домейните на физическото качество на живот. При жените влошава емоционалните домейни²

*P < 0.05

1. Martinez TY et al. Chest 2000;117:1627-1632.
 2. Han MK et al. Respir Med 2010;104:724-730.

Едновременно присъстващи модели

- На повечето пациенти с хронична идиопатична интерстициална пневмония може да се постави една клинично-рентгенологична хистологична диагноза; въпреки това, множество хистологични и/или HRCT модели могат да бъдат установени при един пациент¹
- Различни модели могат да бъдат видяни на една биопсия или няколко биопсии от различни участъци или когато хистологичните и HRCT модели се различават^{2,3}
- Когато съществуват няколко модела едновременно, „мултидисциплинарна дискусия“ може да определи клиничната значимост на отделните модели

Комбинирана белодробна фиброза и емфизем (CPFE)^{1,4}

- CPFE представлява хетерогенна популация от пациенти, но не се смята, че представлява отделна форма на IPF
- Пациенти с CPFE имат повишен риск от развитие на белодробна хипертония, което предвещава лоша прогноза

CPFE: комбинирана белодробна фиброза и емфизем; HRCT: високо-резолюционна компютърна томография; IPF: идиопатична интерстициална пневмония.

1. Travis MD et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:733-748; 2. Flaherty KR et al. Am J Respir Crit Care Med 2002;164:1722-1727; 2003;3; Flaherty KR et al. Thorax 2003;58:143-143; 4. Jankowich MD and Rounds SS. Chest 2012;141:222-231.

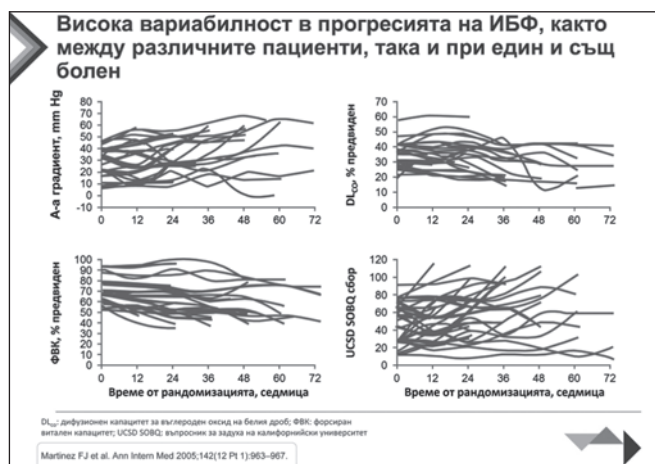
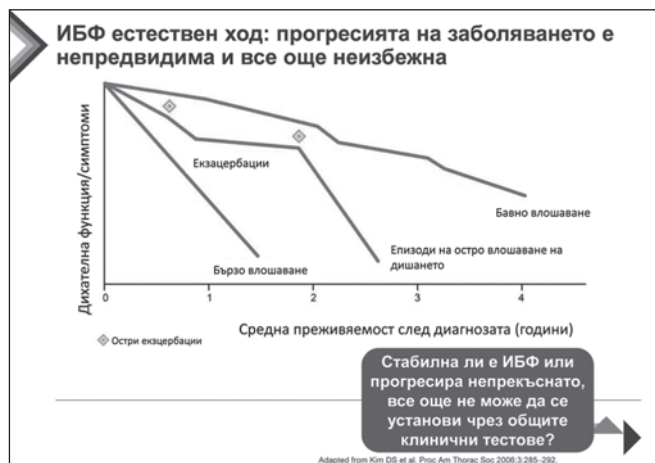
Прогресия на ИБФ и смъртност

- Клиничният ход на ИБФ обикновено е непредвидим, с прогресивно влошаване на белодробната функция¹⁻⁴
 - Обичайно, епизоди на остра екзацербация могат да предшестват влошаването на белодробната функция⁴
 - Малка част от пациентите имат кратка продължителност на заболяването с по-бързо прогресиращо влошаване⁴
- Средната преживяемост е 2-5 години¹⁻⁴
 - Дихателната недостатъчност е причина за 80% от ИБФ свързаната смъртност⁵
 - Сърдечна недостатъчност, бронхогенен карцином, исхемична болест на сърцето, инфекция и белодробен емболизъм също допринасят за смъртност от ИБФ⁵
- 5-годишната преживяемост при ИБФ варира между 20 и 40%⁴⁻⁶
- Смъртността при ИБФ е по-висока, отколкото при много карциноми и други идиопатични интерстициални пневмонии^{6,7}

1. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-792; 2. Meltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:22-22;
 3. Collard HR et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-542; 4. Kim DS et al. Proc Am Thorac Soc 2006;3:285-292;
 5. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:910-916;
 6. Boprakar JA et al. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:199-203;
 7. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009.

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ИБФ

ПРОГНОЗА



Обобщение

- ▶ ИБФ е прогресиращо, необратимо и неизбежно фатално фибротично интерстициално белодробно заболяване с неизвестна причина
- ▶ ИБФ се характеризира с прогресивно и необратимо понижаване на белодробната функция
- ▶ ИБФ е заболяване с много непредвидимо протичане
- ▶ ИБФ е резултат от остро и хронично нараняване на белия дроб, абнормно възстановяване и прогресия на фиброзата
- ▶ ИБФ е свързана с висока степен на болестност и смъртност и има много лоша прогноза със средна преживяемост 2-5 години

ИБФ е прогресивно и опустошително белодробно заболяване

Характеристики свързани с повишен риск от смърт

Изходни фактори*	Лонгитудинални фактори
<ul style="list-style-type: none"> • Степен на диспнея† • DL_{CO} < 40% от предвидения • Десатурация $\leq 88\%$ по време на 6MWT • Степен на промени тип пчелна пита на HRCT† • Белодробна хипертония 	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличаване на диспнеята† • Абсолютно понижаване на ФВК $\geq 10\%$ • Абсолютно понижаване на DL_{CO} $\geq 15\%$ • Абсолютно понижаване на 6MWD ≥ 50 m • Влошаване на фиброзата на HRCT† • Понижение на ФВК или DL_{CO} увеличава риска от смърт в следващите 6-12 месеца

* Илюстриран форсиран витален капацитет е с месечна предвидителна стойност. † Същия момент няма единен подход за измерване. 6MWD: 6-минутен тест за ходене; DL_{CO}: дифузионен капацитет на белия дроб за въглероден оксид; ФВК: форсиран витален капацитет.

Adapted from Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824. du Bois RM et al. Eur Respir J 2014;43(5):1421-1429.

ЛЕЧЕНИЕ НА ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА PIRFENIDON (ESBRIET)

Коста Костов

Начални послания свързани с терапията

1. Стара постановка:

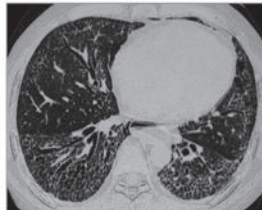
"ИБФ е генерализирано хронично възпаление (алвеолит), прогресиращо до широко разпространена белодробна фиброза"

2. Нова парадигма:

"ИБФ е заболяване, причинено от повтарящи се алвеоларни епителни увреждания, последвани от ненормален фибротичен оздравителен отговор, характеризира се с мисофибробластна пролиферация и прогресивно отлагане на екстрацелуларен матрикс при генетично чувствителни индивиди, като нерегулираната фибропролиферация води до продължителна загуба на алвеоларна епителна клетъчна функция, включваща нарушение на епителната базална мембрана, ангиогенеза, гладкомускулна пролиферация, инфилтрация с мононуклеарни клетки, акумулация на съединителна тъкан, формиране на кисти и ремоделиране на белодробната архитектура"

Honeycombing sign (пчелна пита)

Белегът "пчелна пита" отразява промените в белодробния паренхим, довели до напълно заличена нормална структура, заместена от псевдокисти (предимно базално) с неправилни, дебели стени, придаващи килийчен вид, с образ на "пчелна пита".



ИБФ е фатална болест с непредвидим и вариабелен ход и повечето пациенти се влошават за няколко години, а малцинство остават стабилни или се сриват бързо (остра екзацербация)!

Лечение на ИБФ

- Лечебните препоръки при ИБФ се движат от силно "НЕ", до силно "ДА".
- Силно "ДА" се отнася само за две терапевтични стратегии:
 1. Дълготрайна кислородотерапия
 2. Белодробна трансплантация (само 3-5% от болните при 5 год. преживяемост – 50-56%)
- Всички останали стратегии се люшкат между слабо "ДА" и силно "НЕ"
- При всички възможности за лечение днес, прогнозата на ИБФ е изключително лоша – средна преживяемост 3-5 г.

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
 2. Raghu G et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.
 3. Collard HR et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-42.
 4. Kim DS et al. Proc Am Thorac Soc 2008;3:285-92.
 5. Maltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8-22.

Фокусът на медикаментозната терапия се измести

- ▶ Исторически, ИБФ се счита за възпалителна болест, която се лекува с противовъзпалителни медикаменти¹
- ▶ Промените в разбирането на патогенетичните механизми, промените и терапевтичната стратегия
 - Днес се счита, че инфламацията има само допълнителна роля²
- ▶ **Фиброзата е доминиращ процес!**

➔ Антибиотиците са атрактивни кандидати за терапия на ИБФ!

1. Maltzer EB and Noble PW. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8-22.
 2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.
 © 2013, InterMune

ESBRIET

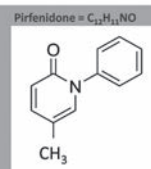
- Pirfenidone е първият медикамент одобрен в Европа за лечение на възрастни пациенти с лека до умерена ИБФ.
- Pirfenidone е перорален медикамент.
- Pirfenidone действа по няколко патогенетични механизма.

Summary of Product Characteristics April 2013.

Esbriet:

Esbriet е антифибротичен, противовъзпалителен и антиоксидантен агент, който забавя понижението на БФ и прогресията на ИБФ¹

- Pirfenidone (5-метил-1-фенил-2-[1H]-пиридон)
- Орална бионаличност²
 - Синтетична непептидна молекула²
 - С ниско молекулно тегло (FW = 185.22 g/mol)²
 - Пиридон, който съдържа пиридинов пръстен, носещ кетон²



Esbriet е първото одобрено лечение за ИБФ в Европа и Япония и е лицензиран за приложение в Европа, Северна Америка, Азия и Латинска Америка¹

1. King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092; 2. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. CID=40632. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40632> (accessed February 2015).

Esbriet: интегрирани биологични действия

Антифибротично

- Инхибира синтеза и активността на TGF-β, мощен медиатор на фиброгенезата^{1,2,4}
- Инхибира фибробластната пролиферация^{1,2}
- Понижава секрецията на колаген^{1,2,4,7}
- ↓ Експресията на про-фибротични гени отговор на фибротични стимули^{1,4}

Противовъзпалително

- ↓ TNF-α секрецията в ендотоксин – стимулираните клетки^{3,5,6}
- Профилатиката с пирфенидон предпазва мишиите от ендотоксичен шок
 - Тъй като на Про-възпалителните цитокини⁵
 - Тъй като на Противовъзпалителните цитокини⁵


Антиоксидантно

- Мощна антиоксидантна и антифибротна активност при експериментална цирроза⁸

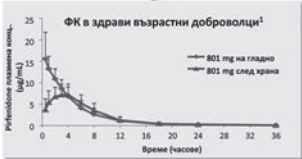
Въпреки, че точния механизъм на действие е неясен, данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания предлагат, че pirfenidone има множествени биологични ефекти

TGF-β: трансформиращ растителен фактор-β; TNF-α: тумор некротизиращ фактор-α.
 1. Di Sarolo A et al. J Hepatol 2002;37:584-591; 2. Scharfetter CI et al. Eur Respir Rev 2011;20:85-97;
 3. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2008;590:400-406; 4. Nakayama S et al. Life Sci 2008;82:210-217; 5. Oku H et al. Eur J Pharmacol 2002;446:187-193; 6. Grzeskowiak K et al. Int Immunopharmacol 2008;8:679-687; 7. Iyer SK et al. J Pharmacol Exp Ther 1999;289:211-218; 8. Soltzberger-Moneys et al. Eur J Pharmacol 2008;595:69-77.

Esbriet: Основни фармакокинетични характеристики



ФК в здрави възрастни доброволци¹



Пирфенидон се метаболизира основно от CYP1A2 (70–80%) с малко участие на CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1

Чернодробен метаболизъм²

Бъбречно елиминирање¹

Пирфенидон трябва да се приема с храна¹

- Нивото на абсорбция
- Също до 50%
- Води до намалено гадене и замаяност

CYP: цитохром P450; PK: фармакокинетика.

1. Rubin CM et al. Pulm Pharmacol 2009;22:279–281; 2. Esbriet: KPI 07.05.2015.

Клинични проучвания CAPACITY: две едновременни многонационални фаза III изпитвания за Esbriet при ИБФ

Проучване 004 (N = 435)

Проучване 006 (N = 344)

72 weeks*

Първична цел

Завършване на проучването

RECAP Pirfenidone 2403 mg/d

Първична цел:
Промяна в % ФВК от изходното ниво до седмица 72

Вторични цели:

- Категоричен ФВК
- PFS[†]
- Влошаване на ИБФ[‡]
- Диспнея
- 6MWD
- Влошаване на SpO₂ по време на 6MWT
- Промяна в % предвиден DL_{CO}
- Фиброза на HRCT

* Всички пациенти остават в двойно слепото проучване до завършване на последния пациент на 72 седмичното лечение.

† PFS: времето до ≥ 20% понижаване в % предвиден ФВК, ≥ 15% понижаване в % предвиден DL_{CO} или смърт;

‡ време до остра екзацербация, смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация поради дилателни проблеми.

6MWD: 6-минутен тест за ходене; DL_{CO}: дифузионен капацитет за въглероден оксид; ФВК: форсиран витален капацитет; HRCT: високорезолуционна компютърна томография; PFS: свободно от прогресия преживяемост; SpO₂: кислородна сатурация, измерена чрез пулсова оксиметрия.

Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760–1769.

КЛИНИЧНА ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ

Pirfenidone

CAPACITY 004 и 006: Демографски и изходни характеристики

	Проучване 004			Проучване 006	
	Pirfenidone 1197 mg/d (n = 87)	Pirfenidone 2403 mg/d (n = 174)	Плацебо (n = 174)	Pirfenidone 2403 mg/d (n = 171)	Плацебо (n = 173)
Възраст, години	68.0 ± 7.6	65.7 ± 8.2	66.3 ± 7.5	66.8 ± 7.9	67.0 ± 7.8
Мъжки пол, n (%)	65 (75)	118 (68)	128 (74)	123 (72)	124 (72)
ФВК, % предвиден	76.4 ± 14.4	74.5 ± 14.5	76.2 ± 15.5	74.9 ± 13.2	73.1 ± 14.2
DL _{CO} , % предвиден	47.2 ± 8.2	46.4 ± 9.5	46.1 ± 10.2	47.8 ± 9.8	47.4 ± 9.2
6MWD, м	417.5 ± 112.8	411.1 ± 91.8	410.0 (90.9)	378.0 (82.2)	399.1 (89.7)
Допълнителна кислородна употреба, n (%)	15 (17)	29 (17)	25 (14)	48 (28)	49 (28)
HRCT "Сигурна ИБФ", n (%)	83 (95)	159 (91)	164 (94)	149 (87)	158 (91)
Хирургична белодробна биопсия, n (%)	32 (37)	86 (49)	85 (49)	94 (55)	94 (54)
Топлонопушене, n (%)					
Нитога	27 (31)	56 (32)	51 (29)	59 (35)	64 (37)
Бивш пушач	57 (66)	110 (63)	114 (66)	112 (65)	101 (58)
Current*	3 (3)	8 (5)	9 (5)	0	8 (5)

6MWD: 6-минутно изпитание за ходене; DL_{CO}: дифузионен капацитет за въглероден оксид; ФВК: форсиран витален капацитет; HRCT: високорезолуционна компютърна томография. Стойностите са средни или средни ± стандартно отклонение, освен ако друго не е упоменато. * според протокола, пациентите трябва да спрат да пушат преди да влязат в проучването.

Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760–1769.

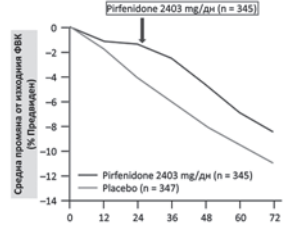
Esbriet: преглед на клиничните проучвания

Проучване (географски регион)	Терапевтичен протокол	брой	Продължителност	Първични анализи на ефикасността
Спонсорирани от InterMune- многонационални фаза III проучвания				
CAPACITY проучване 004 (Европа/САЩ/Австралия) ¹	Pirfenidone 2403 mg/d спрямо плацебо и спрямо pirfenidone 1197 mg/d	435	72 седмици	Промяна в % предвиден ФВК от изходното ниво до седмица 72
CAPACITY проучване 006 (Европа/САЩ/Австралия) ¹	Pirfenidone 2403 mg/d спрямо плацебо	344	72 седмици	Промяна в % предвиден ФВК от изходното ниво до седмица 72
ASCEND проучване 016 (Европа/САЩ/Австралия/Азия/Южна Америка) ²	Pirfenidone 2403 mg/d спрямо плацебо	555	52 седмици	Промяна от изходното ниво до седмица 52 в % предвиден ФВК
Спонсорирани от Shionogi клинични проучвания				
SP2 Фаза II ³ (Япония)	Pirfenidone 1800 mg/d спрямо плацебо	109	52 седмици	Промяна в 6 MWT SpO ₂ от изходното ниво до 48 седмици
SP3 Фаза III ⁴ (Япония)	Pirfenidone 1800 mg/d спрямо плацебо и спрямо 1200 mg/d	275	325 дни	Промяна във ФВК от изходното ниво до 52 седмици

6MWT: 6-минутен тест за ходене; ФВК: форсиран витален капацитет; ITT: intention to treat; SpO₂: кислородна сатурация измерена чрез пулс оксиметрия; VC: витален капацитет.

1. Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760–1769; 2. King TE et al. N Engl J Med 2014; 370:2083–2092; 3. Akuma A et al. Ann J Respir Crit Care Med 2005;171:1040–1047; 4. Taniguchi H et al. Eur Respir J 2010;35:821–829.

CAPACITY 004 и 006: Обобщеният анализ подкрепя ефекта на Esbriet върху ФВК



Седмича	Абсолютна разлика %	Относителна разлика %	P-value
12	0.5	28.5	0.003
24	2.7	63.6	<0.0001
36	3.5	57.5	<0.0001
48	3.3	41.6	<0.0001
60	2.4	25.1	0.0003
72	2.5	22.8	0.005

Обобщен анализ на данните* от проучвания 004 и 006 подкрепя терапевтичния ефект на pirfenidone върху намаляването на предвидения ФВК при пациенти с ИБФ

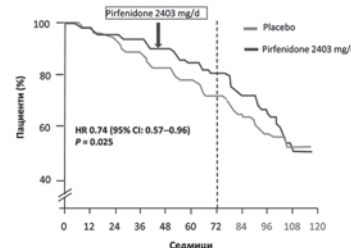
* Експлозивен анализ. ФВК: форсиран витален капацитет.

Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760–1769.

ПРОГРАМА CAPACITY

Pirfenidone

CAPACITY 004 и 006 обобщени анализи: Esbriet удължава свободната от прогресия преживяемост (PFS)



Седмича	Pirfenidone	Placebo
12	341	345
24	329	329
36	317	303
48	306	280
60	284	261
72	264	239
84	116	95
96	58	50
108	12	11
120	2	1

В обобщен анализ,* лечението с Esbriet е свързано с 26% редукция на риска от смърт или прогресия на заболяването

* Експлозивен анализ. Клиничните проучвания нямат силата да оценят смъртността. PFS: свободно от прогресия преживяемост.

Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760–1769.

SARACITY обобщени данни: Чести нежелани реакции

Пациенти, n (%)	Pirfenidone 2403 mg/d (n = 345)	Placebo (n = 347)
Гадене	125 (36)	60 (17)
Обрив	111 (32)	40 (12)
Диспнея	66 (19)	26 (7)
Замаяност	63 (18)	35 (10)
Повръщане	47 (14)	15 (4)
Реакция на фоточувствителност	42 (12)	6 (2)
Анорексия	37 (11)	13 (4)
Артралгия	36 (10)	24 (7)
Безсъние	34 (10)	23 (7)
Подуване на корема	33 (10)	20 (6)
Понижен апетит	30 (9)	10 (3)
Стомашен дискомфорт	29 (8)	6 (2)
Загуба на тегло	28 (8)	12 (3)
Коремна болка	26 (8)	12 (3)
Астения	24 (7)	13 (4)
Болки в гърлото	24 (7)	16 (5)
Сърбж	22 (6)	14 (4)
Горещи вълни	18 (5)	4 (1)

Esbriet, като цяло е добре поносим; честите НЛР включват стомашночревни прояви, фоточувствителност и обрив

* Наблюденията се с честота ≥ 5% при пациентите получаващи pirfenidone 2403 mg/day в проучване O04 в проучване O06, и с честота ≥ 1.5-кратно повече отколкото при пациентите получаващи placebo.

Noble PW et al. Lancet 2011;377:1760-1769.

ASCEND: Демографски и изходни характеристики

	Pirfenidone (n = 278)	Placebo (n = 277)
Възраст, години	68.4 ± 6.7	67.8 ± 7.3
Мъжки пол, n (%)	222 (79.9)	213 (76.9)
Включени в U.S. пациенти, n (%)	187 (67.3)	184 (66.4)
Бивши пушачи, n (%)	184 (66.2)	169 (61.0)
ФВК, % предвиден	67.8 ± 11.2	68.6 ± 10.9
ФЕО ₂ /ФВК отношение	0.84 ± 0.03	0.84 ± 0.04
DLco, % предвиден	43.7 ± 10.5	44.2 ± 12.5
Диспнея, UCSD SOBQ	34.0 ± 21.9	36.6 ± 21.7
6MWD, м	415.0 ± 98.5	420.7 ± 98.1
Допълнителна O ₂ употреба, n (%)	78 (28.1)	76 (27.4)
Време от поставяне на диагнозата, г.	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.1
HRCT "сигурна ИБФ", n (%)	266 (95.7)	262 (94.6)
Хирургична белодробна биопсия, n(%)	86 (30.9)	79 (28.5)

Стойностите са показани, като средни ± стандартно отклонение, освен в случаите, когато е показано друго. 6MWD: 6-минутен тест за ходене; DLco: дифузионен капацитет за бял дроб; FE01: форсиран експираторен обем за 1 сек; FVC: форсиран витален капацитет; HRCT: високорезолуционна компютърна томография; UCSD SOBQ, Въпросник за задуха на университета в Калифорния.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ ASCEND

Pirfenidone

ASCEND: Разпределение на пациентите

Рандомизирани N = 555

- Pirfenidone 2403 mg/d N = 278**
 - Завършили лечението n = 223 (80.2%)
 - Прекъснали лечението n = 55 (19.8%)
- Placebo N = 277**
 - Завършили лечението n = 238 (85.9%)
 - Прекъснали лечението n = 39 (14.1%)

Основна причина за прекъсване:

- Pirfenidone:** НЛР 35 (12.6%), Смърт 4 (1.4%), Трансплантация 6 (2.2%)
- Placebo:** НЛР 24 (8.7%), Смърт 5 (1.8%), Трансплантация 1 (0.4%)

НЛР: Нежелана лекарствена реакция.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

Клинично проучване ASCEND дизайн

Дизайнът на ASCEND, фаза III клинично изпитване на pirfenidone при ИБФ, е модифициран спрямо този на SARACITY изпитванията, както следва

	SARACITY	ASCEND
Продължителност	72 седмици	52 седмици
Включващи критерии	<ul style="list-style-type: none"> % предвиден ФВК ≥ 50 % предвиден DL_{CO} ≥ 35 едновременно % предвиден ФВК или % предвиден DL_{CO} ≤ 90 ФЕО₂/ФВК отношение ≥ 0.70 Време от поставяне на диагноза ИБФ ≤ 48 месеца 	<ul style="list-style-type: none"> % предвиден ФВК < 90% и ≥ 50 % предвиден DL_{CO} < 90% и ≥ 30 ФЕО₂/ФВК отношение ≥ 0.80 Време от поставяне на диагноза ИБФ ≥ 6 месеца и < 4 години
Рентгенологични, хистологични и спирометрични резултати	Обсъждани и потвърждение в сайта	Централно обсъждани и потвърждение

DL_{CO}: дифузионен капацитет за въглероден оксид; FE0₂: форсиран експираторен обем на 1 сек.; ФВК: форсиран витален капацитет.

King TE et al. Eur Respir J 2014;44 (Suppl 58): 4629.

ASCEND анализ на първичните данни за ефикасност: Ефект на Esbriet върху ФВК на седмица 52

Понижение на ФВК FVC ≥ 10% или смърт

Група	Пациенти (%)
Pirfenidone (n = 278)	16.5
Placebo (n = 277)	31.8

Относителна разлика 47.9%*

Без понижение на % предвиден ФВК

Група	Пациенти (%)
Pirfenidone (n = 278)	22.7
Placebo (n = 277)	9.7

Относителна разлика 132.5%*

* Rank ANCOVA (pirfenidone vs placebo) P-value < 0.000001. ФВК: форсиран витален капацитет.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

ASCEND: дизайн

Ден 1 Рандомизация 1:1 към pirfenidone 2403 mg/дн или плацебо

28 дни изпитване

52 седмици Продължителност на лечението

28 дни проследяване

Оценка на клинична ефикасност: Ден 1 и седмици 13, 26, 39, 52

Първична цел: Промяна във ФВК от изходното ниво или смърт до седмица 52

Ключови вторични цели*:

- Промяна в 6MWD (m)
- PFS†

Допълнителни вторични цели:

- Смъртност от всички причини
- Смъртност от ИБФ
- Промяна в диспнеята‡

* 6MWD и PFS са тестови монотонни, използвайки процедурата на Hochberg; † дефинирано, като времето до първа поява на потвърдено ≥ 10% понижение във ФВК, или потвърдено ≥ 50 m понижение в изминатото разстояние при 6MWD или смърт; ‡ измерено чрез UCSD SOBQ; 6MWD: 6-минутен тест за ходене; ФВК: форсиран витален капацитет ИБФ: идиопатична белодробна фиброза; PFS: свободна от прогресия преживяемост; UCSD SOBQ: Въпросник за задуха на университета в Калифорния.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

ASCEND: Процент пациенти с понижение ≥ 50 м в разстоянието изминато при 6-минутния тест за ходене или смърт по време на проучването

Седмица	Pirfenidone (n = 278) (%)	Placebo (n = 277) (%)
13	13.0	16.5
26	18.0	28.0
39	23.0	35.0
52	22.7	31.8

Esbriet води до 27.5% относителна редукция на процента пациенти, които имат понижение от 50 m или повече в 6 минутния тест за ходене или смърт на седмица 52

* Ranked analysis of covariance. 6MWD: 6-минутен тест за ходене.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083-2092.

Pirfenidone

CAPACITY и ASCEND ОБОБЩЕНИ АНАЛИЗИ

CAPACITY и ASCEND обобщена популация: обобщение на резултатите за ефикасност на седмица 52

Резултат	Благоприятства плацебо	Благоприятства pirfenidone	P-value
Понижение в %FVC ≥ 10% или смърт			< 0.0001
Понижение в 6MWD ≥ 50 m или смърт			0.0004
Свободна от прогресия преживяемост			< 0.0001
Понижение в UCSD SOBQ ≥ 20 точки или смърт			0.0471
Смъртност от всички причини			0.0107
Смъртност след успешно лечение от всички причини			0.0094
Свързана с ИБФ смъртност			0.0029
Смъртност след успешно лечение от ИБФ			0.0061

Относителен риск/коэффициент на риска

6MWD: 6-минутен тест за ходене; ФВК: форсиран витален капацитет; ИБФ: идиопатична белодробна фиброза; UCSD SOBQ, въпросник за задуха на Университета в Калифорния.

Noble PW et al. Am J Respir Crit Care Med 2014;ATS meeting abstract A3423

Обобщена популация: Esbriet редуцира понижението на ФВК

Месец*	Абсолютна разлика (%)	Относител на разлика (%)	Rank ANCOVA P-value
3	1.4	33.2	< 0.0001
6	5.9	48.6	< 0.0001
9	9.1	50.4	< 0.0001
12	11.5	43.8	< 0.0001

Esbriet редуцира броя на пациентите с ≥ 10% понижение на ФВК или смърт с 44% на седмица 52

* оценено на седмица 12, 24, 36 и 48 в CAPACITY и седмица 13, 26, 39 и 52 в ASCEND. ФВК: форсиран витален капацитет.

Noble PW et al. Am J Respir Crit Care Med 2014;ATS meeting abstract A3423 (presented as a poster).

Pirfenidone

ДЪЛГОСРОЧНА БЕЗОПАСНОСТ И УПРАВЛЕНИЕ НА СТРАНИЧНИТЕ ЕФЕКТИ

Смъртност от всички причини в ASCEND и CAPACITY обобщена популация на седмица 52

В предопределения обобщен анализ на смъртността от всички причини, pirfenidone редуцира риска от смърт с 48% на седмица 52 сравнено с placebo (P = 0.01)

* Cox proportional hazards model; † log-rank test.

Noble PW et al. Am J Respir Crit Care Med 2014; ATS meeting abstract A3423 (presented as a poster).

Интегрираната популация включва пациенти от четири клинични проучвания с Esbriet

Интегрирана популация пациенти (N = 1299)
Експозиция на pirfenidone:
• Study 002 (N = 83)
• Study 004 (N = 261)
• Study 006 (N = 171)
• Study 016 (N = 278)
• Study 012 (N = 274)

Кумулативна експозиция = 2059 пациенто-годиши
Средна експозиция = 2.6 години (диапазон 1 седмица–7.7 години)

* Пациентите, които са включени след 2-ра промяна в протокола (15 Септември 2005) са били третирани с таргетната поддържаща доза 2403 mg/дн приложена с храната 3 пъти дневно след 2 седмичен период на титрация. PEY: Година експозиция на пациентите.

Lancaster L et al. Submitted for publication 2015.

Смъртност от ИБФ (седмица 52): ASCEND, CAPACITY, и обобщена популация

Пациенти, n (%)	Pirfenidone 2403 mg/дн	Placebo	Коефициент на риска (95% CI) ¹	P-value ¹
ASCEND* (N = 555)	3 (1.1)	7 (2.5)	0.44 (0.11–1.72)	0.226
CAPACITY* (N = 692)	4 (1.2)	15 (4.3)	0.27 (0.09–0.81)	0.012
Обобщена популация* (N = 1,247)	7 (1.1)	22 (3.5)	0.32 (0.14–0.76)	0.006

В обобщената популация, риска от смърт от ИБФ на седмица 52 е редуциран с 68% в групата с pirfenidone сравнено с плацебо групата

* Пре-специфицирана вторична крайна цел в ASCEND; Текстова анализ на CAPACITY; ¹Cox proportional hazards model; ²log-rank test.

King TE et al. N Engl J Med 2014;370:2083–2092.

RECAP: Отворено удължено проучване

Дългосрочната безопасност на Esbriet е оценена в отвореното проучване RECAP при пациенти с ИБФ, които са завършили проучванията CAPACITY или ASCEND

Пациенти, %	RECAP* (n = 603)		CAPACITY (n = 347)	
	Pirfenidone ¹ (n = 603)	Placebo (n = 347)	Pirfenidone ¹ (n = 345)	Placebo (n = 347)
Диспнея	37	19	19	22
Кашлица	36	30	30	29
ИБФ	35	16	16	21
Инфекция на ГДП	34	31	31	29
Бронхит	33	14	14	17
Гадене	33	36	36	17
Назофарингит	27	21	21	24
Диария	27	29	29	19
Умора	26	30	30	20
Замаяност	22	18	18	10

* Междинни анализи на RECAP от включването (Септември 2008–Август 2013). Средна експозиция на pirfenidone в RECAP: 163 седмици (диапазон 1–257); ¹pirfenidone 2403 mg/дн. ГДП: горни дихателни пътища.

Costabel U et al. Eur Respir J 2014; 44 (Suppl S8):1903.

Стомашно-чревни и кожни нежелани събития, наблюдавани рано в курса на лечение с Esbriet

Честота (%)

Период (месеци)

Гадене
Повръщане
Фоточувствителност
Обрив

Анализ на новопоявилите се нежелани събития през 6 месечен интервал, показва, че стомашно-чревните и кожните нежелани събития намаляват значително след първите 6 месеца

Valleyre D et al. Respirol 2014;19:740-747.

Обобщение

- Esbriet е първото одобрено лечение за ИБФ
- Четири фаза III клинични проучвания, включително три многонационални, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани показват, че Esbriet редуцира понижението на белодробната функция при пациенти с лека до умерена ИБФ
- Сигнификантни и клинично значими терапевтични ефекти са демонстрирани при редица показатели (ФВК, смъртност, 6MWD)
- Esbriet е показал **благоприятен профил на безопасност**; като цяло нежеланите реакции са леки или умерени, управляеми и без клинични последици

Esbriet има благоприятен полза-риск профил и е подходящо лечение за пациентите с ИБФ

6MWD: 6-минутен тест за ходене; ФВК: форсиран витален капацитет; PFS: свободна от прогресия преживяемост.

Експертите препоръчват поетапен подход за предотвратяване и намаляване на свързаните с Esbriet нежелани събития

- Обучение на пациентите, превенция на нежеланите събития и профилактична терапия
- Ако е налице нежелано събитие и симптомите не отшумяват: понижение на дозата до изчезване на симптомите
- При персистиране на нежеланите ефекти: временно прекратяване на терапията
- Когато нежеланите събития изчезнат или станат поносими: бавно покачване на дозата до препоръчаната или торелираната такова

Costabel U et al. Adv Ther 2014; 31:375-391.

Pirfenidon

При болните с лека към умерена ИБФ:

- (FVC>50%; DLco≥35; 6MWT дистанция ≥ 150 метра) има известна полза от ранното лечение с Pirfenidon и Nintedanib, при което се очаква в 30% редуциране риска от болестна прогресия.

1. Neill A, Shea B.S., Tager A.M., et al. New Therapeutic Targets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An J Respir Crit Care Med 190, 867-876, 2014
2. Raghu G., Salzman M. Nintedanib and pirfenidone: New Antifibrotic Treatments Indicated for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 191, 2015, 252-254

Pirfenidone

ESBRIET® КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

PIRFENIDON

- Слабо "НЕ" в официалните консенсуси на ATS/ERS, но засега няма по-добра медикаментозна алтернатива за продължителна терапия.

An Official ATS/ERS/ALAT Statement. Am J Respir Crit Care Med Vol 183, pp 788-824, 2011

Esbriet® информация от Европейската КХП

Дозирание и прилагане	<ul style="list-style-type: none"> Титриране <ul style="list-style-type: none"> Ден 1-7: 801 mg/дн Ден 8-14: 1602 mg/дн Ден 15 и след това: 2403 mg/дн Препоръчителната дневна доза е 3 x 267 mg капсули 3 x дневно с храна (= 2403 mg/дн)
Нежелани странични ефекти	<ul style="list-style-type: none"> Честите (≥ 10%) нежелани реакции включват гадене, обрив, умора, диария, диспнея и реакции на фоточувствителност Сериозните нежелани реакции имат подобна честота в групите с pirfenidone и плацебо в клиничните проучвания
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> Сръчувателност към активната субстанция или помощните вещества Употреба на fluvoxamine Тежко чернодробно увреждане или краен стадий на чернодробно заболяване Тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 mL/min) или краен стадий на бъбречно заболяване, налагащо диализа
Специални предупреждения	<ul style="list-style-type: none"> Докладвани са повишения на ALT и AST Излагането на директна слънчева светлина трябва да се избягва или минимализира Докладвани са замаяност и умора Докладвана е загуба на тегло
Лекарствени взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> Метаболизира се от CYP1A2

Esbriet Summary of Product Characteristics: 07/05/2015

Послания за дома

- ИБФ няма дефинитивно лечение, което да спре развитието на болестта
- Кортикостероидите отстъпиха в лечебния план и се прилагат само при екзацербации
- Патогенетичните средства, които повлияват фибротичния процес и възстановителните процеси са най-актуални!
- Патогенетичното лечение (pirfenidone, nintedanib) трябва да стартира максимално рано в течението на болестта.
- Въпреки успехите на съвременната терапия, продължителността на живота остава силно ограничена

СЕСИЯ 7

Възможности за персонализирани грижи при редките болести

Модератори: Проф. Рагка Тинчева, проф. Ивайло Търнев

- ▶ Клинична и геномна характеристика на краниосиностозата**
С. Бояджиев

- ▶ Възможности за персонализирана медицина в детската**
ендокринология
И. Стоева

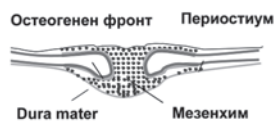
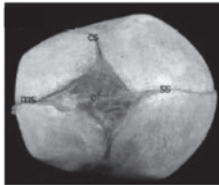
- ▶ Съвременен подход за генетична диагностика при редки болести с**
ново генерационно секвениране
Д. Тончева, Л. Балабански

- ▶ Клиничен спектър на болестта на Niemann Pick C. Възможности за**
диагностика и лечение в България
Т. Чамова, В. Гергелчева, А. Киров, Т. Тодоров, С. Желязкова,
Дж. Самуел, М. Радионова, Ст. Сарафов, С. Черникова,
Ст. Кръстев, А. Тодорова, И. Търнев

КЛИНИЧНА И ГЕНОМНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА КРАНИОСИНОСТОЗА

Симеон Бояджиев

Сутурите са растежните центрове на черепа



Сутурен комплекс


Функции на сутурите:

- Конфигуриране на черепа при раждането
- Позволява растеж на мозъка
- Абсорбира механични травми при децата


Видове КС:

Първична:

Синдромна
(- 25%; >180 болести)



Несиндромна- 75%



Вторична

- microcephaly
- encephalocele
- MPS
- thalassemia
- rickets
- hyperthyroidism

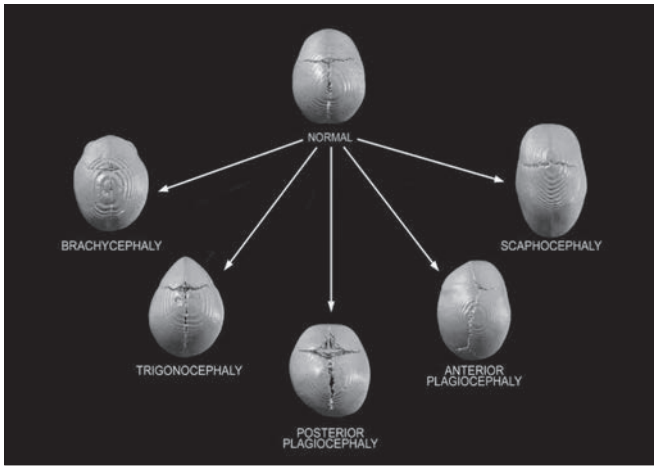
Трудно е да се отдиференцира синдромна от несиндромна КС



Muenke syndrome
FGFR3 P250R



Saethre-Chotzen syndrome
TWIST 433_455del23



Генетичен анализ на краниосиностоза:

- Цели:
 - Събиране и характеризиране на пациенти с КС
 - Откриване на гените и генните системите проच्याващи КС
 - Откриване на фактори на околната среда
 - Откриване на биологични маркери
 - Профилактика – пренатален скрининг с кръвта на бременната
 - Пренатално и постнатално НЕ-хирургично лечение
- Методи за анализ на КС
 - Геномни асоциативни изследвания (GWAS)
 - Геномни изследвания – секвениране на екзома и генома (whole-exome and whole-genome sequencing)
 - Функционален анализ на откритите кандидат гените за КС
 - Създаване на релевантни модели – мишки, риби, т.н.



ICC website – genetics.ucdmc.ucdavis.edu

UC DAVIS SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF PEDIATRICS

Section of Genetics

International Craniosynostosis Consortium

Invitation For Participation In A Research Study

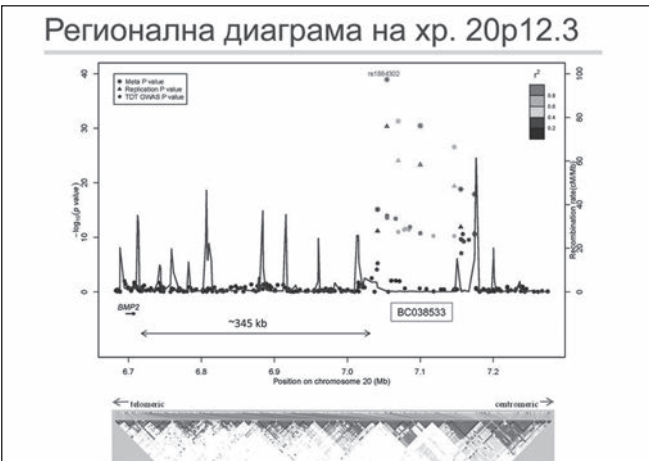
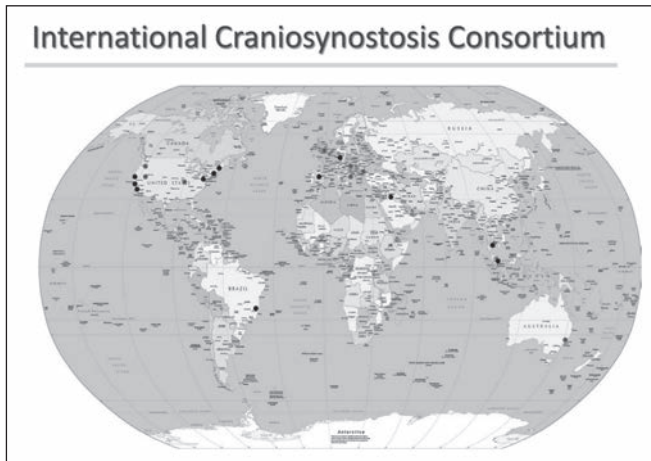
We are researchers from the International Craniosynostosis Consortium. Our research involves studying the causes of craniosynostosis and the ultimate goal is to identify genes and environmental factors causing this condition.

We are recruiting families with at least one child with craniosynostosis. If they agree to participate each family member will need to sign a consent form. We will arrange for a clinical examination and blood sample collection from the child and his or her biological parents. These samples will be prepared so that we will not need another sample in the future. The families will not benefit directly, but we hope by learning about the cause for craniosynostosis that some day we will be able to provide better care to craniosynostosis patients. The results of our study will be published, but the participants will be coded by identification number and will remain anonymous.

These families will also be asked to participate in a survey, designed to identify environmental factors that may be causing craniosynostosis. All responses to the questionnaire will be kept confidential. There will be no charges to participants in the study.

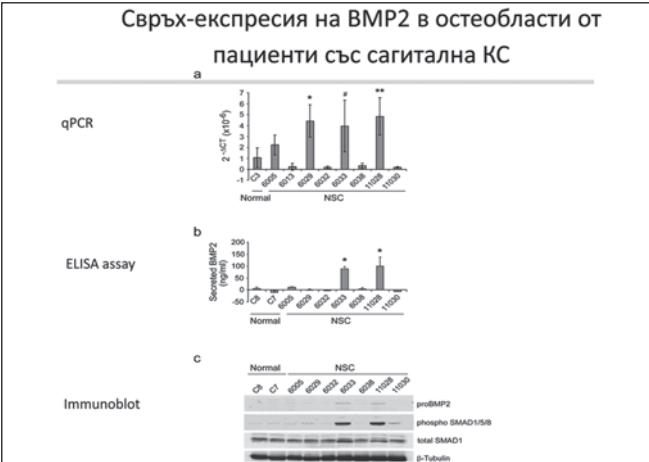
Please contact Dr. Simon Boyd, M.D. or Dr. Araceli Cuellar, Ph.D. to inquire about our study, or to make arrangements for participation.

Simon Boyd, M.D. Professor of Pediatrics and Clinical Genetics
Araceli Cuellar, Ph.D. Postdoctoral Scholar University of California Davis



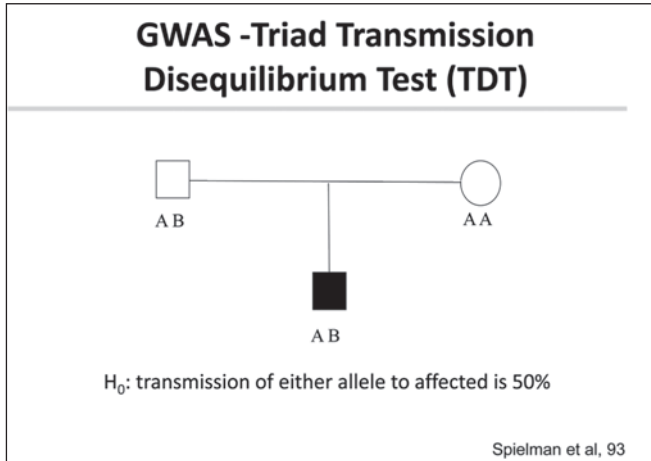
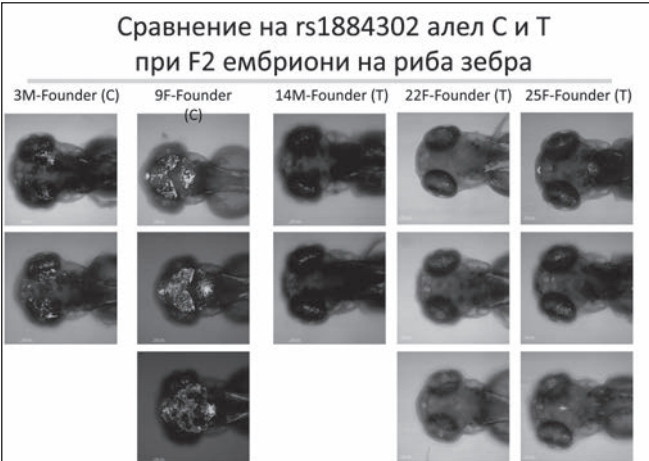
Асоциативен геномен анализ (GWAS) на сагитална КС

- Първична Кохорта** (International Craniosynostosis Consortium)
 - 187 case-parent trios
 - 130 Caucasian trios (104 with male proband)
- Genotyping: Illumina 1M Human Omni1-Quat array
 - 914,402 markers (chr 1-22)
 - 905 pseudo-autosomal SNPs
- Кохорта за репликация** (NY Congenital Malformations Registry)
 - 172 unrelated sNSC cases
 - 548 unaffected controls
- Genotyping: TaqMan assays
 - 25 of 46 autosomal SNPs with P -values $\leq 1.0 \times 10^{-5}$
 - all 11 significant regions of interest



ДНК маркери (SNPs) на хр. 20 и 7 са асоциирани със сагитална КС

Chr.	SNP	Alleles	GWAS		Replication		Meta-analysis	
			OR	P -value	OR	P -value	OR	P -value
20	rs1884302	C/T	4.58	1.1×10^{-14}	4.3	4.4×10^{-31}	4.38	1.1×10^{-39}
20	rs142092	G/A	2.39	6.0×10^{-6}	2.35	7.0×10^{-12}	2.36	7.5×10^{-16}
7	rs10262453	C/A	0.2	1.6×10^{-10}	0.26	3.5×10^{-14}	0.24	5.6×10^{-20}
7	rs1009355	A/G	0.38	4.2×10^{-7}	0.44	1.7×10^{-10}	0.42	2.2×10^{-15}



Доказателства за ролята на BMP системата при КС

Variation of BMP3 Contributes to Dog Breed Skull Diversity.
Schoenebeck et al. PLOS Genetics August 2012

- missense mutation F432L in BMP3 is fixed among brachycephalic dogs only

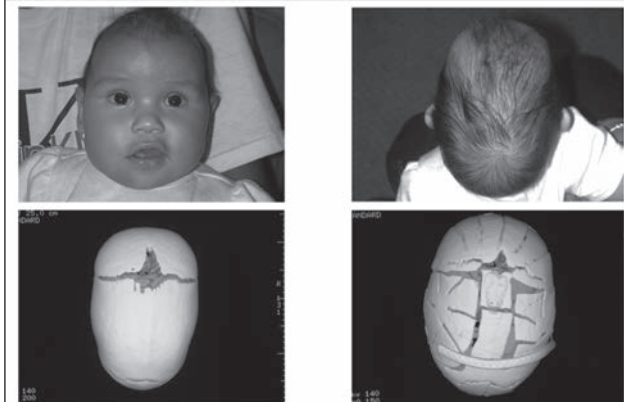
Augmentation of Smad-dependent BMP signaling in neural crest cells causes craniosynostosis in mice.
Komatsu et al. J Bone Miner Res 2013 Jun;28(6):1422-33.

- Enhanced BMP signaling through BMPR1A in cranium causes metopic craniosynostosis in mice
- in vivo treatment with LDN-193189, a selective chemical inhibitor of BMP type I receptor kinases, resulted in partial rescue of craniosynostosis

The BMP ligand Gdf6 prevents differentiation of coronal suture mesenchyme in early cranial development
Clendinning, D. E. and D. P. Mortlock (2012). PLoS One 7(5): e36789.

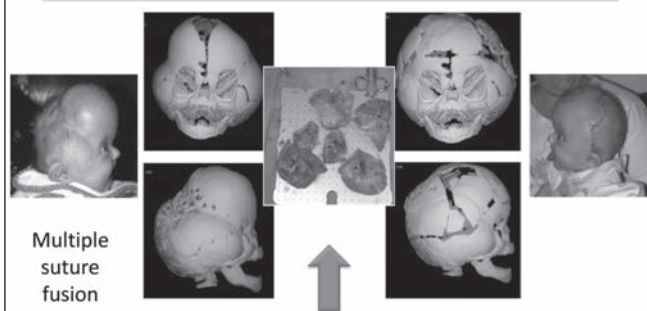
- Loss of Gdf6 (BMP13) in mice causes isolated coronal craniosynostosis

ЛЕЧЕНИЕ НА САГИТАЛНА КС



ЛЕЧЕНИЕ НА КОМПЛЕКСНА СИНДРОМНА КС

Muenke syndrome

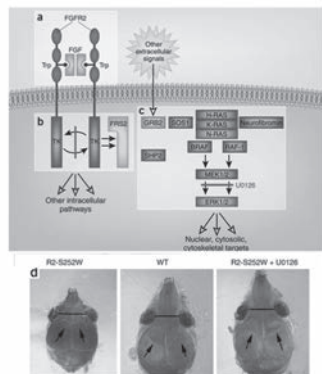


Multiple suture fusion

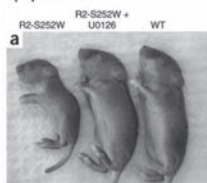
Infant's bone removed, reshaped, and returned

Courtesy Dr. Panchal Univ. of Oklahoma

Експериментална нехирургично лечение на мишка със синдром на Аперт



Пре- и постнатално лечение с shRNA или сигналния инхибитор UO126 предотвратява фенотипа при мишки със синдром на Аперт и води до нормална продължителност на живота и фертилност



Shukla et al, 2007

ЗАКЛЮЧЕНИЯ:

- КС е една от най-честите вродени аномалии (1:2,500)
- Изследванията показват че КС е хетерогенна генетична болест вследствие на гени дефекти на много нива в определени системи контролиращи развитието на мозъка и черепа – FGFR, BMP/TGFB, SHH, (PATHWAY DISEASE)
- Ролята на факторите на околната среда е все още неясна
- Разбирането на биологията на КС би могло да позволи откритие на биологични маркери и опции за пренатален скрининг
- Не-хирургично пренатално и постнатално лечение при животни е реалност
- Тези цели са постижими в рамките на около 10 г. с общите усилия на лекари и учени с общи интереси и с необходимите ресурси

БЛАГОДАРНОСТИ:

- **UC Davis**
 - Craig Senders, Travis Tollefson, Jim Boggan
- **CIDR/NHGR1**
 - Cristina Justice, Alec Wilson, Corrine Boehm
- **Mount Sinai Hospital, NY**
 - Inga Peter, Ethylin Wang Jabs
- **University of Washington, Seattle**
 - Michael Cunningham
- **UC San Francisco**
 - Ophir Klein, Nadav Ahituv
- **University of Oklahoma**
 - Jayesh Panchal
- **Washington Univ. St. Louis**
 - Jeffrey Marsh
- **UC Irvine**
 - Virginia Kimonis
- **Children's Hospital, Boston**
 - Joan Stoler, John Mulliken
- **Medical University, Sofia, BG**
 - Емил Симеонов
 - Радка Къзичева
 - Надежда Янева
- **Catholic University, Rome, Italy**
 - Wanda Lattanzi
- **Oxford University, UK**
 - Andrew Willkie
- **University of New Wales, Sydney, Australia**
 - Tony Roscioli
- **University of Cologne, Germany**
 - Bernd Wolnik
- **Sao Paulo University, Brazil**
 - Maria Rita Passos-Bueno
- **University of Debrecen, Hungary**
 - Eva Olaf
- All study participants
- NIH, NIDCR R01 D016866

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПЕРСОНАЛИЗИРАНА МЕДИЦИНА В ДЕТСКАТА ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Ива Стоева

Персонализирана медицина е

- Медицина от следващо поколение
- Потенциал за осигурени значителни ползи на пациента
- Води до значима промяна в стратегията на предоставените здравни грижи в клиниките
- Използва индивидуалния генетичен профил на пациента
- Нови диагностични тестове /биомаркери/
- Нови целенасочени терапии
 - 30-70% положителен отговор към лекарства

Цел

- Стратификация на групите с предимство и най-голяма вероятност да отговорят на дадена терапия
- Избягване на страничните действия въз основа на уникалния им генетичен профил, съобразен с околната среда



Детска ендокринология и молекулярна диагноза

- Заболявания
 - Нарушения в растежа
 - Нарушения в обмяната
 - Смущения в развитието на костите
 - Нарушения в половото диференциране
- Методи
 - Секвениране по SANGER: крайъгълен камък, но
 - Висока цена
 - Множество от генетични дефекти при различните заболявания
 - Нови технологии за секвениране с по-висока скорост на целия геном, всички екзоми, или панели от кандидат-гени (targeted gene sequencing)
 - По-ниска цена,
 - По-бързо
- Съобщаване на протоколи, включващи секвениране от нова генерация (next generation sequencing, NGS) като компонента на рутинната клинична диагноза при избрани пациенти
 - Mark E. Samuels, 2014, Personalized Medicine, (1), 63-78

Към Bycott: Genomic technologies to advance clinical care in the pediatric endocrine clinic
Canadian Pediatric Endocrine Group 2013 Scientific Meeting 2013, 24-26. Jan. Quebec City

- "...may indicate a different therapy for several rare pediatric endocrine conditions
- It's about personalized medicine and choosing the best medication based on the genetic underpinnings of the disease. Looking at conditions like MODY and neonatal diabetes, if you have a particular molecular subtype, you would respond differently to different therapies
- Testing one gene at a time is laborious and costly, while testing all the patient's genes at one time is more cost effective"

Първо представяне=недостатъчни данни

- Липсват /недостъчни/ Хормонални изследвания базално и след стимулация
- Неспазване на условия при провеждането на тестове – напр. „критична проба“
- Специфични динамични тестове вкл. проби с жадуване, гладуване и др.
- Специфични образни техники
- Център от трето ниво
 - Всички изследвания и консултации би трябвало да предхождат етиологичните молекулярно-диагностични методи

Тиреоидна жлеза-генен панел

- Дисхормоногенеза
 - Тип 1: *SLC5A5* #274400
 - Тип 2A: *TPO* #274500
 - Тип 2 Pendred s-me: *SLC26A4* #274600
 - Тип 3: *TG* #274700
 - Тип 4: *IYD* #274800
 - Тип 5: *DUOX2* #274900
 - Тип 6: *DUOX2* #607 200
- BX, неавтоимунен
 - Тип1: *TSHR* #275200
 - Тип 4: *TSHB* #275100
 - Тип 5 с BCM: *NKX2-5* #225250
 - Тип 6: *THRA* #614450
 - Тиреоидна дисгенезия вкл. хипоплазия: *PAX8* #218700
 - Bamforth-Lazarus syndrom: *FOXE1* #241850
 - С неонатален Diabetes mellitus: *GLIS3* # 610199
 - Централен хипотиреоидизъм: *IGSF1* #300800
 - Allen-Herndon-Dudley s-me (MCT8): *SLC16A2* #300523
 - Резистентност към щитовидните хормони: *THRB* #188570

Адренална ос - генен панел

■ Ензимни блокове <ul style="list-style-type: none"> □ Адренална недостатъчност: <i>CYP11A1</i> #613743 □ Адренална хиперплазия с хипералдостеронизъм: <i>CYP11B1</i> #202010 □ Адренална хиперплазия: <i>CYP17A1</i> #202110 □ Адренална хиперплазия: <i>CYP21A2</i> #201910 □ Адренална хиперплазия: <i>HSD3B2</i> #201810 □ Antley Bixler s-me: <i>POR</i> #201750 	■ Sex reversal <ul style="list-style-type: none"> □ Тип 1 SRY #400044 □ Тип 2-8 #278850, #300833, #613080 □ Липоидна адренална хиперплазия: <i>STAR</i> # 201710 □ АСТН независима макронодуларна адренална хиперплазия: <i>EDNRA</i> # 219080 □ McCune-Albright s-me: <i>GNAS</i> #219080, 174800 □ Андрогенна нечувствителност: <i>AR</i> # 300068 □ Хипералдостеронизъм, фамилен, тип III: <i>KCNJ5</i> #613677
--	--

Материал и методи

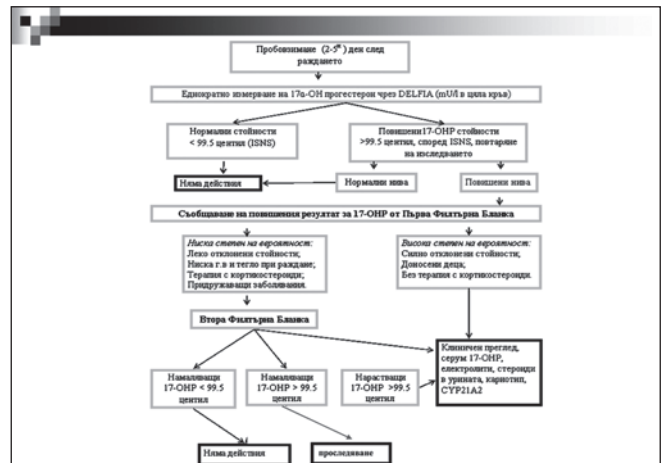
Скрининг 2010 -31. 08. 2014

■ 302 066 новородени (17 α-OHP Delfia®)

Обхващане- 93.5%

Многостъпален алгоритъм

Вродена надбъбречнокорова хиперплазия



Въведение	Цели
<ul style="list-style-type: none"> ■ Честота на 21-хидроксилназия дефицит в българската популация: 1:10 000 (резултати от неонатален 17-ОНР скрининг) ■ Мутационният спектър на 21 хидроксилназия дефицит в българската популация не е изследван до въвеждането на масовия скрининг за ВНХ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Да се установи мутационния спектър на стероидната 21-хидроксилназа (<i>CYP21A2</i>) 2. Да се установи характера на генотип-фенотип корелациите при български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия.

Материал и методи

Скрининг 2010 -31. 08. 2014

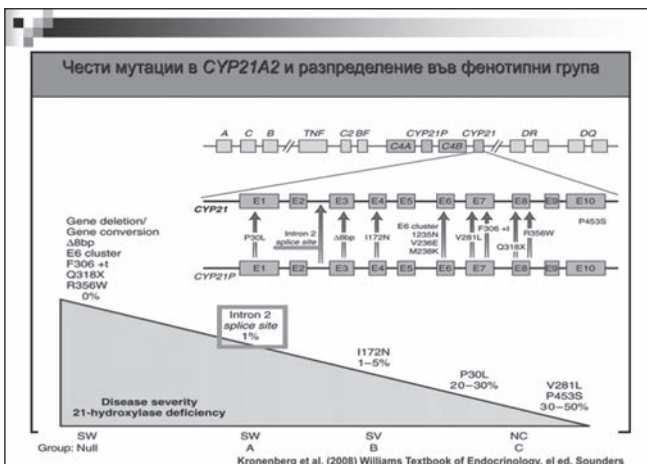
■ 302 066 новородени (17 α-OHP Delfia®)

■ Обхващане- 93.5%

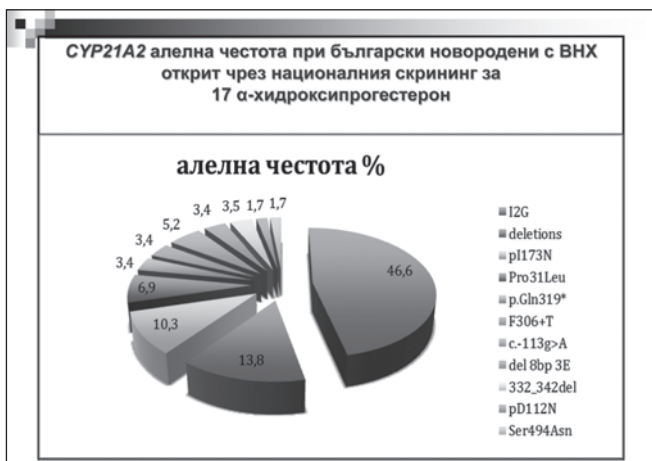
Многостъпален алгоритъм

Молекулярно- генетичен анализ 2010 -31. 08. 2014

39 пациенти
30 с отклонени скринингови резултати,
6 сибси,
3 по клинични данни



Резултати



- ### Клинично значение на резултатите
- Относителен дял на пациентите със сол-губеща форма:
 - 64% по клинична диагноза
 - 72% по молекулярно генетичната диагноза
 - промяна на първоначалното поведение:
 - Пациенти ID 16-3, ID 29-3- проста вирилизираща форма към сол губеща форма
 - При пациент ID 24-3, с клинична диагноза ВНХ, на 13 годишна възраст лечението беше спряно поради липса на мутации в CYP21A2.



Случай 1- липса на генотип / фенотип корелация

Генотип
c.92C>T, p.Pro31Leu

Фенотип

Възраст	17-OH-Progesterone nmol/l (ф. б.)	Норма по ISNS
4 дни	69.9, повторение 73.4	20
5 дни	91.2	20

Интерпретация: Повишени стойности на 17-ОНР след раждането. Скрининг съмнение за 21-хидроксилазен дефицит.

Група C-некласическа форма

CYP21A2 генотип при 25 новородени с ВНХ групирани съгласно Kronenberg et al., (2008)

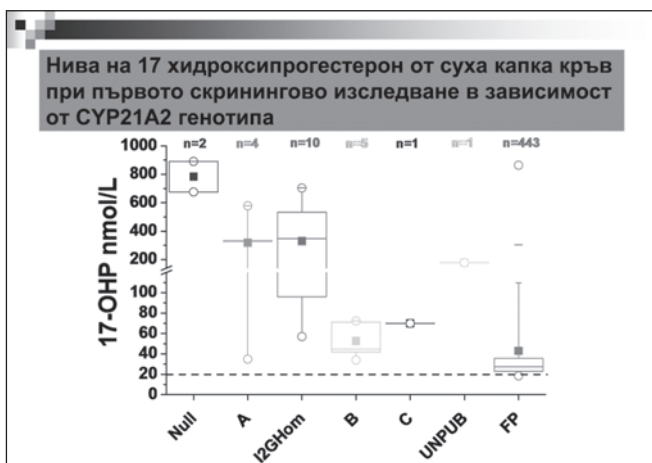
Група	Генотип
A	del/I2G
	p.Gln319*/I2G
	Leu380Phe+p.Asp112Asn/Leu380Phe
A-I2G	I2G/I2G
B	del/p.Ile173Asn
	I2G/p.Ile173Asn
C	del / p.Pro31Leu
null	(c. -113G>A)+(p.Pro31Leu)+(707_714del) / p.Gln319*
	(c. -113G>A)+(p.Pro31Leu)+(I2G)+(c.332_342del) Hom
UNPUB	(del 1-4) / (p Ser494Asn)

Случай 2- неразпозната клинично вирилизация; нова хетерозиготна мутация

Възраст	17-OH-Progesterone nmol/l (ф. б.)	Норма по ISNS
4 дни	>285 (578) повторение	20
11 дни	>285 (422)	20

Интерпретация: Скрининг съмнение за 21-хидроксилазен дефицит.

Стоева и колеktiv. Педиатрия 2015, кн.1



Генотип-фенотип корелация

N	Фено тип	Гено тип	П О л	Кл. Фор ма	Вири ли зация	Тег ло (г)	Г.В.	Въз раст	17-ОНР (nmol/l)			Лече ние
									1 Ф Б	Повто рение	Нор ма	
P1	A	I2G/I2G	F	CG	III	2400	35	2	703	570	44	9
P2	A	I2G/I2G	M	CG		3000	39	3	348	447.2	23	392 15
P3	A	I2G/I2G	M	?		-	-	-	-	-	-	
P4	A	I2G/I2G	M	CG		3620	40	3	227.5	171.6	23	344 13
P5	A	I2G/I2G	M	CG	III-IV	3000	40	3	560.7		23	392 41
P6	A	I2G/I2G	M	CG		2900	38	5	564.8	490.4	20	197 14
P7	A	I2G/I2G	M	CG		3300	39	3	96	94.5	23	116 7
P8	A	I2G/I2G	M	CG		1300	32	3	534		70	
P9	A	I2G/I2G	M	CG		3100	38	5	480	362.5	20	890 12
P10	A	I2G/I2G	F	CG	III	4300	39	4	69.9	73.4	23	91.2 12

P2: Диагностициран чрез скрининг програмата, хоспитализиран на 13 дневна възраст с повръщане, сол-губеща форма (Na-138; K-7.3, Cl-99), начало на лечението от 15 ден
 P3: Трудна за класифициране форма: чести епизоди на повръщане в ранна детска възраст, налагачи хоспитализации, преждевременен псевдопубертет на 6 години. Не е лекуван редовно с кортикостероиди. На 13 години- нисък ръст и атлетичен хабитус, без солеви кризи

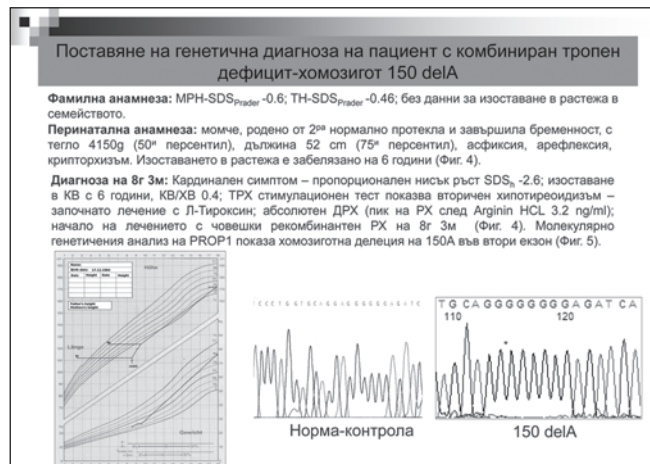
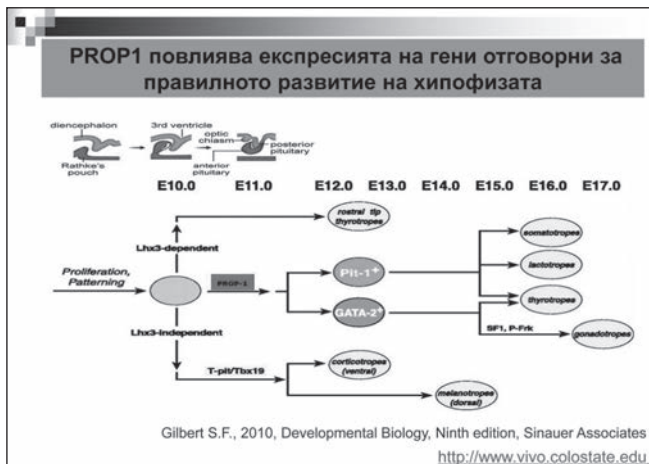
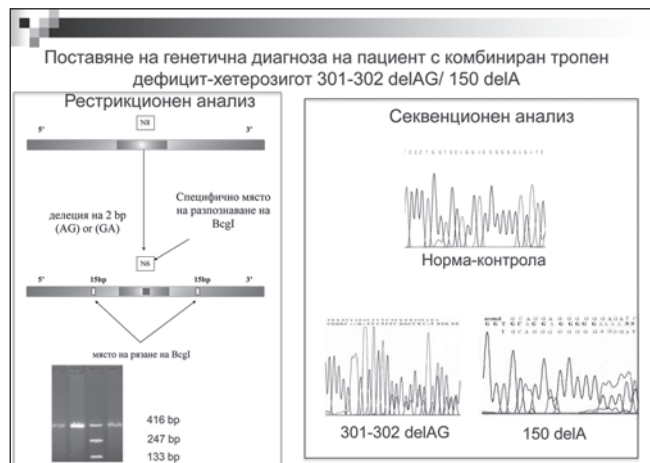
Обобщение на ефективността на приложените мутационни стратегии при поставяне на генетична диагноза на пациенти със съмнение за дефекти в CYP21A2 +

	Секвениране за I2G, I173N, p.Pro31Leu	MLPA	Секвениране на всички екзони
Стратегия 1 (1. MLPA; 3. секвениране на всички екзони)		0% напълно изяснени 9 n (23%) с изяснен само един алел	100% напълно изяснени
Стратегия 2 (1. секвениране на трите най-чести мутации в това проучване; 2. MLPA; 3. секвениране на всички екзони)	15 n (34.8%) напълно изяснени	15 n (34.8%) + 8 n (20.5%)=58.9% напълно изяснени след стъпка 2 MLPA	100% напълно изяснени

Мутационна стратегия от 2002

1. PCR
2. Рестрикционен анализ за най-честата мутация 301-302 delAG
3. Секвениране на PROP1- Потвърждаване на 301-302 delAG или откриване на нови мутации напр. 150delA

Хипофизарни заболявания- вроден множествен тропен дефицит



Щитовидна жлеза
Мутации в hTPO гена

Момиче с мутация в екзон 5 на hTPO: 18 години проследяване (1)

14 дневна възраст

Скрининг и диагноза

- Сънливост
- Затруднено сукане
- Намалена активност и мускулен тонус
- Суха, оточна кожа
- Широко отворени фонтанели
- Изоставане в костната възраст
- Запек
- Без гуша, хипотермия и брадикардия

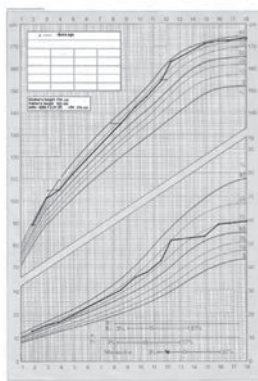
възраст	NTSH	TSH	T4	Tg
4	297			
14	681	1120	<25	547
2г4м	300	463	<25	211.6

Клинична изява и диагноза

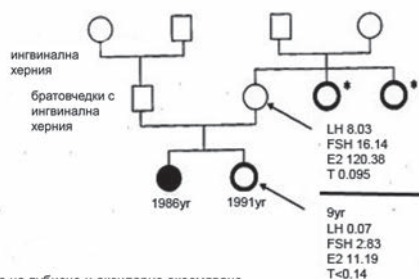
- Случайно забелязана подутина в дясната ингвинална гънка.
- По данни на майката подутината се увеличава при плач.
- Оперативна интервенция на 1 годишна възраст с диагноза "ингвинална херния".
- Хистология: тестикуларна тъкан
- Хоспитализация в Университетска детска болница- София, Клиника по ендокринология за диагностично уточняване и лечение.
- Кариотип: 46 XY
- Диагноза: "Синдром на Morris"

Физическо и нервно-психично развитие (2)

- Еутиroidно състояние достигнато на 27 дневна възраст
- Редовно мониториране
- Нормално физическо и психическо развитие в генетичния потенциал. Високи академични постижения
- Кандидат за молекулярно генетичен анализ на hTPO гена (BX, ортотопна тироидна жлеза и високи нива на тиреоглобулин)

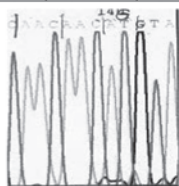


Родословно дърво



*липса на пубисно и аксиларно окосмяване

възраст dc	тироиден обем V ml	TSH mU/l	FT4 pmol/L	T4 nmol/L	LT4 mkg/kg/d
8,48	1.6	2.5	ND	138	3
9,64	11.1	12.4	14.6	187	2.6
10,4	7.3	0.47	22.8	131	2.6
11,48	7.4	2.6	21.1	130	2.36
14,88	5.5	0.27	21.1	100	2.16
16,64	6.9	0.2	25.8		



homozygous mutation in exon 5, R161I

Противоречиви образни изследвания

Гинекография: малка по размер матка и яйчници

Ехография /Майчин дом- София/: липса на матка и яйчници

Ехография /МУ-Варна, август 1999г. /: липса на матка и яйчници

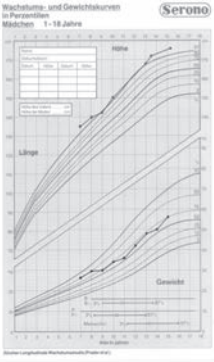

Пълна нечувствителност към действието на андрогените (CAIS)

Клинично развитие

- **Макроскопска характеристика:** тубуларен орган с дължина 7 см, съдържащ овоидна формация (3x1,5 cm), 1/3 заета от тестис.
- Втората гонада е премахната на 14 годишна възраст
- **Хистология:** Множество пръснати недоразвити семенни каналчета, значима пролиферация на Сертолиеви и Лайдигови клетки, фиброзна тъкан с хиалинизирани съдове със задебелени стени.

15 години

Ръст 178.5 cm (SDSp+3.5)
Липса на пубисно и аксиларно окосмяване
Телархе- 3 ст. по Tanner



Резултат от ДНК анализа:

Делеция на екзони 4, 6, 7 в гена на андрогенния рецептор

Нормална структура на гена 5 α редуктаза тип II

Професор Хйорт
Любек,
12.05.2000

Клинично развитие

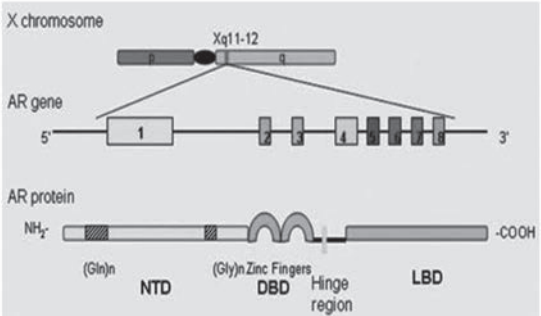
Рентгенография на лява китка: костната възраст отговаря на 13.5 г.

Хипергонадотропен хипогонадизъм:
LH- 134 IU/l FSH- 173 IU/l

Кръвна проба за ДНК анализ.
Изолиране на ДНК в Берлин 1999.
Изпратена на професор Хйорт за генетичен анализ на андроген рецепторния ген



Ген за андрогения рецептор



СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД ЗА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА НА РЕДКИ БОЛЕСТИ С НОВО ГЕНЕРАЦИОННО СЕКВЕНИРАНЕ

Драга Тончева, Любомир Балабански

Какво е рядка болест? EURORDIS: --> Животозастрашаващи и/или хронично инвалидизиращи заболявания, проявяващи се с ниска честота в населението

Различни честоти:

- В Европа: <1:2000
• В Америка: <1:1500
• В Япония: <1:2500
• Други: от <1:1000 до <1:200 000

Изключения:
- Фамилна хиперхолестеролемия (доминантна форма) - 1 на 500
- Адултна бъбречна поликистоза (доминантна форма) - 1 на 500
- Синдром на Даун:
• световно: 1:1000 - 1:1100 (WHO, 2013)
• Европа: 1:893 (Loane et al, 2013)
• Америка: 1:691 (CDC, 2008)
- и други...

60-те най-разпространени редки болести (EURODIS) - Table with 4 columns: Disease name, Estimated prevalence (#/100 000), Disease name, Estimated prevalence (#/100 000)

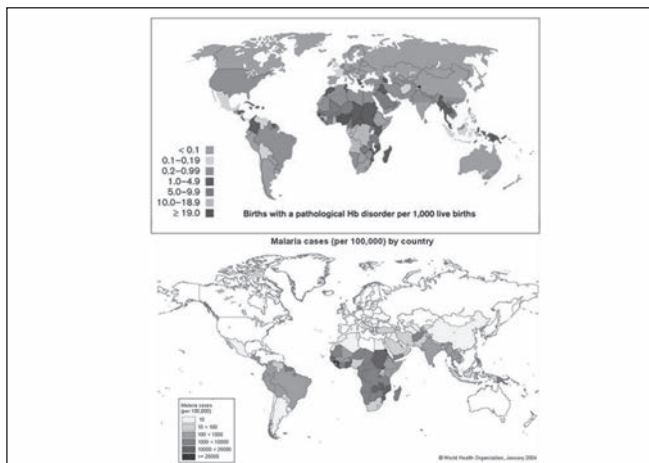
Редки заболявания

Причинители:

- Наследствени генетични дефекти (80%)
• Паразитни и инфекциозни агенти
• Дегенеративни процеси или абнормална клетъчна пролиферация
• Алергии и фактори на околната среда

Table with 4 columns: Disease name, Estimated prevalence (#/100 000), Disease name, Estimated prevalence (#/100 000)





Секвениране

--> Установяване на последователността от бази в секвенцията на ДНК

A/C/G/T

От 1977 - Sanger sequencing
От 2005 - Next-generation sequencing

Статистика на редките болести

- 6000 - 8000 на брой (EURODIS, 2013)
- 50% - 75% от тях се развиват в ранна възраст
- 30% от болните умират преди 5 години
- 350 милиона носители на рядко заболяване в света (Global Genes Project, 2012)

→ Повече от пациентите болни от СПИН + пациентите болни от рак

Next-generation sequencing

- Високо-продуктивно паралелно секвениране на голям брой таргетни райони
- Секвениране на панели от гени, екзом, геном
- Различни технологии

Проблеми на хората с редки болести

- Липса на научни познания за заболяването
- Трудни за диагностициране / Неточни диагнози
- Невъзможност за лечение (95% без одобрено лекарство от FDA)

Illumina Sequencing

- Sequencing by synthesis
- Технологията, секвенирала най-много ДНК секвенции в света
- Платформа: MiSeq

The image shows the Illumina MiSeq sequencing system, including the main instrument and a flow cell. To the right, there is a close-up image of a microarray chip with a grid of small spots.

Генетична диагностика

--> Няма универсален генетичен тест

- Секвениране
- CNV детекция:
 - FISH
 - aCGH
 - SNP array

Предимства и недостатъци на NGS

Предимства:

- Изследване на неограничен брой гени / цял геном
- Високо покритие
- Възможност за детекция на соматични мутации

Недостатъци:

- Огромно количество данни - нужда от специализирани софтуери; голям брой неописани варианти (VUS)
- Проблеми при секвенирането на мононуклеотидни трактове и повтори
- Каква част от находките да се съобщат на пациента - incidental findings?



Резултати

- Изследване с панела TruSight One (Illumina) – 6 здрави лица

Изс. лица	Общ брой варианти		Редки <1%		Варианти не регистрирани в dbSNP /нови		Известни патогенни варианти		Вероятно патологични		Известни ФГД	
	бр	%	бр	%	бр	%	бр.	%	бр.	%	бр	%
1	6536	334	5,11	98	1,50	4	0,061	5	0,076	5	0,076	
2	7450	526	7,06	90	1,21	5	0,067	13	0,174	3	0,040	
3	6165	315	5,11	80	1,30	5	0,081	3	0,049	4	0,065	
4	8148	640	7,85	84	1,03	5	0,061	9	0,110	4	0,049	
5	7881	409	5,19	87	1,10	9	0,114	16	0,203	4	0,051	
6	6788	347	5,11	94	1,38	6	0,088	20	0,295	3	0,044	
Средно	7161,3	428,5	5,98	88,8	1,24	5,7	0,079	11,0	0,154	3,8	0,054	



Резултати

- Изследване с панела TruSight One (Illumina) – 6 здрави лица

Изследвани лица	Тип на вариантите						
	Missense	Frame shift	In frame del/ins	Splice AS/DS	Non-sense	Stop lost	Initiation codon
1	2250	26	19 / 22	2 / 4	18	7	1
2	2516	31	27 / 25	4 / 5	19	7	3
3	2134	34	22 / 15	2 / 3	18	5	2
4	2749	38	23 / 26	5 / 3	18	8	1
5	2753	34	19 / 20	3 / 3	27	7	4
6	2351	36	17 / 16	4 / 3	21	7	3
Средно	2459	33	21 / 20	3,3 / 3,5	20	7	2

- ### Анализ на получените данни
- Първичен анализ – alignment
 - BWA алгоритъм
 - Вторичен анализ - variant calling, анотация и филтриране на вариантите
 - Variant Studio v 2.1.46
 - EDGC Annotator v1.0
 - Визуализация на данните
 - GenomeBrowse 2.0.7.
 - Критерии за оценка на установените варианти
 - Качество - >30
 - Дълбочина на секвениране - >20
 - Алелна честота
 - Присъствие в: dbSNP, EVS, ClinVar, HGMD, OMIM, Cosmic, Invitae и др.
 - Предиктори: PolyPhen2, SIFT, RadialSMV, HSF и др.

Изследвани пациенти

Пациенти с редки заболявания, насочени за генетични заболявания - **общо 27:**

- Поставена генетична диагноза - **15:**
 - Потвърдена диагноза - **9**
 - Установен ген. дефект за др. заболяване със сходен фенотип - **6**
- Неизяснени / С детектирана само една мутация (при рецесивни заболявания) - **12**

Генни панели

Генен панел	TruSight Cancer	TruSight Inherited Disease	TruSight One	Nextera Exome Enrichment
Брой таргетни гени	94	552	4 813	20 794
Брой таргетни екзони	1 700	8 801	62 000	201 121
Общ размер на таргетния район	255 Kb	2.25 Mb	12 Mb	62 Mb
Брой изследвани лица	33	21	15	3

- ### Пациент 1
- Момиче, починало на 9-месечна възраст
 - От 2-ри месец: регрес в развитието с аксиална хипотония и загуба на контрол на главата, спастичност на крайниците, затруднения в дишането с тахипнея
 - Лактатна ацидоза, промени в профила на органични киселини в урината
 - Клинични симптоми на митохондриално заболяване
 - Поставена диагноза: Leigh синдром
 - YAMP - промени, съответстващи на Leigh синдром

Пациент 1

Изследвания:

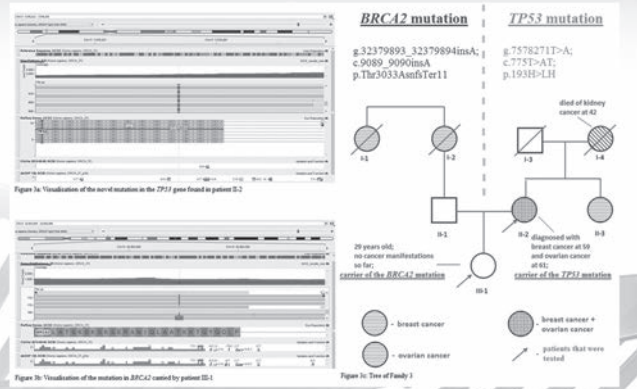
В University of Western Australia:

- Изследване на активността на комплексите от дихателната верига в култивирани кожни фибробласти - дефицит на комплекси I, III и IV
- Секвениране на митохондриалния геном - без установени патологични мутации

При нас:

- Секвениране с Inherited Disease Panel (552 гена)

Пациент 2



Пациент 1

Секвениране с Inherited disease

Анализ:

- Разгледана секвенцията на **57 гени**, кодиращи субединици на дихателната верига
- **Няма намерени патологични варианти**

Пациент 2

- Липса на мутацията в TP53, носена от майка й
- **НО** наличие на мутация в BRCA2, наследена от баща й
- Находката е съобщена

Пациент 1

Секвениране с по-голям панел - TruSight One (4813 гена)

- Панелът съдържа 14/21 гена за комбинирани митохондриални дефицити - всички са норма
- Намерени са 3 вероятно патологични варианта в гените SCNN1B, FAH и LAMA2 - без пряка връзка с клиничната диагноза
- Пращане на пробата за екзомно секвениране в референтния център за митохондриални заболявания в Неймеген, Холандия
- В очакване на резултат...

Пациент 3

- 3-годишно момиче
- Съмнения за туберозна склероза
- Нормално физическо и интелектуално развитие
- На 3 г. епилептичен гърч, хоспитализация
- Забелязване на много хиперпигментирани и 1 хипопигментирало петно
- Симптоми, характерни за туберозна склероза
- Баща с **едно** хиперпигментирало петно на бедрото

Пациент 2

- Жена на 29 години без проява на рак
- Майка с два карцинома - на гърда (59г.) и на шийка на матката (61г.)
- Изследване и на двете с Cancer Panel

Пациент 3

- Избран панел за изследване: Cancer Panel (94 гена)
- Включва:
- гените за туберозна склероза (TSC1 и TSC2)
 - гените за неврофиброматоза тип 1 (NF1) и тип 2 (NF2)
 - гените за ксеродерма пигментозум (XP) и анемия на Фанкони (FANC)

Пациент 3

След анализ:

- без установени мутации в *TSC1*, *TSC2*, *NF1*, *NF2*
- **две установени мутации в *FANCA*** в хетерозиготно състояние:
 - p.Ser858Arg (екзон 27) и p.Ser1088Phe (екзон 33)
 - асоциирани с Анемия на Фанкони

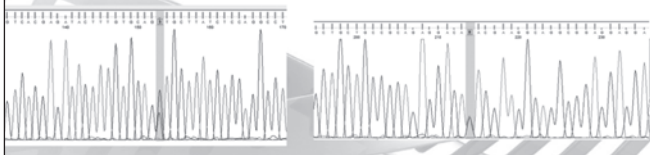


Пациент 3

- Потвърдена находка чрез секвениране по Sanger
- Двамата родители носители
- Пациент - **съставен хетерозигот**

Майка - p.Ser858Arg

Баща - p.Ser1088Phe



Пациент 3

- *FANCA* участва в репарацията на ДНК
- Назначен тест за хромозомна стабилност при третиране с DEB
- Резултат: ~100 пъти по-неефикасна ДНК репарация => **потвърдена диагноза:**

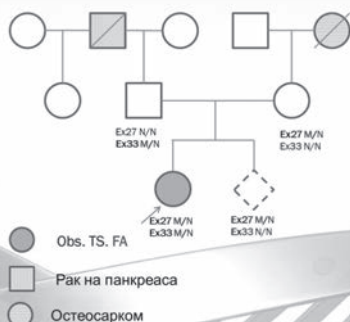
Туберозна склероза → Анемия на Фанкони

Пациент 4

Установена хемизиготна мутация в гена *PHEX*:
chr X: g.22132604C>T; c.1202C>T; p.Pro401Leu



Пациент 3



Втора бременност

Извършена пренатална диагностика на плода

Носител само на варианта на майката

=> Плодът е здрав и е запазен

- Obs. TS. FA
- Рак на панкреаса
- Остеосарком

Пациент 4

PHEX - фосфат-регулираща неутрална ендопептидаза

Мутации --> X-свързан доминантен хипофосфатемичен рахит

X-свързан доминантен хипофосфатемичен рахит:

- повишено отделяне на фосфат в урината
- нормални или леко повишени стойности на паратхормон (PTH) в серума
- намалена минерализация на костите (остеомалация, рахит)
- болки в ставите и костите
- деформации на костите (най-вече долните крайници)
- хипофосфатемия
- повишена серумна алкална фосфатаза

Пациент 4

Извършена пренатална диагностика:

- Плодът е носител на мутацията
- ...но е момиче
- При момичета (XX): по-лека изява на симптомите
- Плодът е запазен

Пациент 4

Мутацията в *PHEX*: p.Pro401Leu

- изключително рядка
- според функционални предиктори - патологична!
- Назначено изследване на отделянето на фосфати в урината
- Резултат: двукратно надвишени стойности (81 mmol, при горна граница 42 mmol /24h)
- потвърдена патогенност на установения вариант в *PHEX*

Заклучение

- Редки заболявания - многобройни и разнородни
- Нужда от системен подход за изучаването на всяко от тях
- **Генетичната диагностика значително повишава шанса за установяване на етиологията на дадено заболяване**
- Засегнатият ген и конкретният вариант от ключове значение:
 - възможност за персонализирана терапия
 - профилактика в семейството

=> Сменена диагноза:

Osteogenesis imperfecta → X-свързан доминантен хипофосфатемичен рахит



Има лечение, но не е приложено поради грешната клинична диагноза...

Благодаря за вниманието!



Специални благодарности на: д-р Радослава Въжарова
проф. Драга Тончева
д-р Максим Малинов

КЛИНИЧЕН СПЕКТЪР НА БОЛЕСТТА НА NIEMANN PICK C. ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Т. Чамова, В. Гергелчева, А. Киров, Т. Тодоров, С. Желязкова, Дж. Самуел, М. Радионова, Ст. Сарафов, С. Черникова, Ст. Кръстев, А. Тодорова, И. Търнев

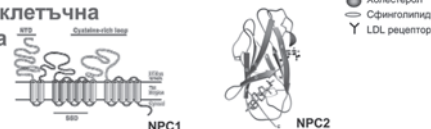
Болест на Niemann Pick

- Хетерогенна група лизозомни заболявания, характеризиращи се с хепатоспленомегалия, натрупване на сфингомиелин в ретикулоендителните тъкани и паренхимните органи със или без ангажиране на нервната система
- Тип А**- ранно и тежко засягане на ЦНС и изразено натрупване на сфингомиелин в мозъка и вътрешните органи
- Тип В**- хронично протичане с изразено засягане на вътрешните органи без въвличане на ЦНС
- Тип С**
- Тип D**- Нова Скотия



Болест на Niemann-Pick C- етиопатогенеза

- Нарушен вътреклетъчен липиден транспорт
- Натрупване на холестерол, сфингозин и ганглиозиди в лизозомите
- Дефицит на мембрания холестерол → мембранна нестабилност и дисфункция
- Програмирана клетъчна смърт апоптоза



Болест на Niemann-Pick C- патогенеза

Липидните натрупвания в мозъка, черния дроб и слезката са отговорни за неврологичните и висцералните прояви

GM2, GM3 ганглиозидни натрупвания



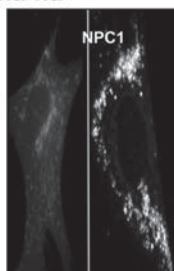
Холестеролови, сфингомиелинови, гликоцифинголипидни и сфингозинови натрупвания



© 2011 and Amalgam 2012, Jan 2011, Sabharwal et al 2012, Varier 2012, Olsberg et al 2008, 2012, 2012

Болест на Niemann-Pick C

- Невролипидоза с АР тип на унаследяване
- Болестност- 1 на 120 000- 150 000
- Полиорганно засягане - неврологична, психиатрична и симптоми от страна на вътрешните органи
- Вариабилна възраст на начало и скорост на прогресия
- Широка диференциална диагноза
- Късна диагноза
- Налично лечение, забавящо хода на заболяването

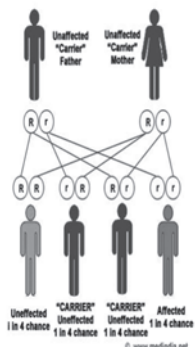


Клинични форми на болестта на Niemann Pick C

- Според възрастта**
 - Пери/неонатална форма
 - Ранна детска форма (ранна и късна инфантилна с начало преди 6 г.)
 - Късна детска форма (с начало между 6 и 11 г.)
 - Юношеска форма
 - Форма у възрастните
- Най-чести са детските форми**

Болест на Niemann-Pick C- етиология

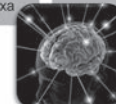
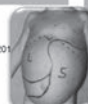
- АР тип на унаследяване
- Мутации в NPC1 (95%) и NPC2 (5%) гени
- NPC1 – голям мембранен протеин, свързан с транспорта на гликоцифинголипиди, сфингозин и холестерол между вътрешната и периферната част на клетката.
- NPC2 - разтворим гликопротеин с 132 аминокиселини, локализиран е в лизозомите, свързващ холестерол и други стероли
- Двата белтъка функционират заедно и осигуряват експорт на лизозомния холестерол



Полиорганно засягане при Niemann Pick C

Висцерални прояви	Неврологична симптоматика	Психична симптоматика
<ul style="list-style-type: none"> Спленомегалия, хепатоспленомегалия Пролонгиран неонатален иктер Hydrops foetalis / родственици с фетален асцит 	<ul style="list-style-type: none"> Вертикална погледна пареза Катаплексия Атаксия Дистония Дизартрия Дисфагия Хипотония Несръчност Епилептични пристъпи Намаление на слуха 	<ul style="list-style-type: none"> Изоставане в НПР/деменция Психотични прояви Агресивно поведение Прогресия на психиатричната симптоматика с медикаментозна резистентност

Patterson et al. 2012; Varier, 2012



Вертикална погледна пареза при Niemann Pick C

1. Увеличена латенция при иницирането на вертикалните сакади
2. Забавяне на скоростта на сакадите до напълно изчезване
3. Нарушение на хоризонталните сакади

Проследяване

Сакади

© 2010 et al. 2012

Ранната диагноза осигурява ранно започване на терапията и по-добра прогноза за болните

Скала за оценка на вероятността за NP-C

Анамнеза, соматичен и неврологичен статус

Patterson et al., 2012; Varier, 2010; Wjburg et al., 2012

<p>Пери-неонатална форма</p> <p>Пролонгиран неонатален иктер Фетален хидропс/асцит Хепатоспленомегалия ОДН (NPC2 мутация)</p> <p>Преживяемост: 6 мес.</p>	<p>Ранна инфантилна форма (2 мес.-2 г.)</p> <p>Изоставане в ННР Хипотония-спастичност Рядко вертикална погледна пареза и епилептични пристъпи МРТ данни за мозъчна атрофия и левкоенцефалопатия</p> <p>Преживяемост: 5 г.</p>
<p>Късна инфантилна форма (2-6 г.)</p> <p>Вертикална погледна пареза Непохватност, чести падания, атаксия Епилептични пристъпи Геластична катаплексия Спастицитет Дисфагия, дизартрия Забавено проговаряне Когнитивен регрес</p> <p>Преживяемост: 7-12 г.</p>	<p>Ювенилна форма (6-18 г.)</p> <p>Вертикална погледна пареза Атаксия Епилептични пристъпи Геластична катаплексия Спастицитет Дизартрия и дисфагия Обучителни затруднения Когнитивни нарушения Шизофреноподобни психози</p> <p>Преживяемост: <30 г.</p>

Изоллирана хепатоспленомегалия

Скала за оценка на вероятността за NP-C- калкулатор

	Visceral	Neurological	Psychiatric
Very strong 40 points per item	Vertical supranuclear gaze palsy Gastric cataplexy	Vertical supranuclear gaze palsy Gastric cataplexy	Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder)
Strong 20 points per item	Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis		
Moderate 10 points per item	Isolated unexplained polyneuropathy (diabetic or a current) with or without neuropathology	Ataxia, choreiform or tremor falls	Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder)
Weak 5 points per item		Dysarthria and/or dysphagia Dystonia	Treatment resistant psychiatric symptoms Other psychiatric disorders
Ancillary 1 point per item	Hydroce testis Siblings with fatal scabies	Hypohidrosis Delayed developmental milestones	Disruptive or aggressive behaviour in adolescence and childhood
		Seizures (partial or generalised) Myoclonus	
Combinations	Visceral + Psychiatric 40 points	Visceral + Neurological 40 points	Psychiatric + Neurological 40 points
1st Degree 40 points	Family history (Parent or sibling with NP-C)		
2nd Degree 10 points	Cousins with NP-C		

Calculator

Форма при възрастни >18 г.

Атаксия
Дистония
Вертикална погледна пареза и окуломоторна апраксия
Деменцията и психични разстройства (шизофреноподобни психоорганични психози със зрителни халюцинации, когнитивен регрес и терапевтична резистентност до 25%)
Намаление на слух- 20%
Епилептични пристъпи- редки

Скала за оценка на вероятността за NP-C

- ▶ При оценка < 40 т. - нисък риск за NP-C (да се търсят първо други причини за клиничните симптоми)
- ▶ При оценка 40- 69 т. - възможна диагноза, налагаща допълнително проследяване и обсъждане
- ▶ При оценка > 70 т. - задължително се насочват към център по NP-C за последваща биохимична, хистологична и генетична диагностика

Аспирационната пневмония като основна причина за летален изход при пациентите с Niemann Pick C

Дисфагия → Аспирационна пневмония → Летален изход

При ~80% от пациентите с NP-C

~60% от пациентите с NP-C загиват от пневмония

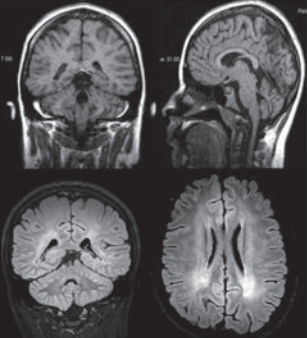
- Дисфагията-чест симптом при NP-C
- Дисфагията води до аспирационна пневмония
- Аспирационната пневмония- най-честата причина за аспирационна пневмония при невродегенеративни заболявания, като NP-C

Mark and Kaplan, 2003; Walterfang et al., 2012

Диагноза на Niemann Pick C

- ▶ Звукоприемно нарушение на слуха
- ▶ ЕМГ данни за полиневропатия- рядко
- ▶ Невроизобразяващи изследвания
 - ▶ Прогресираща мозъчна атрофия у възрастните
 - ▶ При ранните инфантилни форми -хиперинтензи лезии в бялото мозъчно вещество при T2 измерване и засягането на hippocampus, thalamus, striatum, corpus callosum
 - ▶ В напредналите стадии на заболяването- изразена атрофия на горната и предната част на vermis, изтъняване на corpus callosum и лека общомозъчна атрофия

Невроизобразяващи изследвания при Niemann Pick C



Умерена хипоплазия на лобус супериор на вермиса на малкия мозък

Перивентрикулна левкоенцефалопатия, предимно окципитално, повече в ляво при пациент

Мултидисциплинарен подход при лечението и проследяването на пациентите с Niemann Pick C

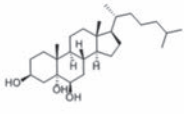
- Основни цели на терапията:
 - Стабилизиране на състоянието или забавяне на прогресията
 - Подобряване качеството на живот чрез симптоматично лечение, физикална терапия, психологична терапия и подкрепа

Патогенетична терапия	Симптоматична терапия	Други терапевтични мероприятия
<ul style="list-style-type: none"> Zavesca® (miglustat) е показан за лечение на прогрессиращата неврологична симптоматика при деца и възрастни с NP-C 	<ul style="list-style-type: none"> За повлияване на висцералните, неврологичните и психиатричните симптоми Антиепилептични медикаменти Антихолинергични медикаменти Трициклични антидепресанти Физикална терапия 	<ul style="list-style-type: none"> Психологична терапия и подкрепа


Zavesca® (miglustat) SmPC 2012; Patterson et al. 2012

Диагноза на Niemann Pick C

Изследване на оксистероли



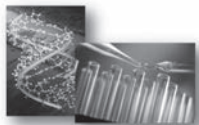
Изследване на Lyso-sphingomyelin-509



Филипиново оцветяване



Генетично изследване



Патогенетично лечение при Niemann Pick C



NPC mutation / Inactivation leads to **↑ Sphingosine** and **PKC inhibition**, resulting in **↓ Ca²⁺ in LE/LYS**, a **Defective endocytic pathway**, and **Simultaneous storage of cholesterol and GSLs**, leading to **Neurodegeneration / neuroinflammation**.

Treatment targets include: Chaperones; histone deacetylase inhibitors*, Miglustat, PKC activators, Calcium modulators; curcumin, Rab9 upregulators, HSP70?, Cycloheximide?, and NSAIDs (Ibuprofen).

*Phase 1/2 Study of Vorinostat Therapy in Niemann-Pick Type C1 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240837?term=niemann-pick&rank=8>
**Hydroxypropyl Beta Cyclodextrin for Niemann-Pick Type C1 Disease <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01747135?term=niemann-pick&rank=7>
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PKC, protein kinase C
Williams IM, et al. Neurobiol Dis 2014;57:9

Диференциална диагноза на Niemann Pick C

Ранна и късна инфантилна форма	Ювенилна форма
<ul style="list-style-type: none"> Билиарна атрезия Конгенитални инфекции Алфа-1 антитрипсинов дефицит (дихателна недостатъчност и цироза) Тирозинемия (чернодробно и неврологично засягане) Хематологични заболявания (левкемия, лимфом, хистиоцитоза) Други болести на натрупването (болест на Gaucher, Niemann-Pick тип A и B) При hydrops foetalis- хромозомни аберации, вродени сърдечни малформации, инфекциозни заболявания, хемоглинопатии 	<ul style="list-style-type: none"> Тумори в средния мозък и епифизата Хидроцефалия GM2 ганглиозидоза Митохондриални цитопатии Аминоацидурии и органични ацидопатии Невронални цероид-липофузинози ADHD Абсанси Идиопатична торзионна дистония Допа-сензитивна дистония Болест на Wilson Псевдодеменция при депресия Субакутен склерозиращ паненцефалит HIV асоциирана енцефалопатия Нарушения в съня

Zavesca® (miglustat) е единственият препарат, одобрен за лечение на NP-C

- Малка иминозахарна молекула-компетитивен инхибитор на ензима гликозилцерамид синтаза, който катализира първата реакция в синтеза на гликофинголипиди
- Miglustat намалява натрупването на G_{M2} и G_{M3} ганглиозиди, лактозилцерамид и гликозилцерамид
- Miglustat не инхибира синтеза на сфингомиелин (основен сфинголипид) и на галактозилцерамида (важен компонент на миелина)

Диференциална диагноза на Niemann Pick C

- Късни форми
 - Болест на Alzheimer
 - Фронтотемпорална деменция
 - Прогресираща супрануклеарна парализа
 - Невролуес
 - HIV енцефалопатия
 - Първични психични заболявания

Zavesca® (miglustat) е единственият препарат, одобрен за лечение на NP-C



Miglustat (N-butyl-deoxyojirimycin) inhibits Glucosylceramide synthase, preventing the conversion of Glucosylceramide to Ceramide, which leads to Glycosphingolipids.

- ↓ Синтезата на гликофинголипиди ⇒ ↓ натрупването на липиди
- Преминава кръвно-мозъчната бариера ⇒ ↓ липидното натрупване в мозъка

Miglustat трябва да си включи при първите прояви на засягане на НС, за да стабилизира състоянието или да забави прогресията на заболяването

Zavesca® (miglustat) SmPC 2012; Patterson et al. 2012; Platt et al. 2003; Treiber et al. 2007

Articles

Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study

Marie C Patterson, Dorian Vucich, Helena Prady, Larry Abel, James E Wright

http://neurology.thebmj.com Published online August 2, 2007 DOI:10.1016/S1474-4422(07)70194-1

Héron et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:36
http://www.orphandis.com/107737/26

ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES

Open Access

RESEARCH

Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C

Bénédicte Héron^{1,2*}, Vassili Valayannopoulos^{3,4}, Julien Baruteau^{5,6}, Brigitte Chabrol^{7,8}, Hélène Ogier^{9,10}, Philippe Latour¹¹, Dries Dotbeere¹², Didier Eyer¹³, François Labarthe¹⁴, Hélène Maurey¹⁵, Jean-Marie Cuisset¹⁶, Thierry Billiet de Villemeur^{17,18}, Frédéric Sedel¹⁹ and Marie T Vanier^{20,21}

Molecular Genetics and Metabolism

Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study

M. Pineda²², J.E. Wright²³, E. Mengel²⁴, F. Sedel²⁵, W.-L. Hwu²⁶, M. Rohrbach²⁷, B. Bombi²⁸, M. Walterfang²⁹, G.C. Koverech³⁰, T. Maniatis³¹, C. Luzzo³², R. Giorgio³³, M.C. Patterson³⁴

Симптоматична терапия на Niemann Pick C

- ▶ Лечение на неврологичните прояви
- ▶ Трициклични антидепресанти или ЦНС стимуланти за контрол на катаплексията
- ▶ Антиконвулсанти (Valproate, Lamotrigin и Levetiracetam). Carbamazepine, Oxcarbazepine, Vigabatrin се избягват, поради риска от индуциране на миоклонии, Phenytoin не се прилага, поради риск от влошаване на церебеларната симптоматика
- ▶ Дистония и тремор -антихолинергични медикаменти, ботулинов токсин
- ▶ Мелатонин за лечение на инсомнията

- ▶ Обобщение на резултатите от клиничните изпитания с Miglustat при пациенти с Niemann Pick C
- ▶ На 12 мес. статистически значимо подобрение на средна скорост на хоризонталните очни сакади на пациентите, приемащи терапията спрямо тези на симптоматична терапия (p=0.028)
- ▶ Стабилизиране на двигателните способности, фините движения, говор, преглъщане
- ▶ Дълготраен ефект по отношение на стабилизиране на неврологичната симптоматика
- ▶ Добра поносимост от пациентите
- ▶ По-добър ефект при късната детска, юношеската и формата при възрастни


Ситуацията в България

- Единадесет доказани пациенти, 2 от тях- починали, 9 на терапия
- Средна възраст на начало- 14.36 г. (SD 8.34)
- Диагноза поставена между 1 и 23 г. след началните клинични изяви
 - 2 с късна детска форма
 - 5 с юношеска форма
 - 4 с форма при възрастни
- Начална неврологична симптоматика- при 9, висцерална при 1 и психиатрична при 1.
- Вертикална погледна пареза при всички
- Дизартрия, пирамидна симптоматика, когнитивни нарушения, органомегалия при 10, атаксия при 9, дистонични хиперкинези при 7
- Епилептични пристъпи при 4

Miglustat, капс. 100 мг.- дозиране

- ▶ Препоръчвана доза за лечението на възрастни пациенти с болест на Niemann-Pick тип C- 200 mg три пъти дневно
- ▶ Препоръчителна доза за лечението на юноши (на 12-годишна възраст и по-големи) с болест на Niemann-Pick тип C е 200 mg три пъти дневно
- ▶ Дозировката при пациенти под 12-годишна възраст трябва да бъде адаптирана въз основа на телесната повърхност

> 1,25 m ² - 3x200 mg
> 0,88 – 1,25 m ² - 2x200 mg
> 0,73 – 0,88 m ² - 3x100 mg
> 0,47 – 0,73 m ² - 2x100 mg
≤ 0,47 m ² - 100 mg



Ситуацията в България

- От февруари 2012 г. Miglustat се реимбурсира от НЗОК при пациенти с диагноза Niemann Pick C
- Пациентите с болест на Niemann Pick C се проследяват на всеки 6 мес. в Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“
 - За оценка на състоянието
 - Ефекта от лечението с Miglustat
 - Необходимостта от приложение на симптоматични средства и рехабилитация
 - Издаване на протоколи за отпускане на Miglustat

Нежелани лекарствени реакции при терапията с Miglustat

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Загуба на тегло, намален апетит ←
Психични нарушения	
Чести	Депресия, безсъние, намалено либидо
Нарушения на нервната система	
Много чести	Тремор ←
Чести	Периферна невропатия, атаксия, амнезия, парестезия, хипестезия, главоболие, замаяност.
Стомашно-тревни нарушения	
Много чести	Диария, флатуленция, болки в корема ←
Чести	Гадене, повръщане, раздуване на корема/дискомфорт, запек, диспепсия.
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Мускулни спазми, мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Умора, астения, втрисане и прилошаване
Изследвания	
Чести	Отклонения в изследванията на нервната проводимост

Скринингова програма за определяне на болестността на заболяването на Niemann-Pick C в България

- От началото на 2015 г.
- Цел: Да се определи разпространението на болестта сред пациенти с генетично неизяснени атаксии, дистонии, когнитивен дефицит, епилепсии, психиатрични разстройства, рефрактерни на терапия
- Ретроспективно и проспективно проучване, вкл. теренни проучвания за изследване на suspectни болни
- Лекции в страната за повишаване осведомеността за заболяването

СЕСИЯ 8

Персонализиран подход в хирургията и физикалната медицина

Модератори: Проф. Росен Магжов, проф. Румен Стефанов

- ▶ **Синдром на Wilkie (SMA syndrome)**
Р. Магжов, П. Арнаугов, П. Чернополски, В. Божков, Д. Чаушев

- ▶ **Клиничен случай с тумор на Gruber-Frantz – клинични и радиологични аспекти**
В. Магжова, Р. Магжов

- ▶ **Атаксия на Фридрайх – предизвикателство за физикалната и рехабилитационна медицина (случай от практиката)**
Т. Троев, Г. Тодоров, А. Заралиева, Х. Миланова, М. Георгиева

СИНДРОМ НА WILKIE (SMA SYNDROME)

**Р. Магжов, П. Арнаугов, П. Чернополски,
В. Божков, Д. Чаушев**

Предразполагащи фактори

- ▶ Бърза редукция на телесното тегло = редукция на мастната тъкан около SMA
- ▶ Причини:
 - Малабсорбция
 - Карциноми
 - Кахексия
 - Анорексия нервоза
 - Катаболни с/ния – обширни изгаряния...
 - СПИН

SMA syndrome

- ▶ Дуоденална обструкция в резултат от компресия на D3 между A и SMA.
- ▶ Честота - ~ 0,013 – 0,3%
- ▶ Жени > Мъже
- ▶ Най-често между 10 – 39 г.
- ▶ Други названия:
 - Аорто-мезентериална дуоденална компресия
 - Дуоденална васкуларна компресия
 - Wilkie Sy
 - Cast Sy

Предразполагащи фактори

- ▶ Редки анатомични варианти.
 - Висок стоеж на lig. Treitzi.
 - Ниско отделяне на SMA от Аортата.

История

- ▶ 1842 - първото описание от Carl von Rokitansky.
- ▶ 1908 - първата успешна операция от Stavely (Duodeno-Jejunostomy).
- ▶ 1927 - Wilkie публикува най-голямото проучване базирано върху 75 случая.
Заклучение – Дуодено-йеюностомията е метод на избор.
- ▶ 1995 - първата лапароскопска операция от Massoud /прекъсва lig. Treitzi/.
- ▶ 1998 - първата лапароскопска дуодено-йеюностомия от Gersin & Heniford.

Предразполагащи фактори

- ▶ Като последица от хирургични интервенции.
 - Гръбначно-мозъчни операции
 - Бариатрична хирургия
 - Езофагектомии
 - Абдоминални травми

Предразполагащи фактори

- ▶ Бърза редукция на телесното тегло.
- ▶ Като последица от хирургични интервенции.
- ▶ Редки анатомични варианти.
- ▶ Компресия от AAA или аневризма на SMA.

Симптоматология

- ▶ Гадене и повръщане.
- ▶ Интермитиращи или постпрандиални епигастрални болки – влияещи се от положението на тялото.
- ▶ Езофагеален рефлукс.
- ▶ Анорексия.
- ▶ Намаляване на телесното тегло.

Диагноза

Рентгенологични и КТ данни за D3 компресия от SMA:

- › Аортomezентериалният ъгъл < 22 гр. (норма 38 – 65 градуса)
- › Аортomezентериално разстояние < 8 mm. (норма 10 – 28 mm)
- › Проксимална дилатация с cut-off феномен на D3.

Разширени стомах и дуоденум



Диагноза

Клиничната диагноза може да бъде потвърдена чрез радиологични изследвания в 95% от случаите.

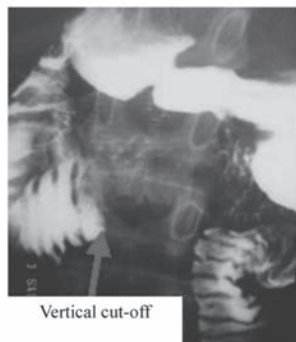
Следните радиологични критерии са важни за диагнозата на SMA:

- Дилатация на D1 и D2 порции на дуоденума, със или без стомашна дилатация;
- Рязка /отсечена/ вертикална или коса компресия на мукозните гънки;
- Антиперисталтичен поток на контраста проксимално от обструкцията;
- Забавен с 4 до 6 часа пасаж през гастродуоденалния регион;
- Облекчаване на обструкцията при промяна на положението на пациента.

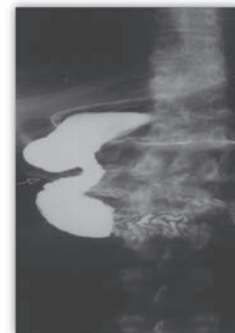
Дилатация на дуоденума



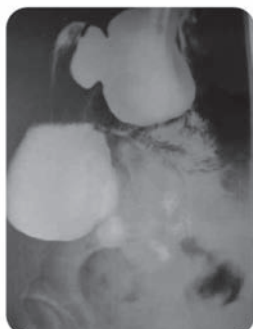
Предоперативно контрастно изследване



Хипотонична дуоденография

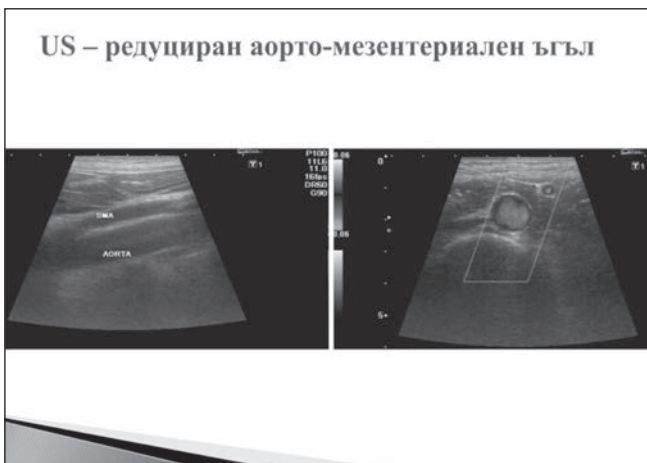
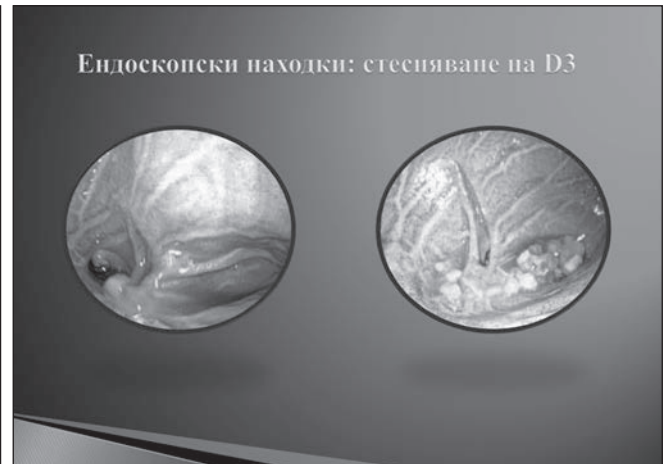


Разширение на D1, D2 и D3



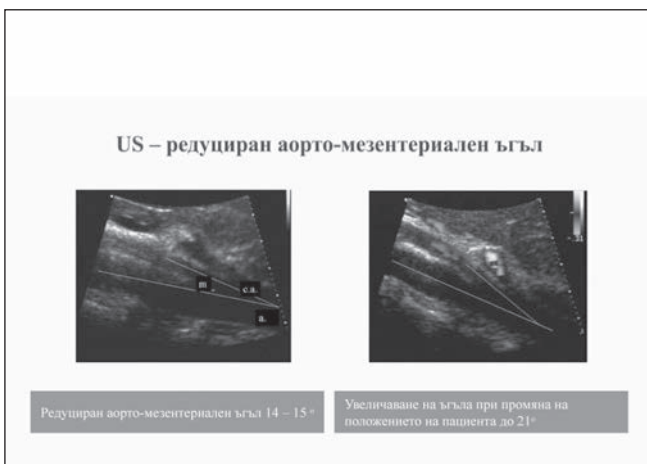
СЕСТ – дилатирани стомах и проксимален дуоденум





Лечение

- ▶ Консервативно
 - НГС / положението на тялото след хранене
 - Подходящ хранителен режим
 - Субституираща терапия
 - Тотално Парентерално Хранене
- ▶ Оперативно – при неповлияване от консервативните мерки
 - Операцията на Strong
 - Ву pass процедури - гастро-йеюно анастомоза
- дуодено-йеюно анастомоза
 - Извършени - отворена оперативна намеса
- лапароскопски



Дуодено-йеюностомия



Заклучение

1. Препоръчва се внимателна оценка на всички болести и диспептични симптоми при млади пациенти особено след драстични диети и загуба на телесно тегло.
2. Идентифицирането на SMA syndrome може да бъде диагностична дилема и често се прави в процеса на елиминирането на други диагнози.
3. SMA syndrome симптоматология може да варира по тежест и експресия, което може да доведе до погрешна диагноза, особено по време на безсимптомния интервал.
4. Истинската/реалната честотата на случаите с редуциран аорто-мезентериален ъгъл и SMA syndrome може да е подценена.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ С ТУМОР НА GRUBER-FRANTZ КЛИНИЧНИ И РАДИОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ

**Валентина Магжова,
Росен Магжов**

- Туморът на Gruber – Frantz принадлежи към солидните псевдопапиларни тумори (SPT) на панкреаса, които са изключително редки (1-2%) сред първичните панкреасни новообразувания.
- Той се характеризира с нисък малигнен потенциал.
- Патогенезата на SPT е все още неуточнена.
- За първи път е описан в литературата от Frantz през 1959 г. с публикуване на 3 клинични случая.

V.K. Frantz. Tumors of the pancreas. Atlas of Tumor Pathology, Vol. 7 fascicle 27 and 28 Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC (1959)

- Въпреки класифицирането му към епителните панкреасни тумори, в много от случаите не се наблюдава производство на цитокератин, а е характерна невроендокринна диференциация.
- Туморът на Gruber-Frantz се среща под различни наименования: солиден кистичен тумор, папиларна и солидна епителна неоплазия на панкреаса.
- Терминът SPT (solid pseudopapillary tumor) е въведен през 1996 г. от СЗО в международната класификация на туморите на екзокринната част на панкреаса.

B.E. Crawford. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, diagnosis by cytology. South Med J. 91 (1998), pp. 973-977
E.P. Nadler, A. Novikou, B.P. Landberg, M.B. Pochopin, B. Centeno, J.J. Egan, et al. The use of endoscopic ultrasound in the diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas in children. J Pediatr Surg. 37 (2002), pp. 1376-1378
M. Caganova, P. Collini, A. Ferrari, G. Cecchetto, P. Dall'igna, V. Mazzafero. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children. Med Pediatr Oncol. 41 (2003), pp. 74-76

Клинични аспекти

- Туморът на Gruber – Frantz е по-чест при жени (90% от болните)
- 85% от пациентите са под 30-годишни, средна възраст – 24-25 г.
- Туморът расте бавно и достига големи р-ри преди диагностицирането му.
- Метастази се установяват до 12%-15% в черния дроб и перитонеума и рядко в белия дроб и по кожата .
- В голям % от случаите има доброкачествен ход
- Общата степен на 5-годишна преживяемост е 97%.
- Рецидиви се срещат при 2% до 6%.
- Общият процент смъртни случаи от тумора е около 2%.

W. Rehbandl, F.X. Felberbauer, S. Puig, K. Poya, S. Hochschorner, M. Barlan, et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: report of four cases and review of the literature. J Surg Oncol. 76 (2001), pp. 287-296
D.S. Klimstra, B.M. Wenig, C.S. Heffess. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. Semin Diagn Pathol. 17 (2000), pp. 66-80

- Лечението на тумора на Gruber-Frantz е хирургично.
- Цялостната прогноза е добра, поради това, че след ограничени резекции има бавен ход.
- Има съобщени разлики в протичането при мъже и жени: туморът е по-агресивен при мъжете; изисква по-радикално хирургическо лечение и по-често постоперативно наблюдение

Marcel C.Machado. Surgery 2008; 143: 29-34

Случай от нашата практика (Тумор на Gruber-Frantz)

- Жена на 25 години, Д.Г.В, насочена след УЗД в амбулаторни условия с оскъдни субективни оплаквания с давност 3 месеца:
- *болки в горна коремна половина*
- *тежест в левия епигастриум с ирадиация към кръста*
- *поява на дискретни отоци по лицето и ръцете*
- *неколкократно субфебрилна температура до 37,6 С*
- *повишено изпотяване с неприятен мирис на потта.*

Амбулаторна ехоскопия:

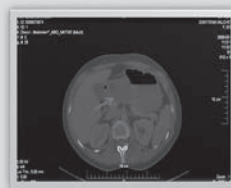
- *Черен дроб* – нормални р-ри, хомогенна структура, неразширени съдове и жл.пътища
- *Жлъчен мехур* – неуголемен, нормална стена, без конкременти
- *Двустранно бъбреци* – на нормално място, с нормални р-ри и структура, паренхимен мост в дясно, нормален дренаж, без конкременти над 5 мм
- *Пикочен мехур* – недобре изпълнен
- *Слезка* - хомогенен, неуголемен
- *Панкреас* – неправилна зона с вид на туморна формация, повече към тяло и опашка с нехомогенна структура и размери – 6/7 см.

- ДД: 1) патологична кокарда в областта на стомаха;
2) тумор на colon transversum;
3) пакет от лимфни възли

Препоръчана е КТ на абдомен и малък таз с контрастна материя per os и венозно

КТ на абдомен и малък таз с контраст per os и венозно – паренхимна и екскреторна фаза

Д.В. 25 г. КТ данни за Ту на панкреаса

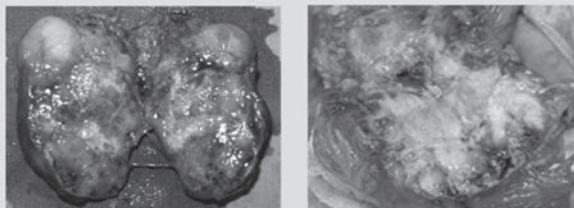


- Хиподенсна формация в главата към прехода на тялото на панкреаса с разкъс контур, едролобулирани очертания и размери 67 / 60 / 45 мм, в структурата на която личат паренхимни участъци с плътност около 50 ХЕ, вътрешни лобуляции и псевдокистични участъци с плътност 18-20 ХЕ.
- Дистално от лезията - леко разширен d. Wirsungianus.

- При направената ТАБ под КТ контрол - първоначалната диагноза от лезията в главата на панкреаса бе невроендокринен тумор.

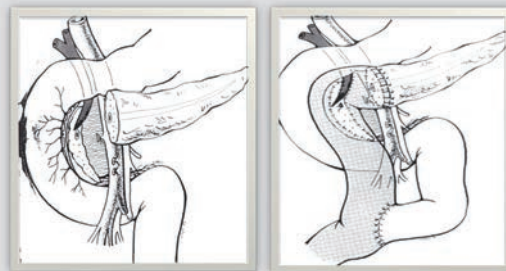
Интраоперативно

- Намерената ту формация е с овална форма и размери 8,5 / 6,0 / 4,5 см с пъстра срезна повърхност и наличие на беленикави, жълтеникави участъци и кръвоизливи.



Макроскопски вид на тумора на Gruber-Frantz

Дуоденум съхраняваща резекция на панкреаса



ОПЕРАТИВНА ИНТЕРВЕНЦИЯ

- Резекция на панкреаса с проксимално прекъсване на около 1 см от дуоденалната дъга и дистално в областта на опашката.
- Останалият чукан на панкреасната опашка (около 4-5 см) бе имплантиран в задната стомашна стена (панкреато-гастроанастомоза + стент).
- При пациентката бе наблюдаван гладък следоперативен период.
- Изписана с възстановен пасаж и първично зарастнала оперативна рана.

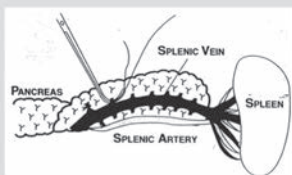
Хистопатологично изследване

- Данни за капсулирано туморно образувание, изградено от солидни участъци и съдове и около тях съединително-тъканна строма с дезорганизация и псевдокистозна трансформация



Псевдопапиларен тумор на панкреаса

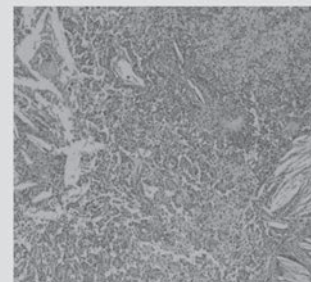
Дистална резекция на панкреаса със съхраняване на далака



Интраоперативната биопсия, верифицирана хисто-патологично и имунохистологично доказва тумор на Gruber-Frantz.

Хистопатологично изследване

- формирани псевдо-папиларни структури от полигонални, окръглени и издължени клетки с овални ядра;
- част от тях са със светла цитоплазма и периферно ядро.
- струтвания на макрофаги и големи холестеролови отлагания с гигантоклетъчна грануломатозна реакция и калцификати
- в периферията - рязко отграничен 3 см възел, хомогенна структура от повлекла и трабекули от малки монотонни с вид на ендокринни клетки, тънкостенни съдове и нежни фиброзни повлекла.



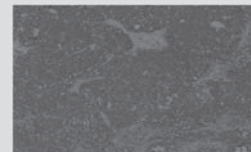
Формиране на псевдопапиларни структури

Реконструкция след централна панкреатектомия Loyola University Medical Center

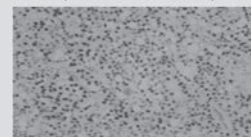


Имуно-хистохимична типизация

- Слаба експресия на хромогранин основно в солидния възел
- Експресия на 5-100 в антиген презентиращи клетки
- Панцитокератин - слаба експресия предимно в невроендокринната съставка
- Дифузна експресия на виментин
- Ядрена експресия на прогестерон
- Слаба (под 10%) Кi ядрена активност.



Експресия на виментин при SPT

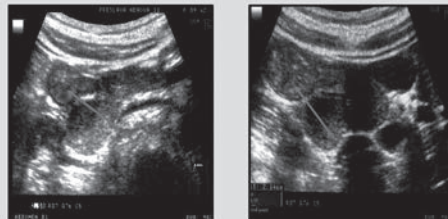


Експресия на прогестерон при SPT

Дискусия

- Имунохистохимично, SPT показват положителна реакция за различни в-ва:
- **Vimentin** (мезенхимен произход) – експресия при 90% от SPT
- **Desmoplakin** – понякога
- **α1-antitrypsin** (адено-Са) – слаба и неспецифична експресия
- **Трипсин, химотрипсин, амилаза**
- **Cytokeratin** – експресия при 30%-60%
- Установена е фокална позитивност за **невроен специфична енолаза (NSE)** и различни островни клетъчни хормони като **инсулин и глюкагон**.
- Предполага се, че SPT на панкреаса възниква от първични панкреатични епителни клетки с преобладаваща екзокринна функция, които имат капацитет за двойна (ендокринна и екзокринна) диференциация.
- Наличие на **прогестеронови** рецептори и склонност за развитие при жени показват, че това е хормонално-зависим тумор.
- Според някои автори, по време на ембриогенезата, клетките, формиращи нервната с-ма имат контакт с панкреаса и така се продуцира нова линия за диференциация, от която произтича SPT.

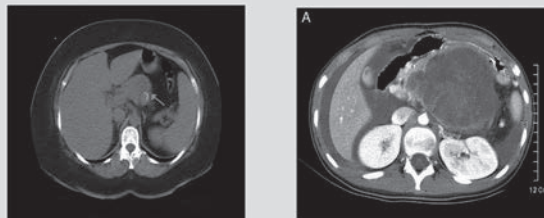
УЗД – Тумор на Gruber-Frantz



В диференциално-диагностичен аспект са обсъждани:

- *невроендокринен тумор*
- *дуктален аденокарцином*
- *кистозен тумор на панкреаса*
- *панкреасна псевдокиста*
- *панкреатобластом.*

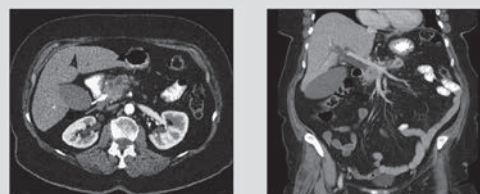
К Т – Тумор на Gruber-Frantz в главата на панкреаса



Радиологични аспекти

- Радиологичното доказване на тумора на Gruber-Frantz не е трудно.
- Поради бавния ход на заболяването, SPT обикновено достига големи размери и се доказва ехографски и компютър-томографски.
- Вземането на цитологичен материал чрез ТАБ под УЗ или КТ контрол е по-лесно, отколкото поставянето на точна хистопатологична диагноза, която изисква голям клиничен опит.

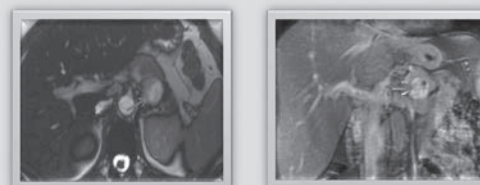
К Т – Тумор на Gruber-Frantz в главата на панкреаса



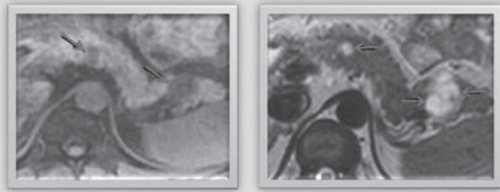
С най-голямо значение за екзактната и своевременна диагностика на тумора на Gruber-Frantz са:

- Транспариетална УЗД
- Ендоскопска УЗД
- Ендоскопска УЗД + тънкоиглена биопсия (FNA)
- Лапароскопска / интраоперативна УЗД
- Мултидетекторна КТ (MD CT)
- Я М Р (MRI)
- PET / CT

Я М Р – Тумор на Gruber-Frantz



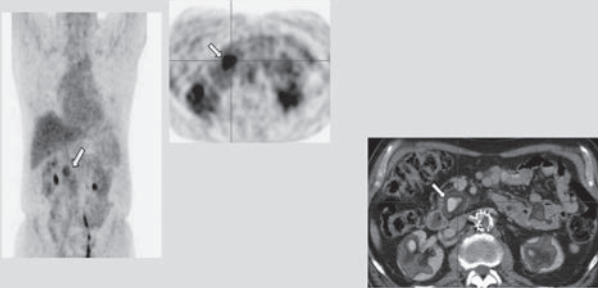
ЯМР - Тумор на Gruber-Frantz



ИЗВОДИ:

- Най-важно в диагностиката на тумора на Gruber-Frantz е отиференцирането на SPT от невроендокрините тумори и дукталния аденокарцином на панкреаса.
- Туморите на панкреаса са с различна прогноза и това води до различно поведение и лечение.
- Туморът на Gruber-Frantz (SPT) е с нисък злокачествен потенциал и добра прогноза, радикално лечим хирургично, затова екзактната локализация на тумора (пред- и интраоперативно) и радикалното отстраняване са най-важни с оглед на оптимизиране на резултатите и преживяемостта на пациентите.

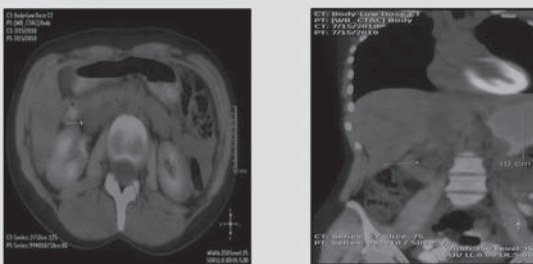
PET / CT - FDG



Благодаря за вниманието!



PET / CT - FDG



АТАКСИЯ НА ФРИДРАЙХ – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ЗА ФИЗИКАЛНАТА И РЕХАБИЛИТАЦИОННА МЕДИЦИНА (СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА)

**Т. Троев, Г. Тодоров,
А. Заралиева, Х. Миланова, М. Георгиева**

Диагнозата се поставя след подробен неврологичен преглед, снимане на общ и неврологичен статус, ЕМГ, мускулна биопсия, генетичен тест за *FXN* гена.

Наличието на сколиоза, деформации на стъпалото, сърдечни увреди и диабет могат да послужат за потвърждение на диагнозата.

Атаксията на Фридрайх (Friedreich's ataxia, FRDA) е автозомно рецесивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с прогресираща мускулна слабост на долните и горните крайници, проблеми с ходенето и говора.



Много често заболяването се свързва с развитие на сколиоза, деформации на стъпалото, диабет и кардиомиопатия.

Клинична картина: Първите симптоми на заболяването се проявяват в първата или втората декада на живота. По-рядко се срещат при по-възрастни пациенти, въпреки че в литературата има достатъчно данни за такива случаи. Оплакванията се изразяват в нарушена координация на крайниците, дизартрия, нистагъм, отлабени или липсващи сухожилно-надкостни рефлексии, рефлекс на Бабински, промени в позиционния и вибрационен усет, сколиоза, пръст-чукче. При част от пациентите има характерна деформация на стъпалата, т.нар. Фридрайхови стъпала.

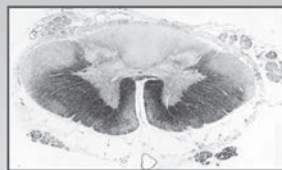
Състоянието е описано за първи път през 1860г. от немският лекар Фридрайх.

Méthode anato-mo-clinique

Nikolaus Friedreich (1825-1882)



Hérédo-ataxie 1863, 1876



Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge 1863

Über Ataxien mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen 1876

Симптомите се проявяват като комбинация от няколко от по-долу изброените признаци:

- мускулна слабост в краката и ръцете
 - гръбначно изкривяване
 - висок свод на ходилата
 - влошаване на зрението
 - влошаване на слуха
 - неясен говор
 - диабет
 - сърдечни проблеми
- (най-често нарушения на сърдечния ритъм и задух)

Болезтта се дължи на мутация в гена, кодиращ фратаксин (*FXN*), разположен на дългото рамо на 9-та хромозома. Този протеин има отношение към правилната функция на митохондриите. В 98 % от случаите мутацията е в резултат на експанзия на гуанозин-аденозин-аденозин (*GAA*) - триплет в интрон 1 на *FXN* гена. В останалите 2% се установява *GAA* експанзия и точкова мутация или делеция на *FXN* гена. Митохондриалната дисфункция, причинена от липсата на фратаксин, води до дегенерация на нервната тъкан в гръбначния мозък, който изтънява, нервните клетки губят миелиновата си обвивка, засягат се сензорните неврони и се нарушават движенията на крайниците.

Мускулната слабост засяга и четирите крайника, но доста по-бързо и по-силно долните, което силно ограничава възможността за самостоятелност на пациентите. Загубата на контрол върху движенията (атаксия в общия смисъл), постуралната нестабилност и липсата на баланс в движенията в крайна сметка води до пълна загуба на самостоятелното ходене. При обичайно протичане на *FRDA* това се случва в рамките на 8-10г. Описани са и случаи на спонтанна ремисия на заболяването, продължила с години.

Лечение: Към момента не съществува общоприето лечение. Всички терапевтични подходи са симптоматични и целият лечение на възникналите нови клинични прояви.

Като възможност за етиологично лечение се разглежда това с препаратата **idebenone**, който свързва свободните радикали. FXN-генът има отношение към регулацията на митохондриалното желязно съдържание и се разчита медикаментът да намали увредата на сърдечния мускул, индуцирана от повишените нива на желязото. Препаратът не е одобрен за употреба в Европа.

Продължителни изследвания доказват забавяне на прогресията на атаксията при ежедневен прием на **витами Е** и **коензим Q10**. Според някои автори приложението на **L-carnitine** също има роля в лечението на заболяването.

Ортопедичните интервенции, коригиращи сколиозата и деформитетите на стъпалата, остават като основно средство на избор при тези пациенти.

Използването на ортези и системно прилаганата физикална терапия могат да отложат във времето загубата на самостоятелно ходене.

Основната цел на физикалната терапия при болни с FDRA е поддържане на способността за самостоятелно ходене, посредством поддържане на постуралните реакции, подобряване на баланса на мускулите, поддържане на ортостатичната стабилизация. Задължителни елементи на рехабилитационната програма са общо-укрепващите упражнения, упражненията за координация и равновесие, а също и такива за укрепване на мускулатурата на гърба и предната коремна стена. Пациентите с FDRA трябва да се обучат как да избегнат риска от падане. Като част от лечението не трябва да се пропуска работата на болните със специалисти – логопеди (при вече проявена дизартрия) и с психолог.

В представения клиничен случай се касае за пациент Д.А., мъж на 30 години, с диагноза Атаксия на Фридрайх (Friedreich's Ataxia), който постъпва за първи път в Клиниката по Физикална медицина и рехабилитация – ВМА. Болният проведе 15 - дневен рехабилитационен курс.



На 29.06.2015 г., преди започване на курса на рехабилитация на пациента се направиха следните измервания:

1. Сантиметрия.

Бедрото се измери на три нива – съответно на 5см, 10см и 20 см от горния ръб на пателата.

Сантиметрия на 29.06.2015г.	дясно	ляво
Бедро	36,5см/5см	37см/5см
	38см/10см	38,5см/10см
	41,5см/20см	43см/20см
Подбедрица	33см	34,5см

Пациентът е с видима хипотрофия на мускулатурата на долните крайници, по-силно изразена в дясно. Получил постепенно изтъняване на подбедриците и няма опора при ходене.

2. Абсолютна и относителна дължина на долните крайници.

Дължина на крайници	дясно	ляво
Абсолютна	77 см	77,5 см
Относителна	86 см	86,5 см

3. Ъглометрия.

Наблюдава се дефицит в дорзифлексията на двете ходила. 10° в дясно и 5° в ляво.

Установи се пълен обем на движение в коленни и тазобедрени стави.

4. Мануално мускулно тестване на долни крайници:

Мануално мускулно тестване за десен крак на 29.06.2015г.	дясно	ляво
M.gluteus maximus	3	3+
M.quadriceps femoris	3	3+
M.tibialis anterior	3-	3
M.tibialis posterior	3-	3
M.fibularis longus et brevis	3-	3+
M.extensor digitorum longus et brevis	3-	3-
M.extensor hallucis longus et brevis	3	3+
M.flexor hallucis longus	3	3
Mm. semitendinosus, semimembranosus et biceps femoris	3	3+
M.triceps surae	3-	3

Десния крак на пациента е по-слаб, което се обективизира с горепосочените резултати. Горните крайници на пациента са функционално незасегнати.

Соматичен статус – б.о.

Неврологичен статус – Долна парализация, по-изразена за дисталните мускули. Превалира мускулната хипотония в долните крайници. Липсващи сухожилно-надкостни рефлексни в долни крайници и отслабени стилорадиални. Силно положителна проба на Ромберг. Залита на всички посоки. Намален вибрационен усет в пръстите на краката и нарушен двумерно-пространствен в подбедриците. Пирамидни белези в долни крайници – положителни рефлексни от групите на Бабински и Росолимо в долни крайници.

Имайки предвид ефектите на магнитното поле, ние използвахме апарата със следните параметри:
Магнитотерапия – **апарат Magnetomed 4000**, плътност на магнитното поле **80 Gauss**, честота **50 Hz**, продължителност **15 минути**

Кинезитерапевтичният комплекс е с продължение 40 минути. Разделя се на 3 части: уводна част – общоразвиващи упражнения – 15%, същинска част – 70% и заключителна част – 15% от времето.

Ортопедичен статус - Фридрайхови стъпала двустранно – *pes excavatovarus bill.*, по повод на който през м. 05.2006 год. му е направена: **Operatio a modo Staindler pedis et capsulotomia articulatio metatarsophalangealis dig. 2-3-4-5 pedis dex.** Пръсти – чукчета двустранно – свиване на 2 до 5-ти пръст в проксималната интерфалангеална става. Деформацията представлява обърната латинска буква „V“, при наблюдение на ходилото в странична проекция.

Целта на кинезитерапията е оптимално възстановяване на функцията на долните крайници и подобряването качеството на живот на пациента. Поставят се следните задачи:

1. Засилване на определени мускулни групи чрез аналитични упражнения. Първо упражнения с помощ, а след това самостоятелни активни упражнения. Особено внимание се обръща на *m.gluteus maximus*, *m.quadriceps femoris*, *m.tibialis anterior* и *m.triceps surae*. Прилагат се упражнения за обем на движенията, сила и издръжливост.
2. Упражнения за координация, равновесие и стойка.
3. Обучение в ходене без помощни средства.
4. Аналитични упражнения за поддръжка на свода на стъпалата.
5. Поддържане на мускулния тонус на горните крайници.
6. Повлияване на общото и психоемоционално състояние на пациента.

След преценка на горепосочените данни, на пациента се състави рехабилитационна програма, състояща се от комбинация от преформирани физикален фактор и кинезитерапевтичен комплекс.

Във физиотерапевтичния комплекс използвахме магнитотерапия.

Използват се различни изходни позиции за всяка мускулна група. Всички упражнения се извършват и за контралатералния крайник. Комплексът започва с дихателни и общоразвиващи упражнения – упражнения за гръбна мускулатура, упражнения за коремна мускулатура – „каране на колело“, прийоми, имитиращи плуване – брус, гръб.

Терапевтичните ефекти на магнитотерапията са: трофичен, регенериращ, противооточен, противовъзпалителен, имунокоригиращ, противоалергичен, седативен, хипотензивен, обезболяващ и калусостимулиращ. Механизмите на действие на магнитното поле на клетъчно ниво са: ускоряване на биохимичните реакции и регенерацията на увредени тъкани. Магнитотерапията повишава проникваемостта на клетъчната мембраната, намалява отока на тъканите и подобрява микроциркулацията в организма. Поставихме единия индуктор в областта на стъпалата, а втория в лумбалната област, където магнитното поле действа върху надбъбречните жлези и стимулира продукцията на кортикостероиди и полови хормони.

Същинска част на кинезитерапевтичния комплекс – пасивно – активни и активни упражнения. Първо се започва с масажни прийоми за *m.gluteus maximus*, *m.rectus femoris* и *m.triceps surae*.

И.П. тилен лег: плантарна и дорзална флексия в глезенни стави
флексия и екстензия в колянна става
флексия в тазобедрените стави
абдукция и аддукция в тазобедрената става
упражнения с тежести за *m. Quadriceps femoris*
упражнения за поддържане на свода на ходилото
упражнения за координация; коремни преси

И.П. седеж: аналитични упражнения за *m. quadriceps femoris*

И.П. страничен лег: абдукция в тазобедрена става
флексия и екстензия в т.б.с.
аналитично упражнение за m. gluteus medius

И.П. лицеv лег: опора на пръстите и плантарна флексия в
глеzенни стави
опора на пръстите повдигане на таза
флексия в коленни стави
екстензия в тазобедрени стави
аналитично упражнение за m.gluteus maximus;

Координационни и равновесни упражнения

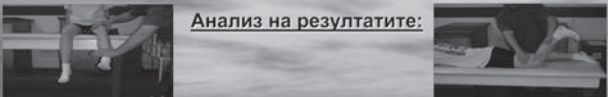
Заклучение: В края на рехабилитационния курс на 17.07.2015 г. се наблюдава значително подобрене по отношение на субективните оплаквания и обективното състояние на болния. Постигна се положителен резултат спрямо хипотрофията на долните крайници. Засилиха се мускулите екстензори на тазобедрената става, мускулите флексори и екстензори на колянната става. Засилиха се мускулите осъществяващи дорзална и плантарна флексия на стъпалото.

Механотерапия: стептренажор и уред за засилване на m.quadriceps femoris - по 5 минути на уред.


В заключителната част се правят дихателни и релаксиращи упражнения – разтърсване на краката, заедно с масаж на m.triceps surae, m.gluteus maximus и m.quadriceps femoris, с цел да се върне състоянието на организма до изходното ниво и да се повиши психо-емоционалния тонус.

Заклучение: Постигна се положителен резултат при флексорите и екстензорите на палеца и пръстите на ходилото. Походката е стабилизирана и самостоятелна без помощни средства. Залитането и нестабилността при ходене е намалела, има по-добра опора при ходене.

Анализ на резултатите:



Мануално мускулно тестване за долни крайници	29.06. 2015 г.		17.07. 2015 г.	
	дясно	ляво	дясно	ляво
M.gluteus maximus	3	3+	4-	4+
M.quadriceps femoris	3	3+	4-	4+
M.tibialis anterior	3-	3	3+	4
M.tibialis posterior	3-	3	3	3+
M.fibularis longus et brevis	3-	3+	4	4+
M.extensor digitorum longus et brevis	3-	3-	3	4-
M.extensor hallucis longus et brevis	3	3+	3+	3+
M.flexor hallucis longus	3	3	3	3+
Mm. semitendinosus, semimembranosus et biceps femoris	3	3+	4	4+
M.triceps surae	3-	3	4-	4



**Благодаря
за вниманието!**

Анализ на резултатите:



	29.06.2015г		17.07.2015г	
	дясно	ляво	дясно	ляво
Сантиметрия на бедро	41,5см/20см	43см/20см	43,5см/20см	44,5см/20см
Сантиметрия на подбедрица	дясно	ляво	дясно	ляво
	33см	34,5см	34см	35см

ПОСТЕРНА СЕСИЈА

БОЛЕСТ НА WALDENSTROM В СЪЧЕТАНИЕ С ФЕНОТИП НА ПАРОКСИЗМАЛМА НОЩНА ХЕМОГЛОБИУРИЯ

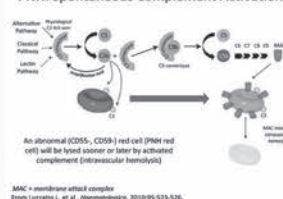
Попов В¹, Алексиев Т¹, Цонев Х¹, Иванов И¹, Ленгерова Г¹, Белева Е²,
Грудева-Попова Ж²

²Катедра по клинична онкология
^{1,2}Медицински Университет – Пловдив

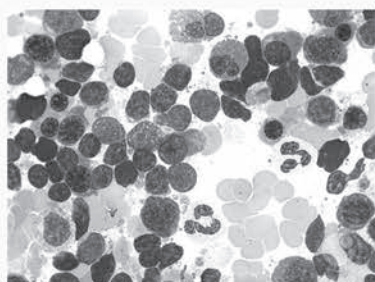
Въведение: Макроглобулинемия на Waldenstrom (MW) е В-клетъчна неоплазия с пролиферация на клонални IgM-продуциращи лимфоплазмоцитни клетки. Касае се за рядко заболяване с честота около 3/1 000 000 население (САЩ). Често срещани клинични изяви на заболяването са лесна уморемост, загуба на тегло, хронично кървене от носа и венците, замъгляване или загуба на зрение (дължащи се на хипервискозитет), болки в крайниците лимфаденомегалия и спленомегалия.

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (PNH) е придобито клонално нарушение, което се характеризира с дефицит / отсъствие на glycosylphosphatidylinositol (GPI) – доказва се чрез експресия на CD55 и CD59 по повърността на засегнатите клетки. Заболяването най-често протича пристъпно. Засяга с еднаква честота двата пола и се извява във всяка възраст. Заболяването се демонстрира с хронична хемолитична анемия, проявяваща се главно през нощта по време на сън. Клиничната проява при разрушаване на червените кръвни клетки (RBC) се демонстрира с освобождаването на хемоглобин в урината, което се проявява най-вече с потъмняване на урината сутрин. Други характерни прояви са обща цитопения, склонност към венозни тромбози, отпадналост и иктеричен отенък на кожата, дължащ се на хроничната хемолiza.

PNH: Spontaneous Complement Activation



Случай: Касае се за пациент на 73 години с оплаквания от лесна умора при обичайни физически усилия, консумативен синдром и нарушено зрение. От около две години има неболезнена туморна формация преаурикуларно вдясно, която не нараства. Изключен малигнен процес след паротидектомия и хистологично изследване – плеоморфен аденом. Диагнозата MW е поставена по класически критерии: спленомегалия, доказване на М-градиент, IgM 10.37 g/l, трепанобиопсия с ИХХ – данни за к.м. ангажиране от MW с компенсаторна еритробластна хиперплазия (хемолiza). Съчетанието на панцитопения с Coombs-негативна хемолiza наложи изясняване чрез FCM на периферна кръв – доказва се наличие на PNH-клонове в гранулоцитната (CD59 дефицит – тип II-III и CD55 - тип II), еритроцитната (CD59 дефицит – частичен тип II и пълен тип III, CD55 – частичен тип II и пълен тип III) и моноцитната (дефицит на CD59 – тип II-III, без дефицит на CD55 и CD14) популации, без данни за левкемизация. Изброените резултати потвърждават диагнозата PNH. Лечението се провежда с Rituximab с отличен терапевтичен отговор.



Костномозъчна биопсия



Обсъждане: Най-честите клинични прояви на PNH са панцитопения, интравазална хемолiza и риск от венозни тромбози. PNH-подобен фенотип може да се съчетае с различни хематологични заболявания като апластична анемия, МДС, както и лимфопролиферативни процеси. Бъдещи изследвания трябва да уточнят механизма и клиничното значение на този фенотип.

СИНХРОНЕН ДЕБЮТ НА ДВЕ ПЪРВИЧНИ МАЛИГНЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ И АДЕНОКАРЦИНОМ НА СТОМАХА

Попов В¹, Ненова И², Алексиев Т¹, Грудева-Попова Ж²

²Катедра по клинична онкология

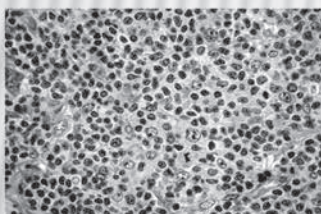
^{1,2}Медицински Университет – Пловдив

Първично множествените тумори могат да се класифицират според хронологичната им проява: синхронните се развиват едновременно или до шест месеца след първия тумор; метакхронните имат поне шестмесечен интервал помежду си. Честотата на синхронен малигнен процес, съчетан с карцином на стомаха е около 3.4%. В 85% от пациентите със синхронни заболявания и 45% от тези с метакхронно протичане, заболяването се открива случайно и обичайно е асимптомно. Синхронното протичане е по-често срещано при мъже и пушачи.

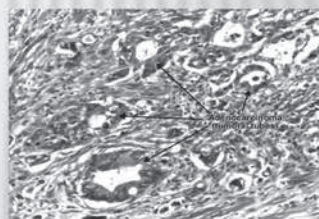
Клиничен случай: Касае се за 72-годишен, фамилно необременен пациент с диагностициран синхронен дебют на две неоплазми – В-дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (IVB кл.ст.) и аденокарцином на стомах (Т3N1M0, G3). Симптоматика се проявява през есента на 2014 г. с прогресиращ консумативен синдром, адинамия, изразено нощно изпотяване, горен диспептичен синдром, отоци по долни крайници, генерализирана лимфаденомегалия. Диагнозата е поставена по класически критерии: FGS (Tu формация, ангажираща антралната част на стомаха); СТ медиастинум, абдомен и малък таз; миелограма. Биопсия с ИХХ, вкл. ревизия в референтно звено: *стомах* (умерено до ниско диференциран аденокарцином на стомаха - интестинален тип, прорастващ цялата дебелина на стената без серозата, изразена периневрална и съдова инфилтрация; *регионални (26) л.в.* - морфология и имунофенитип за В-дребноклетъчен лимфоцитен лимфом, с участъци на едроклетъчна трансформация (синдром на Рихтер); във 2 от тях данни за аденокарцином.

Резултати от ИХХ: АЕ1/АЕ3 (++)/ СК 7(+)/ Лимфоцитната популация в лимфния възел е моноклонална – над 90% от клетките са CD20/+++; само единични CD3/+.

Морфологичните и ИХХ данни дават основание да се приеме наличие на два синхронни тумора – ниско диференциран стомашен аденокарцином и Неходжкинов дребноклетъчен В-клетъчен лимфоцитен лимфом.



фиг.1 Неходжкинов лимфом



фиг.2. Аденокарцином

Обсъждане: При пациенти със синхронен рак на стомаха най-често засегнатите органи са глава и шия, хранопровод, бял дроб, бъбреци. Съчетанието с неходжкинов лимфом е изключително рядко. При метакхронно съчетание най-често афектираните органи са колон, ректум, щитовидна жлеза, бял дроб, бъбрек и гърда.

**Шеста Национална конференция за редки болести и лекарства сираци
11-12 септември 2015, Пловдив**

**Ангioneвротичен оток с комбинирана етиология-
клиничен случай**

Доц. д-р Светлан Дерменджиев, дм, д-р Велчо Велев, д-р Атанаска Тодорова, д-р Богомил Пенчев,

Доц.д-р Златка Стойнева – Паскалева, дм, д-р Илия Аролски, Петя Делева

Секция по професионални заболявания и токсикология, МУ – Пловдив

Отделение по Професионални болести и Алергология УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив

Резюме : Ангioneвротичният оток е често срещано заболяване (15-20% от населението), предизвикващо се от множество етиологични фактори. Клинично се манифестира с едем на дълбоките дермални и субдермални слоеве, понякога съпътстван от сърбеж. Наследственият ангиоедем (НАЕ) е рядко заболяване (1 : 50000), което е фенотипен израз на наследствен дефицит на С1-естеразния инхибитор. Заболяването се унаследява по автозомно доминантен тип. Активиране на протеазите от системата на комплемента води до образуване на медиатори, които увеличават съдовата пропускливост с клиника на оток по кожата, меките тъкани и вътрешните органи. При първа изява на отока независимо от неговата етиология, винаги трябва да се има предвид и НАЕ. Това налага неговото изключване с утвърдените за целта имунологични изследвания. Не рядко в практиката ангиоедемът е вторичен, а етиологията му е комплексна. В тези случаи следва да се имат предвид редица фактори, които едновременно или последователно биха могли да отключат клиничната изява на заболяването. Такъв е представеният от нас случай.

Материали и методи :

Пациент на 68 години хоспитализиран за първи път в отделението по спешност с клинично проявен ангионевротичен оток.

Алергологична анамнеза :

Началото на оплакванията е два месеца преди хоспитализацията. Неколкократно посещавал спешни кабинети в които му е прилагана терапия с ефект на временно подобрене. Предписано лечение в дома с Н1- блокери.

Диагностицирани придружаващи заболявания : артериална хипертония и неинсулинозависим захарен диабет.

Провежда лечение на съпътстващите заболявания с АСЕ-инхибитори и СУП.

Липсват анамнестични и документални данни за хранителна, инсект – алергия и други фактори, обичайно отключващи ангиоедема.

Фамилна анамнеза – необременена за имуно-алергични заболявания.

Алергологичен статус :

Едем по меките тъкани на лицето с предилекция в областта на устните. Отокът се придружава от сърбеж и „изтръпване“ на езика.

Хематологични и имунологични изследвания :

Hematology	Differential blood count	Biochemistry	Immunology
HGB - 166 g/L	Neut. – 66.6 %	gluc – 10.5 mmol/l	IgE-2. 6IU/ml
RBC – 4.84 T/L	Lymph.– 25.3 %	t.prot – 73 g/l	C4 – 0.189g/l
HCT – 0.462	Eos. – 1.6 %	alb – 46 g/l	C3 – 0.355g/l
MCH – 34.2	Mono – 4.3 %	t.bill – 27.7 mkmol/l	С1INH(антиген) – 0.234g/l
MCV – 95.5	Baso – 0.3 %	AST – 26 U/l	
WBC-8.06G/L		ALT – 26 U/l	
PLT– 175 G/L		urea – 5.9 mmol/l	
ESR – 12 mm		crea– 86.0 mkmol/l	
		UR AC–397mkmol/l	

Заклучение :

На основание данните от анамнезата, клиничната картина, алергологичния статус и резултатите от параклиничните изследвания се прие, че се касае за Ангioneвротичен оток с комбинирана етиология.

След приложено лечение с Н1,Н2- блокери и системни кортикостероиди, отокът претърпя пълно обратно развитие. Бяха дадени препоръки до личния лекар на пациента АСЕ-инхибиторът да бъде заменен с антихипертензивен медикамент от друга фармакологична група.

Обсъждане: Представеният от нас случай е интересен предвид съчетанието от фактори, обуславящи етиологията на ангионевротичния оток, а именно :

1. Медикаментите назначени за контрол на артериалната хипертония. Известно е, че АСЕ- инхибиторите са най-често сочените в литературата лекарствени средства, за които ангиоедемът се явява нежелана лекарствена реакция;
2. Друг възможен фактор обясняващ етиологията на ангиоедема е незадоволителният метаболитен контрол при Захарния диабет , който има отношение към отключване на епизода при пациента;
3. Не може да се отхвърли напълно намесата и на други все още недиагностицирани при пациента заболявания, които в литературата се свързват с II (функционален) тип на НАЕ. В тази връзка следва да се разшири диагностичния алгоритъм с извършване на допълнителни общи и специфични имунологични изследвания.

Изводи :

1. Представеният от нас случай показва, че ангионевротичният оток може да има комбинирана етиология.
2. Механизмите, по които се развива ангиоедемът могат да бъдат както алергични, така и неалергични.
3. Диагностиката на ангионевротичния оток е трудна и сложна задача, и понякога налага разширяване обема от диагностични процедури.



Литература:

1. Kulthanan, Kanokvalai et al. "Angioedema: Clinical and Etiological Aspects." *Clinical and Developmental Immunology* 2007 (2007): 26438. PMC. Web. 10 Aug. 2015.
2. Leznoff A., Urticaria and angioedema, *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1984 Dec;2(2):272-8.
3. Mathews KP., Urticaria and angioedema, *J Allergy Clin Immunol.* 1983 Jul;72(1):1-14.
4. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1991;25(1, supplement 2):155-165.
5. Cohen EG, Soliman AM. Changing trends in angioedema. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology.* 2001;110(8):701-706.
6. Rees RS, Bergman J, Ramirez-Alexander R. Angioedema associated with lisinopril. *American Journal of Emergency Medicine.* 1992;10(4):321-322.
7. Megerian CA, Arnold JE, Berger M. Angioedema: 5 years' experience, with a review of the disorder's presentation and treatment. *Laryngoscope.* 1992;102(3):256-260

**Шеста Национална конференция за редки болести и лекарства сираци
11-12 септември, 2015, Пловдив**

Случай на хиперсензитивен васкулит с множествена етиология

Доц. д-р Светлан Дерменджиев, дм, д-р Велчо Велев, д-р Атанаска Тодорова, д-р Богомил Пенчев,
Доц. д-р Златка Стойнева – Паскалева, дм, д-р Илия Аролски, Петя Делева
Секция по професионални заболявания и токсикология, МУ – Пловдив
Отделение по Професионални болести и Алергология УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив

Резюме:

Васкулитът е системно заболяване със засягане стените на кръвоносните съдове от възпалителен процес. Етиологията на заболяването е най-често имуно-алергична, но отключващите фактори и патогенетични механизми са разнообразни и не винаги могат да бъдат уточнени. Диагностицирането допълнително се затруднява от пъстрата хистологична картина, характера на инфилтратата и типа на засегнатите съдове. Поради тези причини липсва и единна общоприета класификация на васкулитите. За разнообразието в етиологичните форми на заболяването свидетелства представеният от нас клиничен случай.

Материали и методи :

Жена на 54 години хоспитализирана в отделението за диагностично уточняване и лечение. Олакванията дебютират преди година след остро вирусно заболяване и персистират. Съобщава за дребно-петнист сърбящ обрив локализиран първоначално по глезена на десния крак. Впоследствие екзантемът обхваща долните крайници, гърдите и корема. Съпътстващи обрива оплаквания от болки в ставите, мускулите и субфебрилитет. Фамилна анамнеза необременена по отношение имуноалергични болести. Диагностицирани съпътстващи заболявания :
 ✦ Артериална хипертония, за контрол на която е назначена терапия с бета-блокери и калциев антагонист
 ✦ Хроничен цистит, лекуван при екзацербации с тетрациклинови и хинолонови антибиотици.
 ✦ Хроничен гастрит (FGS с положителен +/- тест *H.pilory*)
 ✦ Тиреоидит на Хашимото, на лечение с метизол
 Алергологичен статус : макуло-папулозен екзантем по двете подбедрици, на места с изразена еритемо-ливидна компонента. Хематологични изследвания (представени на таблицата)
 На основание анамнестичните данни, клиничната картина, алергологичния статус и резултатите от проведените параклинични изследвания се прие диагнозата:
 Имуно-алергичен васкулит с остро начало и затегнато протичане. След приложението на H1, H2- блокери и системни кортикостероиди по схема васкулитната симптоматиката се овладя и пациентката бе изписана асимптомна.

Хематологични и имунологични изследвания :

Hematology	Differential blood count	Biochemistry	Immunology
HGB - 143 g/L	Neut.-56.8 %	gluc- 6. 2 mmol/l	IgE-23.2 IU/ml
RBC-4.96 T/L	Lymph.-32.0 %	t.prot - 79 g/l	Ig Gg -10.37 g/l
HCT - 0. 433	Eos. - 3. 4 %	alb - 50 g/l	Ig A-1.76 g/l
MCH - 28. 9	Mono-4. 8 %	t.bill-14.3 mkmol/l	pANCA<10 U/l
MCV - 87. 4	Baso - 1. 0 %	AST - 35 U/l	ANA<1:40 U/ml
WBC-5. 11G/L		ALT - 38 U/l	Anti-Sm<25 U/ml
PLT- 156 G/L		urea - 3. 7 mmol/l	ACL<10 GPL U/ml
ESR - 14 mm		crea- 81. 0 mkmol/l	Anti-ds DNA <25 IU/ml
		URAC-317mkmol/l	

Обсъждане: Представеният от нас случай е интересен предвид съчетанието от множество фактори, обуславящи етиологията на васкулита, а именно :

1. Дебюта на симптомите след прекарването от пациентката вирусна инфекция
2. Провежданото лечение на съпътстващите заболявания с медикаменти за някои от които васкулитните прояви се явяват нежелани лекарствени реакции
3. Други, приемани от пациентката медикаменти могат да бъдат подозирани като индуциращи или ко-фактори при отключване на васкулита. Тяхната роля следва да се потвърди (или да бъде изключена) с разширяване на имунологичната диагностика.

Изводи :

Васкулитът е заболяване, чието етиология и патогенеза се отличават с голямо разнообразие.

При определяне етиологията на васкулита, освен инфекциозния фактор, следва да се отчита ролята на редица медикаменти. Други състояния, съобщени в проучената от нас литература, които имат отношение към възникването на заболяването са : фамилната предиспозиция, сенсibiliзацията към алергени от вътрешната и външна среда, експозицията на химични агенти, радиация, метаболитни отклонения и др.

Заклучение :

Големият брой етиологични фактори понякога изискват продължително, поетапно диагностично уточняване на васкулита от съответните специалисти – алерголози и имунолози с използване на адекватен панел от общи и специфични имунологични изследвания.



Литература :

1. Nikol S, Huehns TY, Pilz G, von Scheidt W, Immune-complex allergic vasculitis in association with the development of transverse myelitis. A case report. *Angiology*. 1996 Nov;47(11):1107-10.
2. Kauffmann RH, Hermann WA, Meijer CJ, Daha MR, Vanes LA. Circulating and tissue-bound immune complexes in allergic vasculitis: relationship between immunoglobulin class and clinical features. *Clinical and Experimental Immunology*. 1980;41(3):459-470.
3. Giangiacomo J, Tsai CC. Dermal and glomerular deposition of IgA in anaphylactoid purpura. *Am J Dis Child*. 1977 Sep;131(9):981-983.
4. Mackel SE, Tappeiner G, Brumfield H, Jordan RE. Circulating immune complexes in cutaneous vasculitis. Detection with C1q and monoclonal rheumatoid factor. *J Clin Invest*. 1979 Dec;64(6):1652-1660
5. Sams WM, Jr, Thorne EG, Small P, Mass MF, McIntosh RM, Stanford RE. Leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol*. 1976 Feb;112(2):219-226.
6. Wolff HH, Maciejewski W, Scherer R, Braun-Falco O. Immunoelectronmicroscopic examination of early lesions in histamine induced immune complex vasculitis in man. *Br J Dermatol*. 1978 Jul;99(1):13-24.

Критерии за вземане на решение при оценка на лекарства сираци

Искров Г¹, Стефанов Р^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

² Институт по редки болести, Пловдив

Въведение

Многокритерияният анализ за вземане на решение играе важна роля в оценката на здравни технологии, давайки възможност за прозрачност и последователност при решенията за заплащане с публични средства. Методологичната рамка на този инструмент включва различни алтернативи, които да бъдат оценявани, критерии, спрямо които алтернативите са сравнявани, стойности, отразяващи различното изпълнение на всеки критерий за оценка, и тежести, които съответстват на относителната важност на всеки критерий (фиг. 1).

Индивидуален критерий	Вариант на критерия	Оценъчна стойност
Здравни ползи	Пълно излекуване	10
	Удължаване продължителността и подобряване качеството на живот	10
	Удължаване продължителността на живот	6
	Подобряване качеството на живот	7
Клинична ефективност	Клинична и статистическа значимост	9
	Клинична значимост	5
	Статистическа значимост	2
Животоспасяващ характер	Наличие на животоспасяващ характер	11
	Отсъствие на животоспасяващ характер	0
Безопасност	Редки странични ефекти	8
	Нередки странични ефекти	5
	Чести странични ефекти	3
	Много чести странични ефекти	1
Алтернатива	Отсъствие на алтернатива	6
	Наличие на алтернатива	0

Фиг. 1. Варианти и стойности за критериите, описващи здравните резултати (част от рамка за оценка, основана на многокритерияен анализ за вземане на решение)

Цел

Настоящото проучване има за цел да селектира критерии и да изведе техните относителна тежест и стойност при оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства.

Материал и методи

Проведено е смесено проучване, включващо литературен обзор, затворена и отворена анкети, фокус група. През различните етапи са дефинирани и селектирани критерии за оценка и вземане на решение, определени са относителна тежест и стойности за тях, обсъдена и одобрена е цялостна рамка за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци с публични средства, основана на многокритерияен анализ за вземане на решение. Във всички етапи са включени като респонденти представители на здравни власти, медицински специалисти, пациентски представители и представители на фармацевтичната индустрия.

Резултати

Като група критерии, характеристиките на здравните резултати получават най-голяма относителна тежест – 44 ± 13 точки от 100-точков модел за оценка. Като индивидуален критерий обаче, клиничната тежест на заболяването има най-голяма относителна тежест – 17 ± 2 точки (фиг. 2). Статистически значими различия между четирите групи анкетирани са отчетени при критериите животоспасяващ характер, научни доказателства и уязвими групи. По време на финалната фокус група, участниците постигат консенсус за промяна стойностите и тежестта на три критерия – клинична ефективност, клинична тежест на заболяването и уязвими групи. Един критерий – популационен ефект – е премахнат от модела за оценка.

Сумарна тежест на група критерии	Критерий за оценка и вземане на решение	Крайна тежест
Характеристики на здравните резултати 44	Здравни ползи	10
	Клинична ефективност	9
	Животоспасяващ характер	11
	Безопасност	8
Характеристики на заболяването 32	Алтернатива	6
	Клинична тежест	17
	Социално-иконом. тежест	15
Обществено-здравни аспекти 24	Бюджетно въздействие	4
	Разходна ефективност	7
	Научни доказателства	8
	Уязвими групи	5

Фиг. 2. Изведена рамка за оценка за оценка и вземане на решение за заплащане на лекарства сираци, основана на многокритерияен анализ за вземане на решение

Заклучение

Експлицитен модел за вземане на решение за реимбурсиране насърчава достъпа на пациенти до иновативно лечение, отчитайки също общественоздравните приоритети и бюджетни ограничения. Нашият модел за оценка, основан на многокритерияен анализ за вземане на решение, предлага прозрачност и последователност в решенията за реимбурсиране и лесно може да бъде адаптиран за други здравни технологии.

Литература

1. Iskov G, Raycheva R, Stefanov. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013 Jul-Dec;55(3-4):80-6.
2. Iskov G, Stefanov R. Criteria for drug reimbursement decision-making: an emerging public health challenge in Bulgaria. *Balkan Med J* 2015. [In press].
3. Iskov G, Kuncheva R, Stefanov R. Incorporation of Multi-criteria decision analysis into health technology assessment: experiences and challenges from Bulgaria. In: Jakovljevic M, editor. *Health Economics and Policy Challenges in Global Emerging Markets*. New York: Nova Science Publishers; 2015. [In press].

Тарифи за качество на живот в България – предварителни резултати от национално репрезентативно проучване с EQ-5D

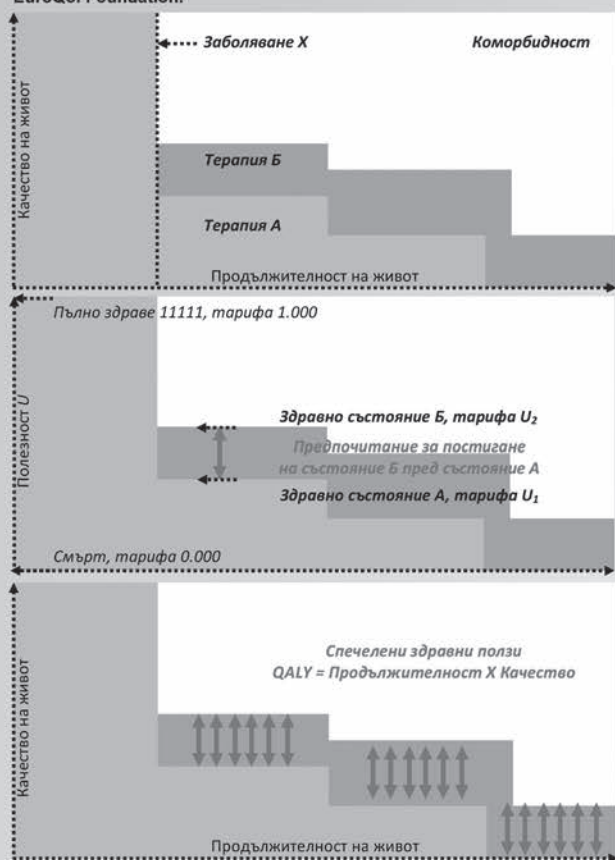
Искров Г¹, Христова Е¹, Стефанов Р^{1,2}

¹ Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

² Институт по редки болести, Пловдив

Въведение

Основен етап от оценката на здравни технологии е идентифицирането и измерване на здравните разходи и здравните резултати. За по-лесно измерване и сравняване на здравните резултати или ползи (фиг. 1-3) се използват редица генерични инструменти, най-известният от които е въпросникът EQ-5D на EuroQol Foundation.



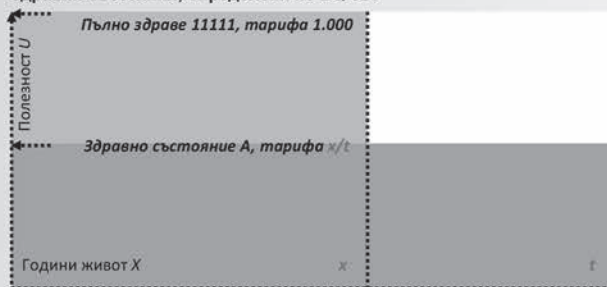
Фиг. 1-3. Теоретична постановка за оценка на полезността

Цел

Проучването има за цел на установи предпочитанията от обществена гледна точка за здравни състояния по EQ-5D, т.е. да изведе за първи път в България тарифи за качество на живот.

Материал и методи

Проучването е разрешено и проведено по лицензирана методология на EuroQol Foundation. Обучени анкетьори проведоха директни интервюта с репрезентативна за общата популация в България извадка от 450 респонденти, стратифицирани по възраст и пол. Използвайки метода на времева размяна (фиг. 4), всеки интервюиран ранжира и оценява 7 здравни състояния, дефинирани по EQ-5D. Получените индивидуални и агрегирани предпочитания са използвани за моделиране и извеждане на тарифи за всички 243 здравни състояния, определени по EQ-5D.



Фиг. 4. Теоретична постановка за метода на времева размяна

Резултати

Факторите подвижност и самообслужване оказват най-голямо въздействие при ранжиране на предпочитанията за здравни ползи. Отчетена е статистически значима по-голяма амплитуда между тарифите за по-леки и по-тежки състояния в сравнение с тарифи от други европейски страни. Този факт би внесъл значителни корекции при оценяването на здравните резултати и цялостното провеждане на оценка на здравни технологии в България.

Табл. 1. Изведени тарифи за качество на живот в България – данни за примерна извадка от 7 здравни състояния

Здравно състояние	Тарифа
11211	0.890
22121	0.672
11113	0.408
13332	-0.146
32313	-0.315
33232	-0.487
33333	-0.621

Заклучение

За първи път са изведени в България тарифи за качество на живот, които отразяват гледната точка и предпочитанията на българското общество. Включването на тези тарифи в оценката на здравни технологии е важно, защото по този начин директно се отчитат нагласите и желанията на българските потребители на медицински и здравни услуги.

Литература

1. Chuang LH, Kind P. The effect of health state selection on the valuation of EQ-5D. Med Decis Making. 2011 Jan-Feb;31(1):186-94.
2. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, et al. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
3. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, et al. The valuation of the EQ-5D in Portugal. Qual Life Res. 2014 Mar;23(2):413-23.

Редки психиатрични синдроми: Синдром на погрешно налудно идентифициране (СМНИ)

Д-р Златослав Петров Арабаджиев, д.м.; клиника по Психиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД; катедра по Психиатрия и медицинска психология МУ-Пловдив

Синдрома на погрешно налудно идентифициране представлява комплекс от психотични феномени. Този синдром е сборно понятие за група субсиндроми, които имат сходна етиопатогенеза, но различна клинична презентация. Характерното за тази група субсиндроми е, че при всички са налице халюцинации които са в контекста на психично или неврологично заболяване. При всички е налице налудно явяване, че нещо е променено. Може да се отнася до хора, до самия индивид, обекти, обкръжаващата среда, домашни любимци, времето, събития и др. При всяко едно от тези синдроми се засяга само една тема – те са монотематични. Характерното за този синдром е наличието на два основни феномена: налудност за негативни двойници (Капгра-синдром, хипоидентификация) или налудност на позитивни двойници (Фреголи синдром, хиперидентификация).

Мозъчна патология при хипоидентификация.

Предполага се, че причините за наличието на мозъчната хипоидентификация са фокални мозъчни лезии в областта на париетален лоб и десен фронтотемпорален лоб, (травматични или от друг произход).

Мозъчна патология при хиперидентификация

Мозъчната патология при хиперидентификация се предполага, че се дължи на фокални мозъчни поражения (от травматичен или друг произход) в десен фронтален лоб и леви темпоропариетални зони. Същите мозъчни поражения се откриват и при пациенти с редупликативна парамнезия, която се разглежда като вариант на синдрома на Фреголи но отнасящ се до места (пациента има преживяване, че непознатото място на което се намира – например болницата, е всъщност копие на реалното място което му е добре известно).

Капгра синдром (Capgras Syndrome)

Характеризира се с погрешно идентифициране на хора и много рядко на места, предмети и животни. Този феномен в своята същност е парадоксален: индивидът всъщност разпознава лицата на своите близки, но в същото време отказва да признае тяхната автентичност, те виждат че наблюдаваните хора изглеждат външно като техните близки, но не са същите отвътре. Ако индивидът слуша гласовете на своите близки по телефона и не може да ги вижда, той не се съмнява в тяхната автентичност.



Фреголи синдром (Fregoli syndrome)

Характеризира се с налудност за двойниците, при която индивидът има налудната убежденост, че различни хора всъщност са един и същи човек, който променя външния си вид, преоблича се или се маскира. Налице е неспособност да се установи идентичността на нещо (обект, събитие, място, човек и пр). Възможно е в един индивид едновременно да възникнат и двата синдрома, но това е изключително рядко, по принцип налудностите са монотематични.



Редупликативна парамнезия

Редупликативната парамнезия представлява монотематична налудна убежденост, че определено място или местоположение е било копирано или съществува едновременно на две или повече места или е било преместено на друго място. Този рядък синдром по-често се асоциира с мозъчни увреждания и по-специално на дясната хемисфера и на двата фронтални лоба (неврологични заболявания), отколкото с психиатрична психопатология.



ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА DE NOVO IDIC (15) - ИЗОДИЦЕНТРИК ПО 15 ХРОМОЗОМА В МОМЧЕ С РЕЗИСТЕНТНА НА ЛЕЧЕНИЕ ЕПИЛЕПСИЯ И ТЕЖКО УМСТВЕНО ИЗОСТАВАНЕ



М. Стоянова¹, Л. Ангелова¹, М. Хачмериян¹, М. Цветкова¹, Р. Ралчева²
¹Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ – Варна
²Втора детска клиника, МБАЛ "Света Марина" – Варна

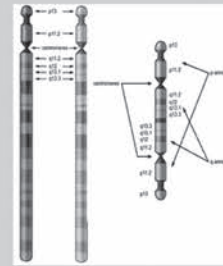


ВЪВЕДЕНИЕ

Изоцентрик по 15 хромозома или частична тетразомия 15 синдромът е рядка хромозомна болест, която се дължи на наличието на допълнителна абнормна хромозома, в резултат най-често на de novo инвертирана дупликация на част от дългото рамо на хромозома 15. Честотата е около 1 на 30 000 новородени, с еднакво полово съотношение мъже-жени.

Засегнатите деца са с мускулна хипотония, изоставане в развитието, тежка към дълбока интелектуална непълноценност, епилепсия с широк спектър на припадъци с различни ЕЕГ отклонения, аутистично поведение. Няма (или има незначителен) лицев дисморфизъм и големи вътрешни аномалии. Преживяемостта на индивидите не е съществено засегната.

Хромозома 15 и по-специално 15q11-q13 locus съдържа група от гени, които играят съществена роля в невралното развитие. Това място е изключително нестабилно и е свързано с висока честота на различни геномни пренареждания. Част от тях са допълнителни маркерни хромозоми, в резултат на инвертирана дупликация на проксималната част от дългото рамо на хромозома 15.



Фиг. 1 Две нормални копия на хромозома 15 (ляво), idic15 (дясно)

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Момче на 7 години, родено от първа патологична бременност, с лечение за задържане поради заплашващ аборт. Родено е доносно, чрез планово цезарово сечение, Apgar 9/10, TP 2800гр.

Детето е със забавено двигателно и нервно-психично развитие – започнал да седи на едногодишна възраст, проходил на 2 години, не говори, не контролира тазови резервоари, хиперактивен е, има поведенческо разстройство от аутистичния спектър и трудни за повлияване епилептични припадъци.

История на заболяването

Към едногодишна възраст майката забелязва, че многократно за деня детето прави "стряскания", включително и по време на сън. В будно състояние фиксира поглед, свива ръце и крака към тялото, с леко потрепване, в безсъзнание.

На 1г. и 2мес. е хоспитализиран в I-ва детска клиника на МБАЛ "Света Марина" и е поставена диагноза: Епилепсия – парциални пристъпи с вторична генерализация.

Статус при приемането – без наличие на дисморфични белези и аномалии на вътрешните органи. Установена е умерено изразена мускулна хипотония на долните крайници.

Образни изследвания: КТ и ЯМР на главен мозък – без отклонения.

ЕЕГ – високоволтажни остри и пика вълни в задните отдели на мозъка, повече в лява хемисфера, с вторична генерализация.

Лечение – Конвулекс и Ривотрил

- Последват още 2 хоспитализации: на 2г. – с диагноза бронхиолит и на 4г. – поради зачестяване на гърчовата симптоматика. Коригирана е антиепилептичната терапия – Конвулекс, Ламиктал и Леветирацетам.
- Поради задълбочаване на изоставането в психическото развитие, момчето е насочено за **медико-генетична консултация**.
- **Генеалогичния анализ** установи наличие на 2 аборта по желание и по – малък брат на пробанда с нормално развитие. Семейството отрича кръвнородствени взаимоотношения, професионални и битови вредности, въздействали по време на бременността.
- Въпреки отсъствието на значими дисморфични белези и аномалии на вътрешните органи е преценена необходимостта от **цитогенетично изследване**.



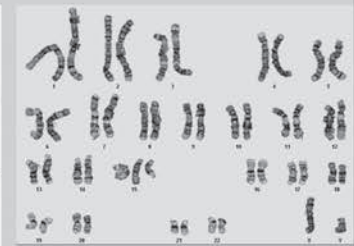
Фиг. 2 Фенотип на пробанда

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

- От проведения цитогенетичен анализ през 2012 година се открива хромозомна аномалия в мозаичен вариант – допълнителна маркерна хромозома, преценена тогава като частична проксимална тетразомия по хромозома 21: **mos47,XY,+idic(21)(pter→q22.1::q22.1→pter)[98]/46,XY[2]**.
- Кариотипирани са и двамата родители и брата на пробанда, като при тях не се открива хромозомно нарушение.
- Препоръчано е провеждане на молекулярно-цитогенетично изследване за доказване произхода на маркерната хромозома. Такова не е осъществено от родителите по финансови причини.



Фиг. 3 GTG- banding на пробанда



Фиг. 4 Кариотип на пробанда

- Три години по-късно състоянието на детето е без подобрение – чести епилептични пристъпи, неповлияващи се от прилаганата терапия, хиперактивен е, не говори, не контролира тазови резервоари. По преценка на лекуващия лекар и генетичният консултант е осъществено повторно цитогенетично изследване на болното момче с ново тъканно култивиране.

- Кариотипно – фенотипната корелация, проследена в развитието на детето съвпада с хромозомната болест, в резултат от частична тетразомия по хромозома 15 в мозаичен вариант с висок процент на аберантната клетъчна линия (94%): **mos47,XY,+idic(15)(pter→q12::q12→pter)[47]/46,XY[3]**

За потвърждаване произхода на допълнителния материал (хромозома 15) и неговата големина е удачно да се предприеме молекулярно кариотипиране чрез FISH или arrayCGH. Взета е кръв за анализ от пациента и неговите родители и е организирана възможност за безплатно изследване в чужбина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният от нас случай разкрива рядко цитогенетично нарушение като причина за резистентна на лечение епилепсия и тежко умствено изоставане.

Ранното поставяне на диагнозата би спомогнало за подходяща и навременна намеса, чрез особено внимание към развитието на епилепсия и аутизъм.

Литература:
 1. www.dup15q.org/
 2. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q) Agatino Battaglia
 3. A patient with convulsive syndrome and partial tetrasomy of chromosome 15 G. Gardillo-González, M.P. Hernández, M.L. Tomayo, G. Osorio

Болест на Wilson у 11-годишно дете с принос на един клиничен случай

¹Йорданов Й., ¹Матева В., ¹Иванов И., ²Рачева П., ³Панайотова М.

¹Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора

²Медицински факултет, СУ "Климент Охридски" - София

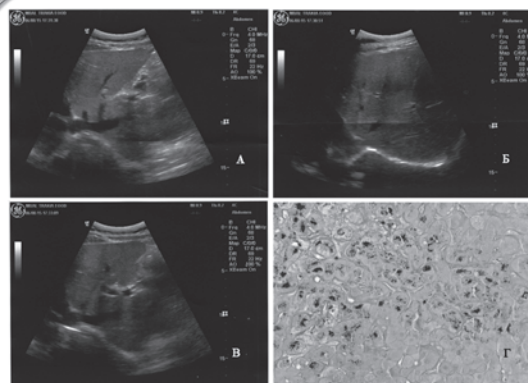
³Катедра по Педиатрия, Медицински факултет, Тракийски университет - Стара Загора

Въведение

Болестта на Wilson (WD) е рядко аутозомно – рецесивно нарушение на медния метаболизъм с честота 1:30 000. Касае се за свръхнатрупване на мед в черния дроб, ЦНС, бъбреците, корнеята, костите и др. органи в резултат на смутена билиарна екскреция. Заболяването има прогресиращ характер и без лечение може да завърши летално. Описано е за пръв път от британския невролог Samuel Alexander Kinnier Wilson през 1912г. Генът АТР7В, отговорен за заболяването, е разположен върху дългото рамо на 13-та хромозома (13q14.3). Той кодира трансмембранен транспортен протеин за мед АТР-ase 7В, който се експресира главно в хепатоцитите и има ключова роля за билиарната екскреция на мед и за свързването на церулоплазмина. При свръхнатрупване на чернодробните клетки, медта се отлага и в други тъкани като ЦНС и бъбреци, за които е токсична, основно поради инхибиращото ѝ действие върху множество ензимни процеси. Най-изразени клинични прояви при WD са от страна на черния дроб и мозъка. Чернодробното засягане може да се прояви като асимптомна хепатомегалия (със/без спленомегалия), субакутен или хроничен хепатит, фулминантна чернодробна недостатъчност. Неврологичната симптоматика се развива постепенно със засягане на моторните функции. Появяват се интенционен тремор, дизартрия, дистония. На по – късен етап се наблюдават хиперсаливация, затруднено гълтане. Възможни са когнитивни нарушения, депресии, психози, влошаване на успеха в училище. Могат да се наблюдават и очни, бъбречни, ставни и репродуктивни увреждания, аминокиселинна хемолитична анемия. Диагнозата на WD се основава на изследване на серумните нива на церулоплазмина, 24 – часова провокирана куприурия и установяване на мутантния ген, посредством ДНК – секвениране. Серумните нива на мед в организма не се считат за диагностичен тест за WD. Златен стандарт при определяне тежестта на чернодробното засягане, както и за измерване на съдържанието на мед в черния дроб остава биопсията. Скрининг тест за WD е измерване на серумното ниво на церулоплазмина – при повечето пациенти то е с ниски стойности.

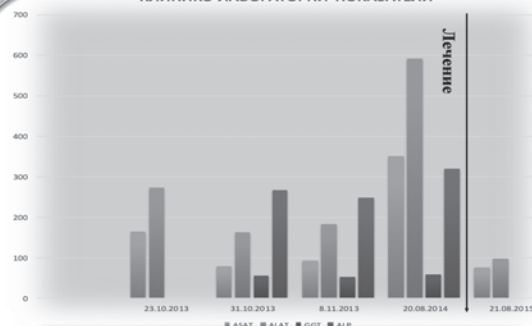
Клиничен случай

Представяме случай на 11-годишно момиче, А. Н. К, лекувано в Клиника по Педиатрия на МБАЛ „Проф. Киркович“ – гр. Стара Загора (ИЗ № 29112/13.11.2013г.) и Клиника по Детска гастроентерология на СБАЛДБ - гр. София през 2014 г. При детето по повод на вирусна инфекция се установява хепатомегалия и повишени аминотрансферази. Проведените серологични изследвания за HAV, HBV, HCV, EBV са негативни, единствено anti—CMV IgM е положителен без връзка с хепатоцитозата. Отхвърлят се аутоимунен хепатит и α_1 – антитрипсинов дефицит. Изследването на церулоплазмина показва понижена серумна концентрация – 0,18 г/л. Провокираната 24 часова куприурия показва – 25,9 μ мол/л, като не се открива пръстен на Kaiser - Fleyscher и това наложи ДНК анализ. Установява се хомозиготност по мутацията H1069Q – екзон 14. Започнатото лечение с Cuprenil, в комбинация с Vit. B1, B6 и Ursolfalk осигурява нормализиране на аминотрансферазите за период от една година и много добро физическо развитие на детето.



Фиг. 1. А, Б, В. Ехографско изследване на черен дроб на пациент а. Наблюдават се увеличени размери, заоблен ръб и хиперехогенност на паренхимата; Г. Хистохимично оцветяване с орциен за визуализиране на медните отлагания в чернодробната тъкан. (Източник: www.pathorama.ch)

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ



	ASAT	ALAT	GGT	ALP
23.10.2013	164	273		
31.10.2013	78.3	162.2	54.69	267.02
8.11.2013	92	183	53	249
20.08.2014	351	592	59	320
21.08.2015	76	97		

Табл. 1. Динамика на клинично—лабораторните показатели на пациента

Заклучение

Авторите препоръчват провеждането на метаболитен скрининг за WD при всяко дете с безсимптомна хепатомегалия и отрицателни вирусологични изследвания с цел ранно откриване на заболяването. Окончателната диагноза се потвърждава с провеждането на провокирана куприурия и ДНК – анализ. Уместно е скринингово изследване за пресимптомно заболяване при членовете на семейството на засегнатия индивид с WD, включващо провокирана куприурия, серумни церулоплазмин и аминотрансферази, както и очна и генетична консултация.

Литература:

- [1] Feldstein A, Chitkara D, Pleskow R, Grand R. "Wilson Disease" Pediatric Gastrointestinal Disease, third ed., 2003, p.1440-54.
- [2] Brewer, G. Wilson's disease in: "Harrisons Principles of Internal Medicine, 18th edition", page 3188 - 90
- [3] Gilroy, R. "Wilson Disease"
- [4] Roberts, E., Schilsky, M. "Diagnosis and Treatment of Wilson's Disease: an Update"
- [5] Scott, J. "Course of Chronic Active Hepatitis in Wilson's Disease"
- [6] A. On. "Pediatric Wilson's disease: presentation and management"
- [7] Матева, Л. „Болест на Wilson“, „Вътрешна Медицина“, второ преработено и допълнено издание, 2010, стр. 279 - 81



Dedicated to
Humanity

Клинично описание на семейство с Болест на Steinert

Марията Пейчева¹, Стефка Мантарова², Тонка Василева²

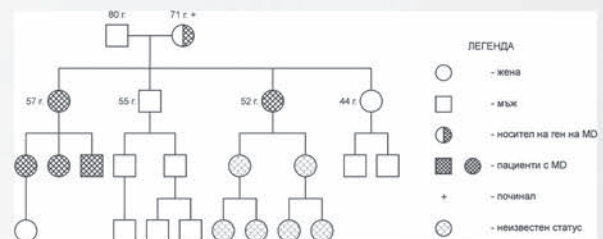
¹Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
²Катедра по Неврология, Медицински университет – Пловдив

Въведение: Болестта на Steinert (миотонична дистрофия) е автозомно доминантно заболяване в резултат на динамични мутации в DMPK гена, локализиран в 19q13.32 хромозома. Характерна е полово – диференцирана експресия на гена. Заболяването е мултисистемно, като засяга скелетната и гладката мускулатура, очите, сърцето, ендокринната система и централната нервна система. Различават се три основни форми: конгенитална, в ранно детство и класическа с вариабилност в клиничната симптоматика.

Клиничен случай

Представяме семейство, страдащо от миотонична дистрофия – жена на 57 години и трите ѝ деца (две момичета и едно момче). Дебютът на болестта при майката е на 30-годишна възраст със спадане клепачите, слабост и намалена мускулна сила в четирите крайника, при свиване на дланите в юмрук, същите трудно се отпусkali. От неврологичния статус се установи характерен миопатен фациес с умерена птоза на клепачите без офталмопареза, хипотрофия на езика и дъвкателните мускули, невъзможност да издаде бузите си и да свири с уста, хипотрофии за мускулите по воларната част на тенара и на подбедриците, както и изразени акционни и перкуссионни миотонични феномени. Налице е и типичното засягане и на други ситеми – катаракта, ендокринни смущения, пролапс на предно митрално платно с митрална регургитация при situs inversus totalis.

При първата дъщеря на пациентката е налице само дискретно проявена миотония, без други системни прояви. При второто дете (39-годишна жена) давността на оплакванията са от юношеска възраст, като при нея освен типичните миопатни и миотонични прояви, се наблюдава катаракта на лявото око, лека умствена изостаналост и белези на кардиомиопатия. При третото дете – син на 37 години, началото на оплакванията е от десетгодишна възраст, като се установява и тежка умствена изостаналост, глухота, двустранна катаракта, сколиоза, изразени ритъмно-проводни сърдечни нарушения. От осъществената електромиография на майката и двете по-малки деца се регистрират типични миотонични феномени и миогенна увреда и умерено повишени стойности на креатининфосфокиназата. Генеалогичното проучване потвърждава автозомно-доминантният тип на унаследяване на болестта и семейство бе насочено за генетично изследване.



Генеалогично изследване на семейството



ЕМГ миотоничен феномен



Миотонична реакция

Заклучение

Описаното от нас семейство има характеристика на класическата форма на миотонична дистрофия тип 1, с вариабилност в клиничната симптоматика при всеки от членовете и белези на антиципация в поколението. Случаят е показателен и за късно поставяне на диагнозата на типично протичащо наследствено заболяване (27 години след началото на симптомите) и липсата на достатъчна информираност на лекарите за възможностите за пренатална диагностика.



Синдром на парадоксална привързаност

Андреас Христос Хадзиянис – студент 6-ти курс медицина в МУ-Пловдив
Златослав Петров Арабаджиев; дм – Психиатър в УМБАЛ – „Св.Георги Пловдив“

Стокхолмски синдром

Стокхолмският синдром е психологически феномен, при който заложникът се привързва към похитителя си и изпитва съчувствие и симпатия към него, често до такава степен, че да го защитава и да се идентифицира с него. Тези чувства обикновено се считат за иррационални в светлината на опасността или риска, понесени от жертвите, които бъркат липсата на злоупотреба от похитителите си, като акт на доброта. Стокхолмският синдром може да бъде разглеждан като форма на травматично привързване, където заложнически сценарий не е напълно задължителен. Описва се като "силна емоционална връзка между две лица, в които единият е периодично тормозен, бит, заплашван и т.н."

История: Стокхолмският синдром е кръстен на обира в банката „Kreditbanken“ на площад „Нормалмстронг“ в столицата на Швеция. На 23 август 1973 двама въоръжени престъпници влезли в банката в Стокхолм. Гърмейки с



Банката Kreditbanken в Стокхолм, Швеция

пушките си, единия затворник на име Ян-Ерик Олсон обяви на ужасените служители на банката, че "Партито започва сега!" Двата престъпника задържаха четири заложници, три жени и един мъж, за следващите 131 часа. Заложниците бяха пристегнати с динамит и държани в банковия трезор, докато най-сетне ги спасили на 28 август 1973 год. След тяхното спасяване заложниците изложени на шокиращи ситуации, че са застрашени, злоупотребявани, и че се страхуват за живота си в продължение на пет дни. В своите интервюта, станало ясно, че те подкрепят своите похитители и всъщност се боят от правоприлагащите служители, които са дошли, за да ги спасят.

Диагностициране: Стокхолмският синдром е описателен термин за един модел на преживяване на травмираща ситуация, а не диагностична категория. Повечето психиатри използват диагностичните критерии за ОСТР или ПТСР при оценяване на дадено лице със съмнение за Стокхолмски синдром. СС не е включен в DSM или МКБ. Ochberg обаче установява и описва диагностични критерии и условия за този синдром

Експертите твърдят, че СС има три главни характеристики: Заложниците са с отрицателни чувства към полицията или други органи на реда; Заложниците са с положителни чувства към своите похитители; На похитителите понякога се развиват положителни чувства към заложниците.

Една често използвана хипотеза за обясняването на този синдром е основана на теорията на Фройд, че тази връзка се изразява в отговора на индивида към травмата, която изпитва, ставайки жертва. Идентифицирайки се с агресора е начин Его-то да се защити.

Лечение: СС се лекува както посттравматичното стресово разстройство, като най-често се използва комбинация от медикаменти за краткосрочните смущения в съня и психотерапия за дългосрочните явления.

Синдром на Лима

Противоположният вариант на СС. При него похитителите развиват симпатии към техните заложници. Има много причини за появата на синдрома на Лима. При множество похитители, един или повече от тях ще започне да не се съгласява с това, което извършват и ще влияят един на друг, или те просто ще започват да се чувстват зле и ще се обезкуражават да продължат. Синдромът на Лима е кръстен на отвличането в японското посолство в Лима, Перу, през 1996 г.

Синдром на Осло

Синдромът протича с наличието на заблуди при хора в обсада. Синдромът на Осло се ражда по време на разгрома в Осло, където Израел иска да спечели мир чрез териториални и други отстъпки, дори като палестинските лидери увериха техните хора, че целта им е все още унищожаването на Израел.

Болест на Сандхоф

Морфов. С. ¹, Близнакова М. ¹, Иванов Д. ¹, Тодоров И. ²

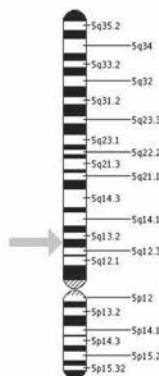


1 - Студенти по медицина от Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ Варна
2 – Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология



Въведение

Болестта на Сандхов /GM2-ганглиозидоза/ представлява рядко генетично, автозомно – рецесивно заболяване, при което, вследствие на мутация в хромозома 5 /5q13/ настъпва дефицит на лизозомни ензими β хексозаминидаза А и β хексозаминидаза В, водещ до невронално натрупване на GM2 ганглиозиди. За Европа, болестта се представя с честота 1/130 000 лица като се среща при новородени, деца в ранна детска възраст или възрастни пациенти. Клинично протича под три форми в зависимост от възрастта на проява – инфантилна (класическа), ювенилна и адолесцентна. Има голямо сходство в клиничното протичане с болестта на Tay-Sachs, което поражда затруднения в правилната диагностика.



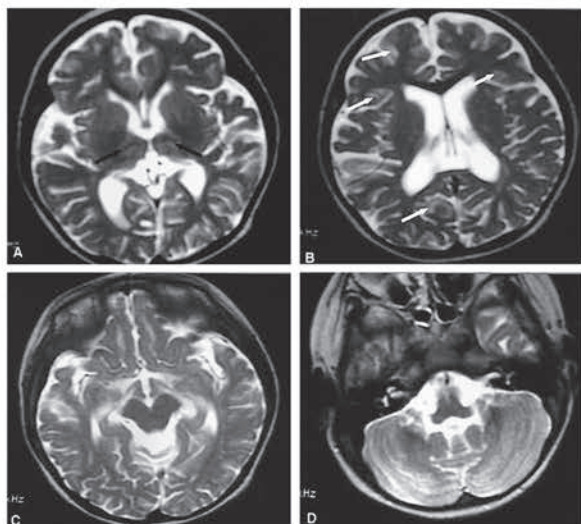
Цели

Да се представят данни относно етиологията, патогенезата, диагностичните критерии и клиничното протичане на болестта на Sandhoff и да улеснят диагнозата и диферинциацията от болестта на Tay-Sachs.

Методи

Извършено е проучване на наличната научна литература засягаща двете заболявания.

Резултати



Основен при инфантилната форма е прегледът на очите. Характерен симптом е „черешово-червено“ петно в макулата. Компютърна томография и изследвания чрез магнитен резонанс на мозъка показват ранните промени в структурата на таламуса. При ювенилната форма се наблюдават и атрофии на главния и малкия мозък, както и промени в структурата на бялото вещество.

Въпреки, че обикновено болестта на Сандхоф протича идентично с болестта на Tay-Sachs, понякога при Сандхоф могат да се наблюдават хепатоспленомегалия и изменения в костната система. За поставяне на крайна диагноза се измерва ензимната активност на хексозаминидаза А и Б в левкоцити или фибробласти. ДНК анализ също може да покаже наличие на болест на Сандхоф. Такъв се препоръчва повреме на пренаталната диагностика при генетична обремененост от страна на лизозомни заболявания.

Извод

Болестта на Сандхов се отнася към групата на редките болести, представяйки 7% от случаите на GM2 ганглиозидоза. Честотата и вероятно е по-голяма, което се дължи на сходството в клиничното и протичане с болестта на Tay-Sachs. Етиологично лечение липсва и прогнозата в дългосрочен аспект е лоша.



Ключови думи

Sandhoff, Tay-Sach, ганглиозидоза, хексозаминидаза

Случай на тежък ацетабуларен дефицит, комбиниран с дълбока инфекция при тазобедрена артропластика

Карамитев С¹, Кожухаров Л², Гогова Р²

¹ Катедра по Ортопедия и травматология, Медицински университет – Пловдив

² Медицински университет – Пловдив

Цел. Представяме модел за поведение при случай на тежък ацетабуларен дефицит и насложена дълбока инфекция при тазобедрена артропластика.

Материал и методи. 54-годишна жена постъпва през 2012 г. в Клиниката по повод силна болка в дясната тазобедрена става, невъзможност за самостоятелно предвижване и наличие на фистула по хода на оперативния цикатрикс. От направените рентгенографии са получени данни за ацетабуларен дефицит II тип по Paprosky и миграция на бедреното стъбло в колянната става. Фистулографията показва дълбока инфекция.

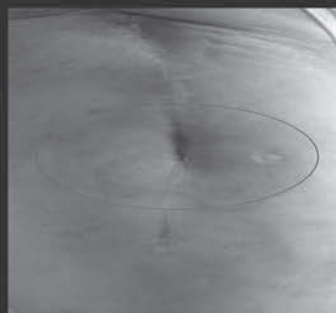
На първи етап се извърши отстраняване на ревизионната протеза, остеопластика на ацетабуларния дефект с автоприсадък от крилото на хълбочната кост и временен спейсър. На втори етап, след стихване на инфекцията, се постави ацетабуларен кейдж и безциментно ревизионно бедрено стъбло, което дистално се заключи с два винта чрез „free hand” техника.



Фиг. 1 Ацетабуларен дефицит втори тип по Paprosky



Фиг. 2 Миграция на бедреното стъбло в колянната става



Фиг. 3 Фистула по хода на оперативния цикатрикс



Фиг. 4 Ацетабуларна реконструкция с автоприсадък и поставен спейсър



Фиг. 5 Ревизионно бедрено стъбло, заключено с два винта чрез "free hand" техника



Фиг. 6 Ацетабуларен кейдж и безциментно ревизионно стъбло

Резултати. Пациентът е проследен рентгенографски и функционално. Предоперативният Harris Hip Score (HHS) е по-малък от 70 точки. На края на шестия месец след първата интервенция HHS е 78 точки, а 6 месеца след втората операция HHS е 89 точки. Постигнат е добър резултат – след окончателната интервенция болките са намалели и обемът на движение в ставата е подобрен.

Заклучение. Решаването на казус с тежък ацетабуларен дефицит, насложен с дълбока инфекция на тазобедрената ендопротеза, представлява сериозна и отговорна задача пред всеки ортопед-травматолог.

Литература

1. Comba F, Buttaro M, Pusso R, et al. Acetabular revision surgery with impacted bone allografts and cemented cups in patients younger than 55 years. *Int Orthop.* 2009 Jun;33(3):611-6.

6-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И
ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
ПЛОВДИВ, 11-12 СЕПТЕМВРИ, 2015

АГРЕСИВНА ФИБРОМАТОЗА ПРИ МЛАДА ЖЕНА



Начева М.¹, Дренска Р.¹, Мартинова Ф.²
1. Лаборатория по имунология, УБАЛСМ "Пирогов", София
2. Отделение по хемотрансфузиология, УБАЛСМ "Пирогов", София

Въведение: Агресивната фиброматоза се характеризира с:

- Средна честота от 2-4 на 1 милион жители за различните популации
- Развива се от мускулна тъкан, фасции, сухожилия и мускулно-апоневрозни структури
- Принадлежи към дезмоидните тумори
- Моноклонална пролиферация на миофибробластните клетки с вретеновидни, фиброцитоподобни клетки, завихрени и разположени в снопчета
- Наподобява ниско диференцирани фибросаркоми
- Туморите са доброкачествени и не метастазират
- Висок потенциал за локална инвазивност - инфилтрират, компресират и нарушават функцията на съседни органи в засегнатия район.
- Локални рецидиви между 25-65%, дори след широка хирургична резекция
- Непредвидимо биологично поведение и непредсказуемо клинично протичане

История на заболяването: Жена на 46 години

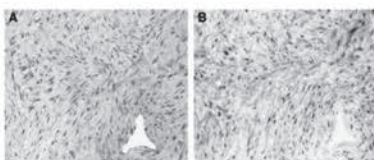
- Преди 20г. : оперирана от неинвазивен карцином на лява млечна жлеза
- Преди 2г. : кръгло, твърдо образувание върху лявата клавикула, което нараствало
- Март 2014г. : Ту формация 70/50 мм, фиксирана за подлежащите тъкани
- MR томография: Тумор в меките тъкани, най-вероятно фибросарком.
- Биопсия – осъден материал от фиброзна тъкан.
- Оперативна интервенция: Подкопаване на тумора до оставянето му на краче и прерязване между главичката на клавикулата, I-во ребро и стернума.
- Хистологична диагноза: Агресивна фиброматоза.
- Постоперативно лечение: Тамоксифен, 40 мг дневно
- Април 2015 – Рецидив на тумора с много бурен и бърз растеж, фиг.1



Фиг. 1. Рецидив на тумора

Хистопатологична диагноза:

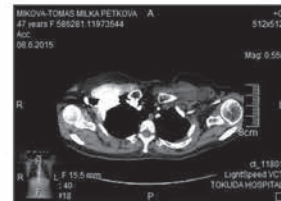
- Голяма туморна формация в дермата, добре ограничена, изградена от източени вретеновидни клетки с еозинофилна цитоплазма и средни по размер ядра без изразен плеоморфизъм, фиг.2.
- Туморните клетки са разположени в разнопосочни снопчета или в по-малки вихроподобни структури. Огнищно се установява хиалинизация на стромата, както и интратуморни островчета, прихванати от зряла мастна тъкан.
- **Заключение:** Протубериращ хистологична картина на мезенхимен тумор, съответстващ на протубериращ дерматофибросарком.



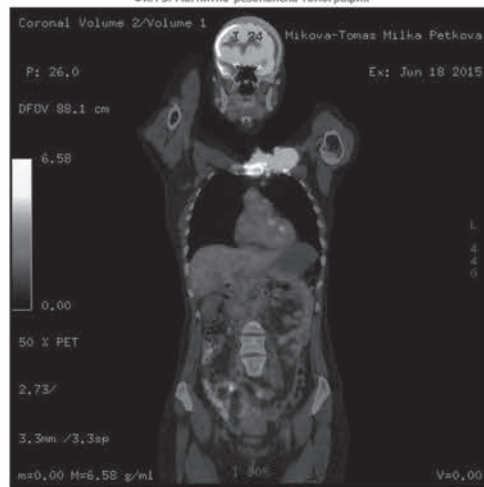
Фиг. 2. А - Класическа морфология на агресивна фиброматоза
В - Характерна експресия на β-катенин (ендотелни клетки на отрицателна контрола.)

Образна диагностика след рецидива, 2015 г.

- Компютър-томографското и Магнитно-резонансно изследвания на гр. кош, както и Позитронно-емисионната томография показват еднаква находка.
- Мултифокална лобулирана мекотъкнна формация, с размери 95/40мм, инфилтрираща лявия пекторален мускул до пълно заличаване на структурата му. Формацията обхваща предната повърхност на лявата клавикула с деструкция на кортекса в проксималния сегмент, съседен на стерно-клавикуларната става.
- Туморът пълтно прилежи към предната повърхност на стернума, вляво навлиза по посока на стерно-косталните горни пространства. При II-ро ребро преминава ретростернално и дискретно разрушава задната лява повърхност на стернума.
- В туморна маса участват увеличени по размер леви намери лимфни възли.
- Сателитен нодул с размер 20 мм високо пред горното очертание на м. пекторалис.
- **Заключение:** Обширна мекотъкнна формация в предната гръдна стена с белези на агресивен растеж и деструкция на съседни костни структури.



Фиг. 3. Магнитно-резонансна томография



Фиг.4. Позитронно емисионна томография

Оперативна интервенция (2015г. от оперативния протокол):

- Резецира се инфилтрирано кожно ламбо с размери 7-10 см, под което се установява формация, инфилтрираща залавното място на м.стерноклейдо-мастоидеус за частично инфилтрираната ключицата.
- Масивна инфилтрация на 2/3 от дръжката и тялото на стернума, I, II и III ребро.
- Описаната формация се резецира в блок с I, II и III ребро, част от ключицата и 2/3 от стернума.
- В предния медиастинум се намери нодул на перикарда с размери около 2 см, който се отстрани радикално.
- Направи се горносрединна лапаротомия и оментопластика. През отвор в диафрагмата се изтегли оментум в лявата гръдна клетка. Дефектът на гръдната стена се покри с пролен меш, фиксира се за околните мекти тъкани и се покри с оформения лист от оментума.

Дискусия: Аф се среща като спорадична форма. Някои тумори асоциират с фамилни неопластични синдроми – FAP (мутация в APC ген), синдром на Гарднър.

- Заболяването е свързано с CTNNB1 гена, който кодира β-катенин, свързан с клетъчната адхезия, пролиферация и WNT сигналният път
- Над 85% от болните имат мутации в CTNNB1 ген (T41A, S45F, и S45P), което води до натрупването му в ядрото на клетката и стимулиране на пролиферацията.
- Мутацията S45F е най-важния предиктор за рецидив след операция на първичния тумор.
- Установено е, че ензимът циклоксигеназа-2 (COX-2), участващ в синтеза на простагландин, зависи от присъствието на бета-катенин. При агресивната фиброматоза Cox-2 е свръхекспресиран, поради което се проучва ефектът от прилагане на Cox-2 инхибитори.
- За сега няма оптимален протокол за лечение на Аф. Терапията се индивидуализира и съобразява с клиничната картина и биологичното поведение на тумора.
- Препоръчва се:
 - оптимизиран локален контрол на тумора чрез УЗ, CT, MRI, PET.
 - хирургична резекция – от 3 до5 см в здрава тъкан (негативен марж)
 - адювантна лъчетерапия, в случаите с положителни маржове
 - хормонотерапия
 - нестероидни противовоспалителни средства.

Рядък клиничен случай – лимфом на тънко черво

¹Боянов Н., ¹Димитрова Д., ²Белева Ел.

¹Отделение по вътрешни болести, сектор Гастроентерология, МС „Пълмед“, гр. Пловдив

²УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив

ВЪВЕДЕНИЕ

Лимфомът на тънките черва е рядко срещано заболяване – от 1,0% до 5,0% от всички тумори в човешкия организъм. За преканцерози се смятат полипите на тънко черво, болестта на Крон, ХУХК, дивертикул на Мекел. Пациентите имат оскъдна клинична симптоматика, поради което диагнозата се поставя трудно. Лечението и прогнозата се определят в зависимост от стадия на заболяването, възрастта и общия статус на болния.

ЦЕЛ

Разгледаният клиничен случай цели да се изтъкне ролята на мултипозиционното скениране при абдоминална ехография, както и на ТАБ под ехографски контрол при находки в абдомен.

ИЗВОДИ

- Лимфомът на тънките черва е рядко срещано заболяване.
- В конкретния случай интерес представлява и интермедиерната хистология между центробластен вариант на дифузен В-едроклетъчен и лимфом на Burkitt.
- Доказва се голямото значение на мултипозиционното скениране при абдоминална ехография, както и на ТАБ под ехографски контрол при находки в абдомен.
- Изтъкват се предимствата от мултидисциплинарен подход при трудни за диагностика пациенти.

Обект на изследването		
Мъж на 48 години		
Анамнеза	тъпи, непостоянни болки по хода на колон с давност няколко месеца, без придружаващи заболявания и без фамилна обремененост	
Ехографско изследване	установена патологична кокарда в областта на сигма	
Лабораторни изследвания	наличие на анемичен синдром: Хб (Hb) 113 g/l, Ер (RBC) 4,4, серумно желязо (Fe) 4,9 мкмол/л	
видеоколоноскопия и езофагогастроскопия	не се открива малигнен процес	
Туморни маркери	СЕА и Са 19-9 са в референтни граници	
Рентгенофия на бял дроб	без особености	
УЗД и КТ на корем и малък таз с контрастно усилване	установено наличие на патологично задебелена до 2 см стена на йеюnum с оформяне на две патологични кокарди, както и на мезентериална лимфаденомегалия	
Диференциално-диагностичен план		
лимфом	ГИСТ	възпалителен процес
Метод за поставяне на окончателна диагноза	Тънкоиглена аспирационна биопсия под ехографски контрол на едната патологична кокарда	
Резултати	Установена е рядка находка – картината отговаря на Лимфом на тънко черво. Хистологично се верифицира като центробластен вариант на дифузен В-едроклетъчен (DLBCL). Имунохистохимично се представя като CD20+ CD5-BCL2+ BCL6+, Ki67 >90% , т.е. по имунофенотип най-близо до В-клетъчен лимфом, интермедиерен между дифузен В-едроклетъчен и лимфом на Burkitt (obs. Double-hit)	
Класификация на СЗО от 2008	10% от пациентите с DLBCL – касае се за лимфоми с интермедиерна хистология между DLBCL и Burkitt, висок пролиферативен индекс (Ki67 >90%) и общи генетични аберации. Характеризират с изключително неблагоприятна прогноза и налагат агресивен подход. Първа линия терапия е имунохимиотерапия - Rituximab-CHOP, 6-8 курса	
Настоящо състояние на пациента	пълна ремисия, без субективна клинична симптоматика и рецидиви	

Тестикуларен тумор на ендодермалния синус при възрастни

Петър Антонов¹, Иван Бакърджиев¹, Иван Дечев¹, Атанас Иванов¹, Светлана Бачурска², Веселин Беловеждов²

¹МУ-Пловдив, Катедра по Урология, ² МУ – Пловдив, Катедра по обща и клинична патология



Въведение

Туморите на тестисите са редки заболявания, въпреки това те заемат първо място в структурата на онкологичната заболеваемост във възрастта между 15 и 44 години. Всред многообразието от хистологични форми и субтипове, често се наблюдават смесени форми (с повече от един хистологичен вариант) най-вече в групата на герминативноклетъчните несеминомни тумори (ГКНТ). Туморът на ендодермалния синус или познат още като тумор на Тейлум е рядък хистологичен тип. При деца до две годишна възраст е най-честия герминативноклетъчен тумор, докато при възрастни пациенти появата на чистата му форма представлява казуистична рядкост.

Aim

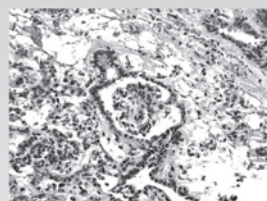
Да споделим нашите случаи с тумор на Тейлум при възрастни пациенти



ШЕСТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ
ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ
11-12 септември 2015 г., Пловдив

Пациенти и методи

За период от 4 години (2011-2015) сме диагностицирали и лекували хирургически 3-ма пациенти на възраст 17, 23 и 41 години с тестикуларни тумори на ендодермалния синус.



Резултати

При всички пациенти е било налице палпируема формация в областта на десните тестиси. След извършване на урологичен преглед с ехография на скротум и клинично-лабораторно изследване на панела за тестикуларни тумори- алфафетопротеин, бета хорионгонадотропин и лактатдехидрогеназа при всички пациенти е извършена орхифуниктуктомия чрез ингвинален достъп. При тримата пациенти последвалите образни методи за стадиране показваха регионални и далечни метастази.

Заклучение

Туморът на жълтъчното мехурче в детска възраст е заболяване с благоприятна прогноза, в контраст на подчертано агресивното му протичане при възрастните. Протоколите на адювантно лечение са като за несеминомен тумор. Промоцията за самоизследване на пациентите за наличие на палпируеми формации с цел откриване в ранни етапи, както и извършване на орхидопексия при крипторхизъм могат да се окажат мероприятия които да доведат до откриване на заболяването в в неметастатичен стадии, когато възможностите за излекуване са значително по-големи.

Библиография

1. Telerman A. The incidence of yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) elements in germ cell tumors of the testis in adults. Cancer 1975; 36(1): 211-5.
2. Medica M, Germinale F, Stubinski R et al. Adult testicular pure yolk sac tumor. Urol int 2001; 67(1):94-6.
3. Foster RS, Hermans B, Bihrie R et al. Clinical stage I pure yolk sac tumor of the testis in adults has different clinical behavior than juvenile yolk sac tumor. J Urol 2000; 164 (6): 1943-4.

ЕКСТРАПУЛМОНАЛНА САРКОИДОЗА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА 13-ГОДИШНО МОМЧЕ

клиничен случай

К.Костадинов1, Д.Кехайов1, Е.Цветков1
Р.Кондарева2, А.Хавальова3, Д-р Е. Христова4

1. Студенти по медицина 5-курс, МФ, МУ-Пловдив
2. Студент по медицина 3-курс, МФ, МУ-Пловдив
3. Студент „медицинска сестра“, ФОЗ, МУ-Пловдив

4. катедра социална медицина и обществено здраве, ФОЗ, МУ-Пловдив



МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ

13-годишно момче постъпва в спешното отделение с анамнеза за отпадналост, болка в епигастриума, повръщане, полиурия и загуба на 5.4 kg през последните три месеца. Родителите отричат наличието на хематурия, хематемеза, температура, втрисане, минали заболявания или хирургични интервенции. Пациентът е консултиран от своя педиатър и му се провеждат изследвания. Преди две седмици е извършена гастроскопия, която показва хроничен гастрит с ерозивни промени в антрума. Тройната лекарствена комбинация, насочена са ерадикация на *Helicobacter pylori*, обаче, не е довела до подобрене. Направената тогава ехография на коремни органи е с данни за лека нефрокалциноза. Поводът родителите да доведат детето в спешното отделение е влошаване на болката и на повръщането. При физикалния преглед момчето е в леко увредено общо състояние, със слабо представена подкожна мастна тъкан. Температурата му е 37 градуса, сърдечната дейност е ритмична, сърдечните тонове са нормални, без прибавени шумове, сърдечната честота е 80 удара/минута, артериалното налягане – 120/70 mm Hg. Дишането е чисто везикуларно, дихателната честота е 14 вдишвания/минута. Прегледът на главата и шията не показва патологични промени, но орофарингсът изглежда леко сух. Няма дисморфични черти на лицето. Коремът е мек, но с палпаторна болезненост в епигастриума. Крайниците са без отоци, с нормално време на капиллярно пълнене. Налице е нодуларна екзематозна лезия върху кожата в глутеалната област (на снимката). Лабораторните изследвания показват нормална кръвна картина и нормални стойности на натрий, калий, хлориди, бикарбонати и магнезий. Стойностите на уреята (8 mmol/l) и на креатинина (160 μmol/l) са повишени. Нивото на серумния калций също е високо – 3.6 mmol/l, със стойности на йонизирания калций 1.8 mmol/l. Серумният фосфор е понижен – 1.6 mmol/l. Чернодробните аминотрансферази са леко повишени – аспартат аминотрансфераза (ASAT) – 61 U/l, аланин аминотрансфераза (ALAT) – 201 U/l, билирубин – 12 μmol/l.

Пациентът е хоспитализиран. По време на престоя в болницата са направени допълнителни лабораторни изследвания. Нивата на тироидните хормони са в референтни стойности, но паратиреоидният хормон е понижен – 10.91 ng/l (SI система) (норма 15-65 ng/l). Не са изследвани метаболитите на витамин D. Серумното ниво на ангиотензин-конвертиращия ензим (angiotensin-converting enzyme, ACE) е нормално – 547.7 nkat/l (норма 200-700 nkat/l). Пробата на Манту е отрицателна. Изследването на обикновена урина показва специфично тегло 1.003 и pH 5, с нормален уринен седимент. Урокултурите са без растеж. Неколкократно е установена изразена хиперкалциурия, с нива от 14 mg/kg и съотношение между калция и креатинина в урината (mmol/mmol) от 2.5 до 3.5. Няма глюкозурия или аминокиселини. Извършена е ехография, като парашитовидните жлези изглеждат нормални. Бъбречната ехография потвърждава лека нефрокалциноза около бъбречните чашки. Бъбречната биопсия е с данни за тубулоинтерстициален нефрит с калциеви отлагания в тубулите. Освен това, има и интерстициална инфилтрация от мононуклеарни клетки, интерстициална фиброза, тубулна некроза и атрофия. В някои от тубулите са налице дистрофични калцификати. Имунофлуоресцентният анализ е отрицателен за IgA, IgG, IgM и C3. Няма данни за гломерулни нарушения. Клиничната картина при описания пациент се владее от неспецифични конституционални симптоми като умора, отпадналост, повръщане, коремни болки, загуба на тегло. Той няма анамнеза за макулопапулозни обриви, erythema nodosum, артрит, хронична лимфоцитопения, хепатомегалия, спленомегалия или увейт.

Бъбречната биопсия показва остър тубулоинтерстициален нефрит, асоцииран с калциеви отлагания в тубулите, без гломерулни промени. Рентгенографията на бял дроб показва двустранна хилусна лимфаденопатия и ретикулонодуларни интерстициални инфилтрати в горните белодробни дялове (на снимката). Находката от рентгенографията, заедно с хиперкалциемията, обрива и резултатите от бъбречната биопсия съответстват на втори рентгенологичен стадий на саркоидоза. Саркоидозата е мултисистемно заболяване, характеризира се с увеличен клетъчен имунен отговор към неизвестен антиген и с образуването на неказеифициращи грануломи в засегнатите тъкани. Въпреки че най-често (75-90% от случаите) се засягат белите дробове и лимфните възли, могат да са въвлечени и други органи, като очите, костния мозък, бъбреците, черния дроб и слезката.

Истинската честота на саркоидозата сред децата е неизвестна поради малкия брой на докладваните случаи. Най-често болестта засяга деца на възраст 13-15 години, но се съобщава и за случаи при много малки деца. Съществуват две отделни форми на саркоидозата в детството. Случаите на екстрапулмонална саркоидоза, засягаща бъбреците, са редки, като най-честата изява в тези случаи е нефрокалциноза или нефролитиаза (3.6%). Бъбречната недостатъчност е изключително необичайна проява.

Хиперкалциемията се среща при около 10% от случаите със саркоидоза, като обикновено се дължи на автономна продукция на 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) от макрофагите в гранулома. Тези клетки продуцират ензим 1-α хидроксилаза и могат да превършат 25-hydroxyvitamin D, образуван в черния дроб, в калцитриол. Хиперкалциемията, асоциирана с хиперкалциурия и нефрокалциноза, е рядка в детството и се обуславя от различни причини: – ятрогенна (най-честа), идиопатична инфантилна хиперкалциемия в нейната лека или тежка форма (синдром на Williams), интоксикация с витамин D – рядка причина за клинично изявена хиперкалциемия, но е свързана със значителна заболеваемост;

може да се дължи на ендогенен синтез на 1,25-dihydroxyvitamin D от некроза на подкожната мастна тъкан и при грануломатозни заболявания или от прекомерен екзогенен прием на витамин А, първичен хиперпаратиреоидизъм или някои злокачествени заболявания, прием на тиазидни диуретици, други причини – синдром на Jansen (метафизеална хондродисплазия), хипофосфатемия, интоксикация с витамин А или синдрома на сините пелени (blue-diaper syndrome), дължащ се на нарушена абсорбция на триптофан

Серумното ниво на ACE е увеличено при 30-80% от пациентите със саркоидоза и може да бъде суругатен маркер за общия „грануломен товар“. Фалшиво-положителни резултати има при по-малко от 20% от случаите с други белодробни нарушения, но серумното ниво на ACE може да е нормално при пациентите с активно заболяване. При около 40-70% от децата със саркоидоза се палпират увеличени периферни лимфни възли, които са плътни, неболезнени и свободни подвижни. Най-често са засегнати шийните (предимно задните), аксиларните, епитрохларните и ингвиналните възли. Те са достъпни за биопсия и позволяват поставяне на диагнозата в голям процент от случаите.

Коинфективните грануломи са вторите по честота очни изяви на саркоидозата. Срещат се и интерстициален кератит, дакриоцистит, васкулит на ретината.

Кожното засягане е по-често при по-малките деца. Развиват се макули, папули, нодули, хипер- и хипопигментни лезии, улцерации, подкожни тумори и erythema nodosum. Бъбречното засягане е рядко – описани са 32 случая на саркоидоза с ангажиране на бъбрека при децата от 1941 година насам. Кортикостероидите са крайъгълният камък в терапията. Те повлияват благоприятно хиперкалциемията, асоциирана със саркоидоза, като потискат продукцията на калцитриол в макрофагите. Пациентът в представения случай е лекуван с prednisone, 1.5 mg/kg дневно за един месец, с постепенно намаляване на дозата през следващите 4-5 месеца. Хиперкалциемията и бъбречната недостатъчност са преминали напълно, както и рентгенологичните белодробни промени.

Използван източник:

1. Kuzmanovska D. A 13-year-old boy with a 3-month history of malaise. eMedicine Case Presentations
<http://cmc.medscape.com>

Болест на ROSAI-DORFMAN-DESTOMBES – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ

Гръклянов В, Спасов Е, Горанова-Маринова В, Чонова Е, Диков Т, Ленгерова Г, Горанов С
Клиника по клинична хематология
МУ-Пловдив, УМБАЛ „Св.Георги“

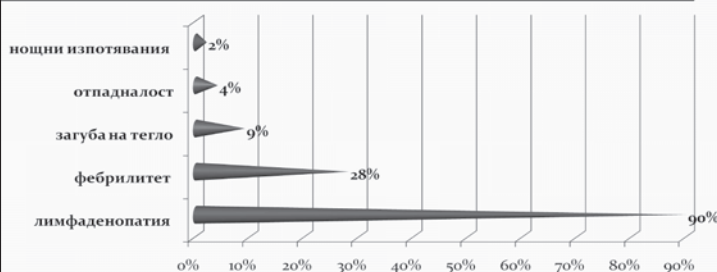
Въведение

Болестта на Rosai-Dorfman-Destombes (БРДД), известна също като синусова хистиоцитоза с масивна лимфаденопатия, първоначално е описана от Destombes през 1965. БРДД е беннигнено заболяване при което най-често се наблюдава фебрилитет, левкоцитоза, увеличени най-често неблезнени шийни лимфни възли и поликлонална хипергаммаглобулинемия. Въпреки че заболяването има склонност за най-често ангажиране на лимфните възли на главата и шията, нерядки са и случаите с екстрамедуларна локализация (20-45% от случаите), като най-често се наблюдава ангажиране на кожата и меките тъкани, централната нервна система (ЦНС), и по-рядко, стомашно-чревният тракт.³⁻⁹ Хистологията и имунохистохимия са особено важни за отдиференциране на БРДД от други злокачествени заболявания, най-често от малигнените лимфопролиферативни заболявания и Лангерхансовата хистиоцитоза. Въпреки че аденопатията може да бъде изключително масивна, БРДД обикновено е самоограничаващо се заболяване и рядко се налага прилагането на системна терапия.

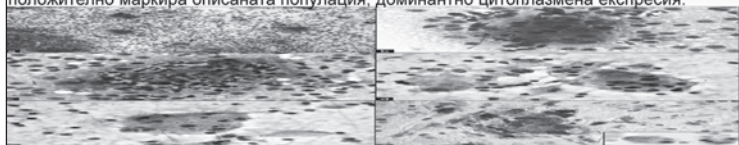
Клиничен случай

Жена на 59 години, без клинично значима придружаваща патология, от началото на 2015г. е с оплаквания от фебрилитет, нарастване на пакет шийни лимфни възли а впоследствие и с аксиларна и ингвинална лимфаденомегалия. По този повод направена биопсия на ингвинален лимфен възел, първоначално интерпретирана като фелиноза. По този повод лекувана с АБ но без ефект. От статуса при постъпването: Задоволително общо състояние. ECOG PS 1. Афебрилна при прегледа. Адекватна. Кожа и видими лигавици – мургави, без екзантем и хеморагична диатеза. ПЛВ- генерализирана лимфаденопатия (шийна, аксиларна, ингвинална). Мезофарингоскопия- б.о. Дихателна система-симетричен гръден кош, двустранно везикуларно дишане, леко отслабено в дясна основа, без застойна и огнищна хрипова находка. ССС-РСД, акцентуиран II тон и холосистолен шум с п.м на пулмоналис. RR 130/80mmHg. Корем-на нивото на гръдния кош, меки коремни стени, ч. дроб и слезка на ребрена дъга. SR (-) двустранно отрицателно .ОДА-лимфедем на ляв крак. Неврологичен статус-б.о. От направените параклинини и образни изследвания: СУЕ 68 mm/h; β2mg 5.88mg/l; албумин -33g/l; U/L; Желязо -3.5 μmol/l; IgG- 14.2 g/l IgA- 2.15 g/l, IgM -0.44g/l; LDH- 324 U/L, Общ белтък -63g/l; Общ билирубин -3.2 μmol/l; Пикочна киселина-:322 μmol/l; Фибриноген -4.54 g/l. Кр. група "0"Rh(+). пол. Coombs-DAT (-) отр. IAT(-)отр. HBsAg (+) пол.; anti-HCV (-) отр; Wassermann(-)отр.; CMV IgM/IgG (-) отр.; EBV IgM/G (-) отр. КТ : ПЛВ- генерализирана лимфаденопатия-двустранно шийно единични л.в с размери 1/1см, двустранно аксиларно-4/4см двустранно ингвинално въдясно 5/3см , въляво 10/3см и компресивни прояви. Ч. дроб с размери 164мм, дифузно повишена ехогеност, без огнищни лезии. Жлъчен мехур-прегънат. Панкреас с нормални размери и структура. Слезка уголемена-68мм. Бъбреци- нефросклеротичен десен бъбрек. Не се наблюдават ангажирани абдоминални лимфнодули.

Най-често срещани симптоми при БРДД



Ревизия на хистологичен препарат № ИНС 308/06.04.2015: МАКРОСКОПСКИ: Ту-формация/лимфен възел с елипсоидна форма и размер 3х8см. При срез хомогенна структура с характеристика на паренхим от лимфен възел. МИКРОСКОПСКИ: части от значително уголемен по размер лимфен възел със съхранена капсулна дебелина и променена паренхимна структура; изразена дилатация на синусоидалните пространства, изпълнени с умерено плеоморфен клетъчен състав, доминирани от дискохезивни, големи по размер клетки с ексцентрично ядро и обширна, еозинофилна цитоплазма; в значителна част от описаните клетки се намират или вакуолизации, или данни за емпериполеза, за сметка на интактни, предимно кръглоклетъчни елементи; в непосредствен контакт със синусоидалните стени – лимфоцити, плазмозити; резидуални структури на лимфен възел с фоликуларна организация. ХИСТОХИМИЯ И ИМУНОХИСТОХИМИЯ: Cytokeratin AE1/AE3: позитивна реакция в неопластичната популация клетки. CD30 и HMB45 (-)отрицателна реакция. КОМЕНТАР: вторият поглед върху Cytokeratin AE1/AE3 показва аберантна мембранна експресия и цитоплазмена дифузия, като цяло може да се интерпретира като отрицателна. 34bE12;CK7; CK20; p53; p63; WT1; CEAE/EMA; malanA; TTF1 всичките (-) отр. маркиране . CD68(+) пол. маркира описаната популация – грануларно, перинуклеарно цитоплазмено светене. Lysozyme (+) положително маркира около 30 % от описаната популация. a1AT (+) пол. маркира част от клетъчния състав с цитоплазмена експресия, при висок дифузионен фон . S100(+) положително маркира описаната популация, доминантно цитоплазмена експресия.



Фигура4. Хистологичен препарата и ИХХ

http://www.cytojournal.com/viewimage.asp?img=CytoJournal_2011_8_1_3_76731_u1.jpg

Най-чести лабораторни отклонения при БРДД



Лечение

Поради липса на комплаенс от страна на пациентката първоначално се провежда амбулаторно двумесечен курс на лечение с Valcyclovir, без значим ефект. Взе се решение да премине на МХТ с алкилиращ агент, започна се Leukeran с добър ефект върху фебрилитета в началото на лечението, предстои оценка на постигнатия отговор.

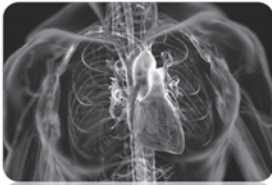


Заклучение

Болестта на Rosai-Dorfman-Destombes (БРДД) е беннигнено заболяване на хистиоцитите, което класически се представя с масивна, неблезнена лимфаденопатия, фебрилитет, ускорено СУЕ и с най-често екстранодално ангажиране на ЦНС и кожата. С оглед редкостта на заболяването поставянето на навременна и точна диагноза е особено трудно. Докладваният от нас случай показва че биопсията с имунохистохимично изследване на взетия материал за задължителни за точно диагностициране на болестта. Емпериоплезата и положително имунохистомакиране за хистиоцитите с S100 и CD68 и отрицателното за CD 1 са характерни и достатъчни за поставяне на точната диагноза. Повечето пациенти с това заболяване не се нуждаят от лечение, и обикновено се наблюдава спонтанна регресия. При липсата на консенсус за лечение, сегашните препоръки се основават на единични серии от публикувани случаи в литературата. Натрупването на случаи с тази рядка клинична патология е от значение за изграждането на единна диагностична и терапевтична стратегия.

Източници

- *Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol. 1969;87(1):63-70.
- *Destombes P. Adenitis with lipid excess, in children or young adults, seen in the Antilles and in Mali. (4 cases) [in French]. Bull Soc Pathol Exot Filiales. 1965;58(6):1169-1175.
- *Cooper SL, Jenrette JM. Rosai-Dorfman disease: management of CNS and systemic involvement. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(3):199-202.
- *Frater JL, Maddox JS, Obadiah JM, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: comprehensive review of cases reported in the medical literature since 1990 and presentation of an illustrative case. J Cutan Med Surg. 2006;10(6):281-290.
- *Kong YY, Kong JC, Shi DR, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: a clinical and histopathologic study of 25 cases in China. Am J Surg Pathol. 2007;31(3):341-350.
- *McClellan SF, Ambinder DJ. Orbital Rosai-Dorfman disease: a literature review. Orbit. 2013;32(5):341-346.
- *Purav P, Ganapathy K, Malikarjuna VS, et al. Rosai-Dorfman disease of the central nervous system. J Clin Neurosci. 2005;12(6):656-659.
- *Sandoval-Sus JD, Sandoval-Leon AC, Chapman JR, et al. Rosai-Dorfman disease of the central nervous system: report of 6 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2014;93(3):165-175.
- *Zhao M, Li C, Zheng J, et al. Extranodal Rosai-Dorfman disease involving appendix and mesenteric nodes with a protracted course: report of a rare case lacking relationship to IgG4-related disease and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2013;8(11):2569-2577.
- *Ioachim HL, Medeiros J, eds. Ioachim's Lymph Node Pathology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- Warrier R, Chauhan A, Youlaena J, Bansal S, Craver R. Rosai Dorfman disease with CNS involvement. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10:196-202.



ГРАНУЛОМАТОЗА НА ВЕГЕНЕР клинични аспекти. Диагностика и патоморфология. клиничен случай

К.Костадинов¹, Д.Кехайов¹, Е.Цветков¹
Р.Кондарева² А.Хавалъова³ Д-р Е. Христова⁴

1. Студенти по медицина 5-курс, МФ, МУ-Пловдив
2. Студент по медицина 3-курс, МФ, МУ-Пловдив
3. Студент „медицинска сестра“, ФОЗ, МУ-Пловдив

4. катедра социална медицина и обществено здраве, ФОЗ

Данни за имунопатогенезата:

Грануломатозата на Вегенер е рядка аутоимунна болест с мултиорганно ангажиране, което се манифестира като васкулит, грануломатоза и некроза (1). Клиничният случай е на 65-годишна пациентка със симптоми на хронична кашлица, назална конгестия и компютърно-томографски (СТ) данни за белодробни лезии.

Тя е форма на васкулит, който засяга малките и средни по размер съдове на много органи. Най-често срещаните класически форми ангажират съдовете на горните и долни дихателни пътища и бъбреците. Описани са и редки форми с изолирано засягане и на други органи. Клиничните прояви зависят от засегнатия орган.

Въпреки, че WG засяга малки и средни по размер съдове, формално се класифицира като васкулит на малките съдове според Chapel Hill System. Съществува генетична предизпозиция като заболяването се среща по-често при хора с HLA-B8, HLA-B2, HLA-DR2.

Голям напредък в разбирането на патогенезата на заболяването е откритването на абнормен тип циркулиращи антитела (антинеутрофилни цитоплазмени антитела – ANCA) срещу малките и средни по размер съдове (3-5).

Съществуват два основни типа ANCA: c-ANCA (антитела, насочени към цитоплазмената протеиназа-3; pr3-ANCA) и p-ANCA (антитела, насочени към перинуклеарно локализираната миелопероксидаза; MPO-ANCA) Патогенетично, ANCA реагират с цитоплазмени антигени (Ag) (протеиназа-3 и миелопероксидаза), което води до левкоцитна адхезия към съдовата стена, дегранулация и освобождаване на цитотоксични кислородни радикали.

Клиничен случай:

65-годишна жена постъпва в клиниката с оплаквания от около месец от мъчителна кашлица без експекторация, с епизод на кръвохрак, несистемен задух в покой, субфебрилитет, изразена астенодинамиа и отслабване на телло.

По повод на тези оплаквания извършена амбулаторно рентгенография на бял дроб: ивицесто-петнисти сенки в дясно средно и горно поле и същите инфилтративни изменения в ляво горно поле; лека хилусна хиперволемия; малък десностранен плеврален излив. При допълнителен целенасочен разпит пациентката съобщи, че преди два месеца е имала затруднено дишане през носа, по повод на което е посетила общопрактикуващ лекар - без патологични изменения в носната кухина, изказана предполагаема хипотеза за алергичен ринит и изписани кортизол-съдържащи капки, с облекчаване и изчезване на симптомите. Направено е и СТ на гръдна клетка - нативно и постконтрастно скениране: двустранни разпространени перибронховаскуларни и субплеврални конфлуиращи микронодули и субсолидни нодули. Консолидация на паренхимата в ляв горен лоб, с кавитации на лезиите. Претрахеален лимфен възел - 13/10 mm. Двустранни лимфни възли до 12/10 mm. Костни структури без огнищни лезии. Заключение: Диференциална диагноза - карциноматоза; грануломатоза; лимфопролиферативно заболяване (Фигура 1 и 2).

Обсъждане

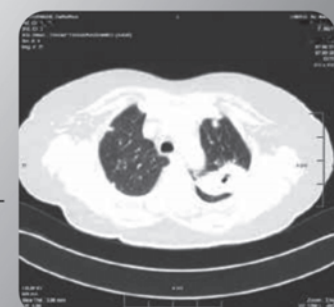
Базирана на клиничните и образни данни за белодробни нарушения, микроскопска хематурия и протеинурия, назална конгестия, очно засягане, резултатите от кръвните изследвания (анемия, левкоцитоза, повишени острофазови белтъци), диагнозата грануломатоза на Вегенер беше предполагана. За доказването ѝ се изследваха ANCA и се извърши ТАБ на белодробната лезия. Поради (-) отрицателните ANCA и неинформативността на цитологичното изследване, диагнозата WG не се доказа.



МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ ПЛОВДИВ



Фигура 1



Фигура 2

1. Wegener's Granulomatosis. 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis (now known as granulomatosis with polyangiitis) www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/wegener.asp
2. Jennette J. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clinical & Experimental Immunology* 2011; 164 (Suppl. 1):7-10 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2249.2011.04357.x/pdf>
3. Tracy C., Diamond H. Granulomatosis with polyangiitis (Wegenergranulomatosis). *Medscape Drugs and Diseases* <http://emedicine.medscape.com/article/332622-overview>
4. American College of Rheumatology: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) [www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Granulomatosis_with_Polyangiitis_\(Wegener_s\)](http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Granulomatosis_with_Polyangiitis_(Wegener_s))
5. Vasculitis UK www.vasculitis.org.uk

Персонализирана терапия в онкологията - път от клиничното проучване към генетичното изследване

д-р Милен Милев
СБАЛОЗ- София област

Персонализираната терапия в онкологията става задължителна, особено при прилагането на таргетна терапия - таргетните средства от групата на малките молекули вече се прилагат след изследване на биомаркери (соматични мутации).

Епидермалния растежен фактор и неговия рецептор са ключови в процеса на пролиферация и на нормалните и на туморните клетки.

Най- често мишена при таргетна терапия е рецептора за епидермалния растежен фактор или активираната от него субмембранно разположена тирозинкиназа, която задейства клетъчни сигнални пътища.



Когато във Великобритания се провели клинични проучвания за определяне лечебния ефект при напреднал карцином на белия дроб на таргетното средство Iressa (инхибитор на тирозинкиназата, свързана с рецептора за епидермалния растежен фактор) резултатите били противоречиви и необнадеждаващи. При много от участващите в проучването болестта прогресирала. Само малка част изследвани се повлияли добре от лечението. Какво било общото между тях- те били жени, непущачки най- често от жълтата раса. Анализ на тази информация и допълнителни изследвания помагат да стане ясно кога терапията с Iressa била ефективна. При жени- непущачки е по-чест аденокарциномът на белия дроб.

Специфични мутации на гена за рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR) подпомагат туморния растеж, блокират апоптозата, подпомага синтеза на ангиогенни фактори и улесняват метастазизирането. Те са в основата на успешно лечение с препаратите. Мутацията се среща в 30% от представителите на жълтата раса. В кавказката популация честотата е не повече от 7- 10% (но означава, че и 7-10% от болните, при които с генетично изследване е доказана мутация могат да получат модерно и ефективно лечение). Най- често се касае за мутация в екзон 19

Исторически паралел:

Кръвните групи са открити 1900г. от Лайндщайнер. С откриването им най-накрая става ясно защо има успешни и неуспешни кръвопреливания.

Но исторически за първо успешно кръвопреливане на човек се смята кръвопреливането, извършено от френския лекар Жан Батист Дьони (между другото личен лекар на Луи IV). Той успял да прелее чрез пиявици 12 унци овча кръв на 15 годишно момче, което не умряло от тази манипулация (затова кръвопреливането се приема за успешно). Историческата дата е 15 юни 1667г. Следващите кръвопреливания, извършени от Ж. Б. Дьони не били така успешни (дори след замяната на овчата кръв с телешка). Тяхна жертва станал даже шведски барон. Затова кръвопреливането във Франция било забранено- поне до откриването на Лайндщайнер.

Извод: За да се приеме един терапевтичен метод за успешен той трябва да е обяснен и разбран. Успехът е свързан с терапевтичната полза и с максимално намаляване на вероятността за усложнения..



ПИЛОТЕН ПРОЕКТ НА АЛГОРИТЪМ ЗА ПЛАНИРАНЕ, СЪЗДАВАНЕ И УПРАВЛЕНИЕ НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН РЕГИСТЪР ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ

Митева-Катранджиева Ц.^{1,2}, Стефанов Р.^{1,2}

1 - Институт за редки болести
2 - ФОЗ, МУ Пловдив

Въведение

Епидемиологичните регистри представляват важен инструмент за осъществяване на национални и глобални стратегии в областта на редките заболявания.

Цел

Цел на проучването е анализ на епидемиологичните регистри за редки болести и изработване на алгоритъм за тяхното създаване и управление.

Материали и методи

В периода 2008-2015 г бе проведено проучване на 79 епидемиологични регистри за редки болести, които са ситуирани както в европейския съюз, така и извън него. В същия период в България бяха осъществени и следните проекти за създаване на регистри за редки заболявания:

1. Национален регистър на пациенти над 18 г. възраст с хронична миелоидна левкемия (ХМЛ);
2. Национален регистър на пациенти с болест на Гоше;
3. Национален регистър на пациенти с болест на Крон;
4. Национален регистър на пациенти с болест на Уилсън;
5. Национален регистър на пациенти с невроендокринни тумори;
6. Национален регистър на пациенти с таласемия майор;
7. Национален регистър на пациенти с миелофиброза.

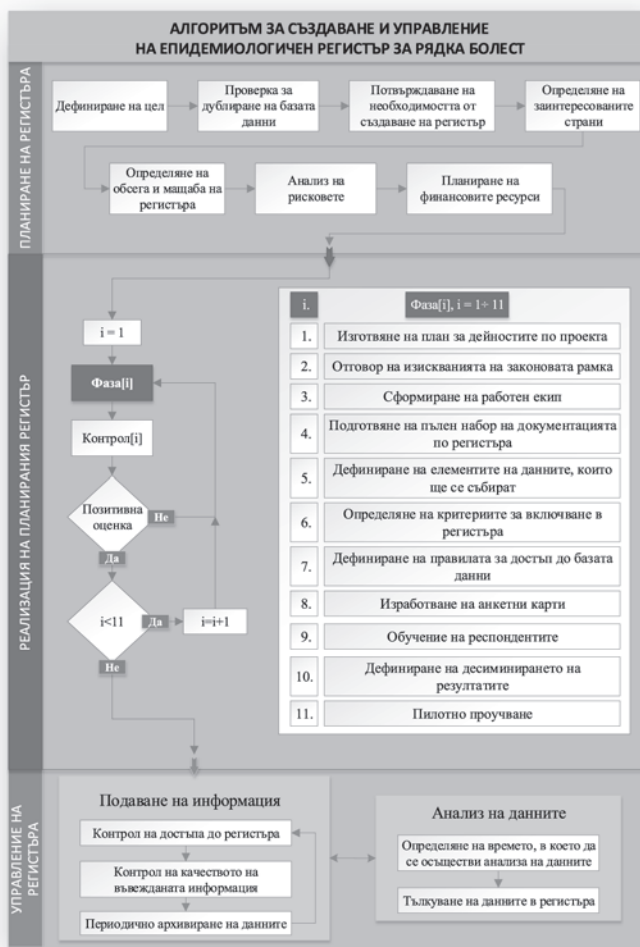
Посочените проекти са резултат на частни инициативи и колаборация между Българска Асоциация за промоция на образование и наука (БАПОН), научни дружества (Българско научно дружество по хематология, Българското дружество по гастроентерология, Българско хирургично дружество) и пациентски организации (Национална асоциация на болните от Гоше, Организация на таласемичите в България, Българска Асоциация Болест на Уилсън).

Резултати

Въз основа на проучените добри практики за епидемиологични регистри за редки болести, както и на натрупания личен опит, е предложен алгоритъм за планиране, създаване и управление на епидемиологичните регистри за редки болести. Основните етапи, включени в алгоритъма, са три: 1) планиране 2) реализация на планирания регистър 3) управление на регистъра. Всеки един от етапите се състои от множество подетапи или фази.

Заклучение

Предложеният алгоритъм е практически приложим при създаването и поддържането на всеки един епидемиологичен регистър независимо от вида на рядкото заболяване.



Библиография

1. Митева-Катранджиева, Ц., Дизайн и приложение на епидемиологични регистри в областта на редките заболявания, Автореферат на дисертация за придобиване на научна степен Доктор по Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацевтията, Пловдив, 2015;
2. Commission Communication, Rare Diseases Europe's Challenge, http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf;
3. Council Recommendation (2009/C 151/02) of 8 June on an action in the field of rare diseases, <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>;
4. Disease Registries in Europe, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2011, <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>;
5. EUROPLAN: Recommendations for the Development of National Plans and Strategies for Rare Diseases, http://www.euoplanproject.eu/public/content/files/Guidance_Doc_EUROPLAN_20100601_final.pdf;
6. EUCERD/EMA Workshop: Towards a Public-Private Partnership in the Field of Registries for Rare Diseases – 4 October 2011 Workshop Report Summary, <http://nestor.orpha.net/EUCERD/upload/file/EUCERDSummRegistries041011.pdf>;
7. Posada de la Paz M, Grot S C (Eds.) Rare Diseases Epidemiology, Springer's Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 686, 2010.



Рецидивираща респираторна папиломатоза при инфекция с HPV – една малко позната патология у деца.

К. Кетев, И. Илиева, К. Стефанова, И. Янков, Р. Василева, И. Каравеликова, Ц. Цолов, И. Тодоров, С. Консулов, И. Хубавенска, И. Иванов, М. Бошева, Т. Шмилев

УМБАЛ „Свети Георги“ - Пловдив, Клиника по педиатрия, УНГ Клиника
Отделение по обща и клинична патология
УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“, София, Клиника по УНГ болести

Увод:

Рецидивиращата респираторна папиломатоза (РРП) е рядко заболяване, което се характеризира с разрастване на папиломи по лигавицата на дихателните пътища. Най-често засегнат е ларинксът, но не са редки случаите с обхващане и на трахеята, бронхите и белодробния паренхим, както и лигавицата на орофаринкса и хранопровода. Заболяването засяга деца и възрастни, като възрастта има значение за някои особености в клиничното протичане. При възрастните пациенти мъжете боледуват по-често от жените, папиломите най-често са единични, рядко рецидивират, но имат склонност към малигнизация. При децата еднакво засегнати са и двата пола - папиломите са множествени и проявяват голяма склонност към рецидиви.

Етиологията на РРП е вирусна - причинителят е от *Human papilloma virus (HPV)*. Папиломните вируси са открити от *Richard Shope* (1933). През 2000 г. Международният комитет по таксономия на вирусите (ICTV) ги отдели в самостоятелно семейство *Papillomaviridae*.



Това са широка гама вируси, като причиняват доброкачествени или злокачествени лезии. HPV представлява безкапсулен вирус с икозаедрална симетрия от 72 капсумери, които обхващат един геном, съдържащ двойно верижна циркулярна ДНК, съставена от 7900 нифта нуклеотиди.



Освен това, HPV се разделя на различни типове в зависимост от хомоложността на генетичния си код. Досега са известни около 120 различни типа. Така например типове 6 и 11 причиняват рецидивиращата респираторна папиломатоза, а в над 90% от случаите се доказват и при гениталните кондиломи. Типове 16 и 18, а докато и типове 31, 33 и 35, се доказват при карцинома на маточната шийка, на дебелото черво и на дихателните органи.

Честотата на респираторната папиломатоза варира в отделните страни и зависи от социално-икономическия статус и възрастовите особености на населението. Тя варира от 0.3 до 4.3/100 000 за ювенилния вариант на заболяването, като се отбелязват 0.24 нови случая за година на 100 000 детски контингент. Естествен резервоар на HPV-типове 6, 11, 16 и 18 е антогенният тракт на човека, а инфекцията е този вирус е най-честата сексуално трансмисивна болест. Пътят на предаване на HPV-инфекцията при РРП зависи от възрастта, при която се проявява заболяването. Доказано е, че при ювенилния вариант се касае за вертикална трансмисия по време на родовия акт. Silverberg et al. установяват, че деца, родени от майки с активна форма на генитални кондиломи, имат 231 пъти по-голям риск за развитие на заболяване в сравнение с деца, родени от майки без кондиломи. При това рискът се увеличава над 2 пъти, ако раждането е протрахирано, което се среща по-често при първа бременност.

- В зависимост от възрастта, при която се поставя диагнозата, се различават:**
 - **ювенилен** - с начало преди 12-годишна възраст
 - **адютен** - след 12-годишна възраст.
- Ювенилният вариант се диагностицира най-често между 2- и 4-годишна възраст, над 75% от пациентите са до 5-ата година от раждането. Описани са и редки случаи на иззява още в неонаталния период. Пикът на РРП при възрастните е между 20- и 40-годишна възраст.
- Клинично се различават агресивна и неагресивна форма на заболяването. Лезиите могат да бъдат единични или множествени. В случаите, при които при един пациент са приложени повече от 10 (до 118) хирургични процедури или са необходими повече от 3 интервенции годишно, се счита, че болестта има агресивен ход. Възможни са спонтанни и продължителни ремисии.
- Установено е, че при ювенилния вариант колкото в по-ранна възраст е поставена диагнозата, толкова по-голяма е вероятността за агресивна еволюция.

Отделни типове HPV се свързват с тежестта и клиничното протичане на РРП. Децата, при които се доказва HPV тип 11 показват по-тежко протичане, ранна обструкция на дихателните пътища и по-често се нуждаят от трахеотомия, макар че други автори не споделят това мнение.

Клиничен случай:

Кърмаче на 8 мес., от I-ва нормална бременност. Раждането е в срок, по нормален механизъм, с тегло – 2,800 гр, ръст – 49 см. Гладко протекъл послеродов период, без перинатална асфиксия. От раждането е с чести регургитации и повръщане след нахранване, понякога на фонтан.

Детето постъпва за първи път в клиниката на 2 мес. (февруари 2015 год) по повод на пристъпи на ларингеален стридор, повръщане, с дистантни белези на дихателна недостатъчност и със съмнение за GER.

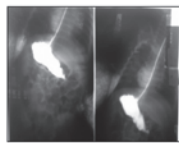
Постъпва в незадоволително състояние. Розова кожа, запазени тургур и еластичност. Пулмо – ДЧ до 50/мин, инспираторен стридор; аускулаторно изострено везикулярно дишане, проведени шумове от ГДП, без друга аускулаторна находка. ССС – РСД, ясни тонове, без доловими шумове, СЧ – 144/мин. Корем – мек, без ХСМ. Без с-ми на МРД и на ПВЧН. Тегло при постъпването – 4,230 гр (тегловен прирост – 1,430 гр за 2 мес и 15 дни).

От изследванията: ПКС, ДКС – норма, нормални биохимични показатели, без данни за възпалително-биологичен синдром. Без отклонения в ПСС. Имуноглобулини – в референтни граници.

На 3-ия ден от пролежаването е с епизод на тежка инспираторна диспнея, тотален тираж – без да предшества повръщане. На фона на проведената терапия в следващите 2 дни (АБ, Метилпреднизолон, инхалации с Вентолин, антирефлузно положение) – е с персистиращ, но значително намалял инспираторен стридор. Следва ново влошаване, след нахранване – с цианозирание, тежка инспираторна диспнея, лаеща кашлица; детето е бледо и изпотено.

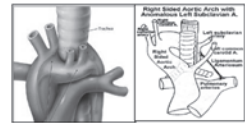
Тези епизоди на влошаване, след хранене, както и анamnестичните данни за чести регургитации и повръщания от раждането ни накарва да търсим ГЕРБ. Реализирани бяха 2 рентгеноконтрастни изследвания – без доказателства за ГЕР. Проведена беше езофагоскопия – лигавицата на хранопровода се представя нормално бело-розова. Липсват хиперемия или ерозии, характерни за ГЕРБ.

Против ГЕРБ беше и липсата на ефект от проведената терапия – антирефлуксна позиция в леглото, прокинетици, промяна на адаптираното мляко.



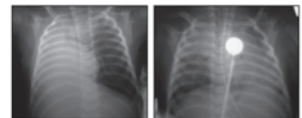
Предвид персистирането на инспираторната диспнея бе извършена ларингоскопия – визуализира се нормален епиглотис и гласни връзки. Широка rima glottidis, без видими аномалии.

С EXOKT бяха отхвърлени съдови аномалии – съдов връстен, дясна Ао дъга с ляв lig. Arteriosum и др. Против е и липсата на диспнея в първия месец след раждането.



В ДД план обсъдихме още медиастинална туморна формация, с притискане на дихателните пътища или п. laryngeus recurrens sin. Но проведената HRCT не установи данни за такава формация.

По време на пролежаването състоянието на детето се влоши с тотална ателектаза в дясно и иззява на екстремна диспнея, поради което беше интубирано и поставено на изкуствена белодробна вентилация за 31 часа.



Тотална ателектаза в дясно След интубация

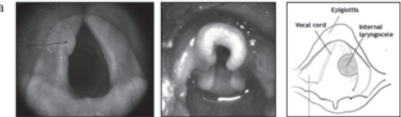
В следващите дни състоянието му се подобри. Това позволи преведане в УМБАЛСМ „Пирогов“ – София за бронхоскопия и проба с метиленово синьо, с което е отхвърлена възможността за Трахеоезофагеална фистула.

Наличието на грануломи по трахеята събуди съмнение за специфичен ТБК процес, но тази възможност бе отхвърлена с отр. TBSpot тест и проба на Mantoux. За съжаление тогава биопсия не е взета.



Ендоскопското изследване отхвърли и други причини за стридор – ларингомалация, парализа на гласните връзки, ларингеални гънки, ларингоцеле, стеноза на субглотичното пространство, стеноза на трахеята.

На 24.03.15 (3 мес.) бе извършена нова контролна ларинго-трахеобронхоскопия, която установи папиломатозни изменения на дясната гласна връзка, които бяха отстранени. 3 дни след интервенцията детето се екстубира и е без прояви на ДН.



Хистология – данни за папиломатоза – сквамозен епител с хиперкератоза и изразен възпалителен процес субепително.

Получен бе и положителен PCR резултат с трахеален аспират за HPV 6 и HPV 56 и слабо положителен за HPV 11. Майката също е с позитивна PCR за HPV – 45, 59 от първичен секрет.

Детето се изписа от клиниката без оплаквания, но 15 дни по късно отново е с инспираторна диспнея и данни за интеркурентна инфекция. Хоспитализира се, като в първите 5-6 дни е с флукутираща тахидиспнея, частично повлиявана от приложението на метилпреднизолон, инхалации с адреналин и вентолин. Последва нова иззява на тотална ателектаза в ляво, с ендотрахеална интубация и ИБВ. Състоянието постепенно се подобри, което позволи отново екстубация и изписване в домашна обстановка на 6 мес.в.

В края на м. юни 2015 – е с нов епизод на смесена, предимно инспираторна тахидиспнея, което бе повод за поредна хоспитализация. При контролната ларинготрахеобронхоскопия е с данни за рецидив – папиломатозни маси, които са отстранени и бе извършена трахеотомия и поставена трахеална канюла №3. Хистологичен резултат - ювенилен тип плоскоклетъчен папилом.

В следващите седмици родителите бяха обучени за обслужване на канюлата и детето се изписа в дома. Започната бе терапия с Ацикловир и Изопринозин.

Наблюдението на случая продължава.

Обобщение:

Случая представяме поради диагностичните трудности при ларингеален стридор причинен от РРП – една рядка и сравнително малко позната патология. Тези трудности се потвърждават и от съобщенията в литературата за срок от иззявата на симптоматиката до диагнозата от 3 мес. до 2 и повече години. При нашия пациент се наложи да бъдат изключени много други диференциално диагностични възможности, протичащи с подобна клинична картина в тази възраст.

Диагнозата се основава на резултата от ларинготрахеобронхоскопията, която установява характерните папиломатозни изменения, и хистологичното изследване на биопсичен материал.

Важно е и доказването с PCR на HPV и неговото типизиране, което открива възможности за етиологично лечение, въпреки несигурните резултати. Все още липсва опит и ясен консенсус по отношение на терапевтичната схема. В различни литературни източници се описват схеми на лечение включващи оперативно отстраняване на папилома, приложение на α-Interferon, Acyclovir (Cidofovir), indole-3-carbinol, фотодинамична терапия и ретиноева киселина, без да има сигурни доказателства за дефинитивен успех и намаляване на рецидивите.

От месец ноември 2012 год. у нас започна кампания за имунизация на момичета на 12-годишна възраст срещу HPV, отговорен за възникване на рака на маточната шийка – един от най-честите карциноми у жената. При доказаните възможности за трансмисия на HPV при децата, наблюдаваният случай дава още един довод за необходимостта от тази имунизация.

Терминална хипертрихоза: Синдром на върколака

Ралица Кондарева¹, Тодор Ставракев¹, Згуро Баталов¹, Костадин Костадинов¹

¹ Медицински Университет Пловдив

Въведение

Най-общо хипертрихозата обхваща разнородна група редки генетични разстройства, свързани с обилно окосмяване по цялото тяло, както и тяхното задебеляване и пигментиране, независимо от хормоналната продукция. Те обикновено са свързани с други вродени аномалии, които са важни за генетичните изследвания и прогнозата на заболяването.

Патологичното окосмяване (хипертрихозата) може да бъде:

- генетично обусловена хипертрихоза, при която първичните лануго косми достигат значителна дължина.
- локализирана хипертрихоза, заедно със засилена пигментация на кожата – хипертрихоза в кръстната област при *spina bifida*.
- хипертрихоза като израз на ендокринни заболявания – след спиране функционирането на яйчниците при жените в климактерий, нарушена функция при поликистозни яйчници и по време на бременност.
- хипертрихоза при някои заболявания на кожата (порфирия кутанея тарда)
- употребата на някои медикаменти води до хипертрихоза – кортикостероиди, хидантоин, миноксидил, пенициламин, псоралени, циклоспорин А и др.

Вродената терминална хипертрихоза е отговорна за термина „синдром на върколака“, поради наличието на гъсти, дълги и напълно пигментирани косми, които покриват цялото тяло.

Патогенеза

Вродената терминална хипертрихоза се причинява от генетични мутации в хромозома 17, водещи до прибавянето или откъсването на милиони нуклеотиди. Генът MAP2K6 се счита за възможен фактор съпътстващ състоянието.



Хулия Пастрана, мексиканка, показвана по панаири като „жената-мечка“, „брадатата жена“, през 19 век в Европа



Хипертрихоза е състояние, водещо до прекомерно окосмяване в области на тялото, на които обикновено не растат косми.

Диагностициране

Поставянето на диагноза хипертрихоза се извършва от специалист – дерматолог, който назначава провеждането на изследване на хормоналния и ендокринния статус на пациента. Друго важно изследване е трихограмата – специфично проучване на космите, което позволява на специалиста да установи важни детайли в заболяването на косъма.

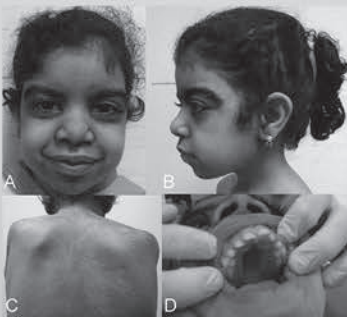
Клиничен случай

Касае се за 5-годишно момиче със съмнение за генетично обусловена хипертрихоза. Няма данни за това заболяване във фамилната анамнеза, но се подозира генетично заболяване въз основа на факта, че родителите са първи братовчеди. Няма данни за аборт, ранна детска смъртност или употреба на наркотици. Рожденното и телго и височина били в норма. Скоро след раждането майката забелязала обилно окосмяване по лицето, торса, горните и долните крайници, разрастващо се по дланите и стъпалата. (Фиг.1) На 1-годишна възраст пациентката започва курс с лазерна терапия за премахване на излишното окосмяване. Не е приемала лекарства и не са показани странични ефекти, неврологични ефекти или друго оплаквания.

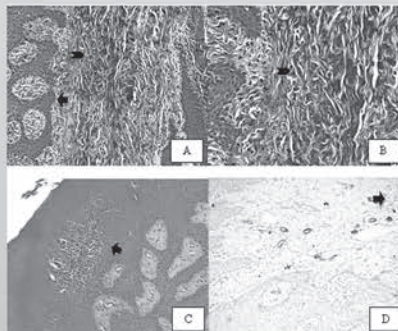
На физикалния преглед телгото, ръста и обиколката на главата са в норма. Окосмяване се наблюдава в областта на челото, бузите, над горната устна и по брадичката. Изследвания на сърцето, гръдния кош, корема, неврологичният и гинекологичният преглед не показват аномалии. При стоматологичния преглед се разкриват уголемени венци, език, удължена увула, разширена горна челюст и захарка. Наблюдава се хиперплазия на венците и хиперпигментация.

Хормоналните серумни нива са в норма. Хромозомният анализ с висока резолюция показва хромозомен набор 46 XX при всички наблюдавани хромозоми в метафаза, няма аномалии в подреждането на фрагментите в хромозома 8q.

Препарат от гингивална биопсия, оцветен с хематоксилин и еозин, разкрива хипертрофия и хиперплазия на клетките в *stratum spinosum* на епидермиса, паракератоза. (Фиг.2)



ФИГ. 1. Клинична картина. (А и Б) Амфаз и профил на пациента, показващи груби черти на лицето и хирзутизъм. (С) Хирзутизъм на ръцете. (D) Устна кухина, показваща хиперпластични венци и високо небце.



ФИГ. 2. Гингивална биопсия. А) Хиперпластични венци показващи плътна, дебелина фиброза под покриваща хиперпластичен епител. В) Гъста, дебелина, хиперпластична фиброзна тъкан. С) Възпалителни клетки в рамките на дермална папила под покриваща хиперпластичен, плоскоклетъчен епител. (D) Новообразуваните кръвоносни съдове в рамките на фиброзна тъкан под

Дискусия

Хипертрихозата се среща при множество генетични разстройства, въпреки това вродената терминална хипертрихоза със или без гингивална хиперплазия е изключително рядко заболяване. При литературния обзор са намерени само 5 случая от 7 семейства с вродена терминална хипертрихоза със или без гингивална хипертрофия. Този фенотип се експресира при наличие на дефекти в копия на хромозоми 17q24.2–q24.3 и се предава автозомно доминантно. Друга рядка форма на вродена терминална хипертрихоза с гингивална хиперплазия се унаследява автозомно рецесивно. Пациентката от настоящото изследване е от родствено брачно и затова първоначалното предположение е, че в този случай става въпрос за автозомно рецесивна мутация.

В заключение, това е първият случай от Египет на пациент с вродена терминална хипертрихоза и гингивална хиперплазия. Смята се, че специфичните лицеви и дентални черти могат да се използват като морфологични особености за уточняване на състоянието. Допълнителни проучвания са необходими за разбиране на ролята на гените, локализираните върху хромозома 17q24.2–3, за патогенезата на заболяването.

Използвана литература:

1. Wendelin, D.; Pope, D.; Mallory, S. (2003). "Hypertrichosis". *Journal of the American Academy of Dermatology* 48 (2): 161–179
2. Miles, A. E. W. (February 1974). "Julia Pastrana: the bearded lady". *The Royal Society of Medicine* 67 (2): 160–164.

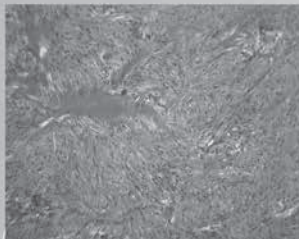


ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ТУМОРИ – СЛУЧАЙ ОТ ПРАКТИКАТА И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

В. Димитрова; Й. Стоянова; Д-р Ю. Калчева; Д-р П. Бобев;

Доц. Глинков

ВЪВЕДЕНИЕ: Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) са най-честите мезенхимни тумори на гастроинтестиналния тракт, като годишната заболяемост е приблизително 1,5 на 100 000 човека. Средната възраст на диагнозата е 58 години, като повечето пациенти са между 40 и 80 годишна възраст. Най-честата локализация на ГИСТ е стомаха-60%, йеюна и илеума-30%, дуоденум-5%. Рядко са с колоректална или екстраинтестинална локализация - оментум, мезентериум.



МЕТОДИ: Представя се случай на 35-годишен мъж с ГИСТ. През 2013г постъпва в болница с оплакване от дискомфорт в корема и епизодични проблеми при уриниране и дефекация. Установява се голям туморен процес в таза, произхождащ от стената на тънкото черво на прехода йеюнум-илеум, както и десетки по-малки туморни маси с различни размери. Първоначалната хистологична диагноза е множествена лейомиоматоза в различни фази на развитие и тенденция към малигнизация. След една година при повторна лапаротомия в коремната кухина се установява туморна маса заемаща целия малък таз с размери 20x15см, множество туморни формации в omentum majus, mesocolon transversum и по парietален и висцерален перитонеум. След извършване на имухистохимично изследване на резектатите, първоначалната диагноза лейомиосарком е отхвърлена и е доказан ГИСТ. Започнато е таргетно лечение с Иматиниб, което не дава удовлетворителен резултат. Тази година, през месец юли, пациентът претърпява резекция en block на туморна формация обхващаща ректум и пикочен мехур с цел редукция на туморната маса. Хистологичният резултат показва ГИСТ с генерализирано разпространение и ниска диференциация.



РЕЗУЛТАТИ: Извършени са трикратно хирургични интервенции с цел редукция на туморната маса, без да може да бъде постигната радикалност. Предвид множествената локализация и тенденцията към рецидиви е извършена и адювантна биологична терапия.

ИЗВОДИ: Основните принципи на лечение включват: хирургично лечение (целта е постигане на свободни от туморни клетки резекционни линии и отстраняване на всички локализации. При невъзможност за постигане на R0 резекционни линии в съображение влизат тирозин-киназни инхибитори (лекарства сираци-Иматиниб), лъчетерапия, химиотерапия. При радикална операция пет годишната преживяемост е от 48-64%. Крайните резултати зависят от хистологичният вариант, степента на агресивност на тумора, радикалността на извършената резекция. Самостоятелни фактори обуславящи рецидив са: голям размер на тумора, висок митотичен индекс, локализация извън стомаха, мъжки пол.

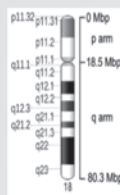
СЛУЧАЙ НА 18q ДЕЛЕЦИОНЕН СИНДРОМ

Х. Иванов¹, В. Стоянова^{1,2}, Л. Грозданова², Ц. Кръстев^{1,2}, А. Линев², И. Пачева^{1,2}, Ц. Цветанова^{1,2}, П. Атанасова², И. Иванов^{1,2}

1. Медицински Университет, Катедра по Педиатрия и Мед. Генетика, Пловдив
2. УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

18q делеционният синдром е свързан с терминална делеция на дългото рамо на хромозома 18. Той е един от най-честите частични монозомии при човека, с честота около 1 на 40,000 живо родени деца. Фенотипната изява при носителите на 18q е изключително вариабилна като най-често се наблюдава:

- ✓ Умствено изоставане
- ✓ Нисък ръст
- ✓ Мускулна хипотония
- ✓ Забавена миелинизация
- ✓ Глухота
- ✓ Лицев дисморфизъм (хипоплазия на средната част на лицето, хипертелоризъм)
- ✓ Деформации на ходилата



Представяме момче на 16 години с аномалии, ангажиращи лицевата област и гръбначния стълб, хипотрофия на левия крак, двустранна деформация на ходилата, периферна невропатия, намален слух, изоставане в развитието и хипотиреоидизъм, при което след проведен цитогенетичен анализ се доказва делеция на дългото рамо на 18 хромозома, обхващаща региона от лента q21.3 до qter.

Анамнеза:

Момче на 16 години, родено от първа нормално протекла бременност с: вродена цепка на меко и твърдо небце / оперативно коригирана на 10мес. възраст/; деформация на ходилата / коригирани с гипсови ботуши/; лицев дисморфизъм, изоставане във физическото и НПР. На 3 - месечна възраст установен ВУР - лекуван консервативно. На 15г възраст установена рентгенологично спина бифида L5 и на сакралните прешлени. От ранна кърамческа възраст установено, че левият крак е по-хипотрофичен. До 8 годишна възраст е получавал хипогликемични кризи, преминали без специфично лечение. Установен намален слух от звукопроводен тип. На 15г възраст е опериран за полип в ухото. Във връзка с деформация на ходилата е провеждано оперативно лечение на левия крак, но деформацията се е засилила. Обучава се с ресурсен учител - задоволителна училищна успеваемост, с обучителни затруднения.

От статуса:

Ръст - 150 см (x - 3.5 SD), тегло - 31 кг (x - 3.6 SD), обиколка глава - 50.5 см (x - 4 SD). Микроцефална конфигурация. Лицев дисморфизъм - хипертелоризъм, максиларна хипоплазия, лошо подредени зъби. Задни бразди двустранно, ниско разположени ушни миди, налобени ушни висулки. Ниско окосмяване на врата. Очи - телеангиектазии в булбарната конюнктива. Опорно-двигателна система - егнухожден хабитус, пектус екскаватум, разделени мамили, скапуле алате, лека сколиоза - в торакален отдел-отворена наляво, в думбален отдел - отворена надясно, плосък гръден кош, хиперфлексibilitет на ставите, пес кавус - висок свод на стъпалата. Аномално имплантирани пръсти на ходилата двустранно, хипотрофична мускулатура, като има асиметрия в долни крайници - хипотрофичен ляв крак и по-късо стъпало с деформация на пръстите в ляво.

Проведени консултации и изследвания:

Психолог - интелектуално развитие в границата на лека умствена изостаналост IQ – 65;

УНГ - аудиометрия - СС3 за дясно ухо - 48 dB, СС3 за ляво ухо 21 dB - данни за проводно нарушение на слуха в дясно и леко звукоприемно нарушение в ляво;

Офталмолог - VOD=1.0; VOS=1.0; цветоусещане – дейтеропония (слепота за зелен цвят);

Ортопед - наличие е дясноконвексна сколиоза думбално, деформация на долни крайници по тип на Фридрайхово стъпало в ляво и сплеснат в предно-заден диаметър гръден кош.

Рентгенография на китка - костната възраст отговаря на 13 годишна възраст

ЕХО - корем - черен дроб на 84 мм по ДМКЛ, нормоехогенен. Жл. мехур - б.о. Слезка с нормални размери и ехогенност. Бъбреци - б.о. Пик. мехур - б.о.

ЕхоКГ - ЛЮ - изход - 1.5 - АО - 2.4 см с аневризмално разширение. Пропалп на митралната клапа - предно платно, при неутолемени сърдечни кукини.

ЕМГ на и. фибуларис, тибialis и медианус двустранно; данни за умерено снижена проводимост за нервите на долни крайници при нормална скорост на провеждане за горни; с блок в проводимостта за двигателните нерви на и. тибialis, фибуларис и медианус. Аксонална увреда за и. фибуларис и и. тибialis в ляво.

Цитогенетичен анализ: 46 XY, del(18)(q21.3), родителите са с нормален кариотип.



Фигура 1. Фенотип и кариотип на пробанда.

Дискусия

Фенотипната изява при 18q делецията е изключително вариабилна и зависи от позицията и големината на делетирания участък в дългото рамо на 18 хромозома. Feenstra et al. са направили опит да установят фенотип/генотипна корелация при носители на тази делеция:

- ✓ микроцефалия - (18q21.33);
- ✓ нисък ръст (18q12.1-q12.3, 18q21.1-q21.33 и 18q22.3 -q23)
- ✓ цепка на небце с или без цепка на устната (18q22.3-23)
- ✓ деформации на стъпалата (18q22.3-q23)
- ✓ аномалии на бялото мозъчно вещество и забавена миелинизация (18q22.3-q23)
- ✓ недостатъчност на растежния хормон (18q22.3-q23)
- ✓ умствена изостаналост (проксимална от 18q21.33).

При нашият пациент освен характерните симптоми за 18q-, се наблюдава и периферна невропатия, която предполагаем че се дължи на мутация и халпоинсуфициенция в СТDP1 гена разположен в дисталния край на 18q.

Извод

Представеният случай потвърждава, че при всички деца с вродени малформации са показани компетентна генетична консултация и назначаване на подходящо генетично изследване, което дава възможност за прогнозиране на хода на заболяването и планиране на адекватна терапия и профилактика в засегнатите семейства.

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА РИНГ ХРОМОЗОМА 13

Хр. Иванов¹, В. Стоянова^{1,2}, Л. Грозданова², Ц. Кръстев^{1,2}, А. Линев²
 1. Медицински Университет, Катедра по Педиатрия и Мед. Генетика, Пловдив
 2. УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив

Увод:

Пръстеновидните (ринг) хромозома 13 е изключително рядка хромозомна аберация. Описана е за първи път от Lejeune през 1968 г. и е с честота около на 1 в 58,000. Bedoan и сътрудници описват и фамилно предаване на ринг хромозома 13. Ринг хромозомите се образуват в резултат на делеции в терминалните участъци на късото и дългото рамо на хромозомите и свързване на двете рамена на хромозома в местата на скъсването. Делециите в късото рамо на хромозома 13 имат минимални клинични последици. Фенотипната изява зависи от големината на делетирания участък в дългото рамо и клиничната изява е подобна на тази, наблюдавана при 13q делеционния синдром, характеризираща се с вродени малформации, лицев дисморфизъм и умствено изоставане.

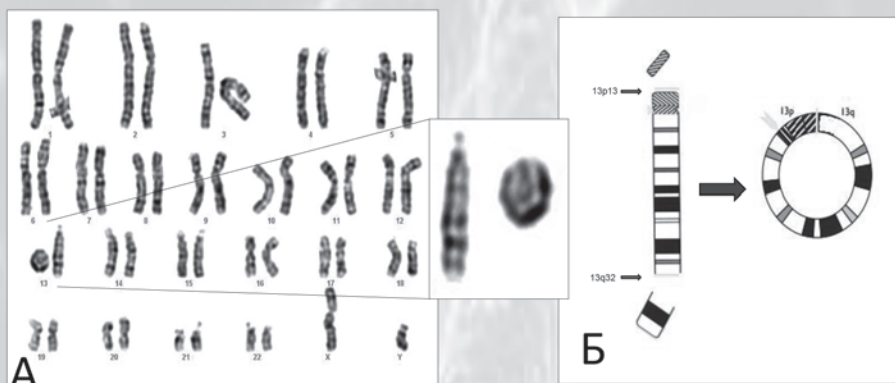
Материали и методи:

Представяме клиничен случай на момче на 4 месеца, родено от трета поредна бременност, протекла с контракции през 5-ти лунарен месец, завършила преждевременно по оперативен механизъм поради ехографски забелязано интраутеринно изоставане. Без данни за перинатална асфиксия. Детето е с микроцефалия, с брахицефална конфигурация на главата и с краниосиностоза. Скоро след раждането са установени атрезия на ануса, хипоспадия, асансьорни тестиси и фистула между дебело черво и уретра.

Проведен е цитогенетичен анализ на лимфоцитна култура включващ GTG, CBG и Ag-NOR оцветявания.

Резултати

Цитогенетичният анализ на пробанда показва 46, XY,r(13)(p13q32-33). (фиг. 1).



Фигура 1. А) кариограма на пробанда. Б) схематично представяне на формиране на ринг 13

Дискусия:

При носителите на ринг 13 се наблюдава вариабилна фенотипна изява, зависеща от големината на делетираният сегмент. Микроцефалията е характерна клинична изява при лица с 13q делеции. Стефанова и сътр. дефинират критичен за микроцефалията регион в терминалния край на хромозома 13. Сред 35-те известни картирани гени в региона се смята, че ARHGEF7 гена (Rho guanine nucleotide exchange factor 7) играе роля в развитието на човешката мозъчна кора. ARHGEF7 е и кандидат ген причиняващ умствено изоставане и микроцефалия. В района се намира и UPF3B гена, мутации в който се откриват при синдромно и несиндромно умствено изоставане. SOX1 (Sex determining region Y—box 1) гена също е картиран в този район и експресията му е свързана с невроналната диференциация при кокоши ембриони. Може да се предположи, че хаплоинсуфициенция на един или повече от тези гени е отговорна за микроцефалия и малформации в кортикалното развитие, свързани с абнормна невронална миграция при индивидите с делеция 13q.

Считаме, че наблюдаваните при нашия пациент атрезия на ануса, хипоспадия и фистула между дебело черво и уретра са свързани с делеция в 13q33.3–q34, където е разположен EFNB2 гена. Предполага се, че този ген контролира уроректалното развитие и е кандидат ген за малформации на гениталиите при мъже. На този етап родителите отказаха провеждане на молекулярно кариотипиране за прецизно уточняване на количествените промени в генома на пациента.

Заклучение:

Представеният случай потвърждава, че при всички случаи на деца с вродени малформации са показани ранна и компетентна генетична консултация и назначаване на подходящо генетично изследване, което дава възможност за прогнозиране на хода на заболяването и планиране на адекватна терапия и профилактика в засегнатите семейства.

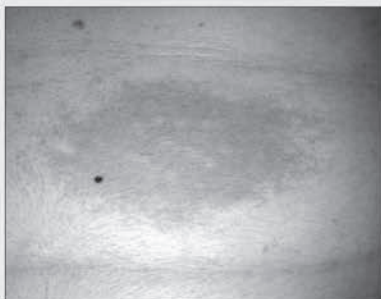
Аквагенна уртикария

Ралица Кондарева¹, Тодор Ставракев¹, Згуро Баталов¹

¹ Медицински Университет Пловдив

Какво е аквагенна уртикария?

Аквагенната уртикария е изключително рядко заболяване и в целия свят има регистрирани 42 подобни случая. Характеризира се с появата на краткотрайни точкообразни фоликулни обриви, съпътствани със зачервяване на кожата. Възможна е появата на треска, сърбежи, болесненост, главоболие. Най-често засегнатите места от алергичната реакция са горната част на торса и крайниците. Въпреки че се броят като изключение, в четири от случаите алергията засяга цялото тяло. Патогенезата на заболяването е неясна. Някои от пациентите реагират негативно на всякакъв вид вода, други не. Температурата на водата също не е от значение. Най-големият брой на алергични реакции е причинен от чешмяната вода. Установено е, че при почти половината от тези случаи между пациентите има родствена връзка. Лечението включва намаляване на контакта с вода, приемане орално на антихистамини и др.



Точковидни лезии и зачервяване в областта на поставяне на компреса

Описан е случай е на 4-годишно момче с персистиращи прояви на уртикария, с давност от една година. Оплакванията са от дребен обрив засягащ лицето, крайниците, гърдите, корема и гърба, след къпане. Симптомите се проявяват 10 до 30 минути след контакт с вода, провокират сърбеж и еритема и стихват спонтанно до 60 минути. Няма данни за ангиоедем, хрипове или диспнея. Няма данни за алергии или фамилна анамнеза за уртикария. Диагнозата се потвърждава след поставяне на мокър компрес в областта на лицето за 30 минути. Резултатът от изследването е положителен, с индикации за точковиден обрив на мястото на компреса. В анамнезата е отбелязано, че лезиите не се проявяват след физическо натоварване и изпотяване.

Използвани източници:

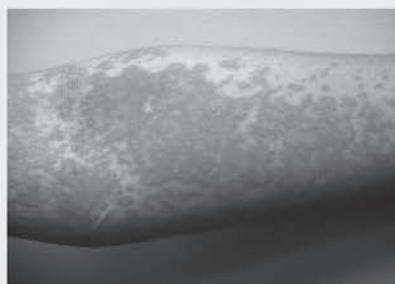
1. John P Dice, MD; Erika Gonzalez-Reyes, MD. Physical urticarias. UpToDate. October 2014; Accessed 4/27/2015.
2. Park H, Kim HS, Yoo DS, Kim JW, Kim CW, Kim SS, Hwang JJ, Lee JY, Choi YJ. Aquagenic urticaria: a report of two cases. Ann Dermatol. December 2011; 23(Suppl 3):S371-4.

Въз основа на проведените изследвания е доказана аквагенна уртикария. Предишно лечение не е провеждано. Предписан е антихистаминов препарат, Кетотифен, сироп, първоначално в доза от 5мл/дн до стихване на симптомите. При контролен преглед след 4 седмици, няма данни за уртикария след контакт с вода.



Причини за аквагенна уртикария

Симптомите на аквагенна уртикария могат да се проявят след къпане, плуване или разходка в дъжда. В някои случаи кожата може да бъде раздразнена от собствените слъзи на пациента или при изпотяване. Съставките на водата и температурата и не повлияват на реакцията на уртикария. Лактозната непоносимост увеличава риска от развиване на аквагенна уртикария. Наблюдава се тенденция за наследственост на заболяването поради локацията му върху хромозома 2q21.



Патогенеза

Патогенезата на заболяването не е напълно известна. Предполагата се няколко възможни механизма за появята му. Взаимодействието на водата с компонент на роговия слой на кожата (стратум корнеум) или себума, водещо до формирането на токсично вещество, е една от предложените хипотези. Абсорбцията на това вещество упражнява натиск върху перифоликуларните мастоцити и предизвиква тяхната дегранулация и освобождаването на хистамин. Друга хипотеза предполага съществуването на водноразтворим антиген в повърхностния слой на епидермиса. При контакт с вода, този антиген дифундира в дермиса и води до освобождаването на хистамин от мастоцитите. Друга възможност е хипотоничните водни разтвори да предизвикват осмотично налягане, което индиректно да провокира уртикарията. Наскоро бе представено изявлението че 5 % солеви разтвор упражнява по-силна реакция на кожата в сравнение с дестилирана вода. Предполага се че има връзка между солевата концентрация и водния осмолалитет, която отключва патологичния процес. Друг възможен медиатор на аквагенната уртикария е ацетолхолин поради способността на ацетилхолиновият антагонист скополамин да подтиска симптоматиката при прилагане върху кожата непосредствено преди контакт с вода. Въпреки това, откритието все още не е доказано тъй като предварителното прилагане на атропин не дава същия ефект.

Лечение

Към момента няма доказано лечение на аквагенната уртикария. Повечето методи се използват за облекчаване на симптомите на болестта и допринасят за комфорт на пациента при контакт с вода.

- Антихистаминови таблетки
- Локални кортикостероиди
- Адреналин
- Ултравioletова радиация
- Капсаицин – Това лекарство успешно облекчава болката при аквагенна уртикария.
- Предпазни мерки



ЗАКОНОДАТЕЛНИ ПРОМЕНИ ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ОБСЛУЖВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Мария Камушева¹, Станислава Йорданова¹, Валентина Петкова¹,
Светла Георгиева^{2,3}, Генка Петрова¹

¹ Медицински Университет София, Фармацевтичен факултет

² Медицински Университет София, Медицински колеж, ³УМБАЛ „Александровска“

Въведение

Необходимостта от комплексна грижа за пациентите с редки болести (РБ) изисква прилагането и на **компетентно фармацевтично консултиране**.

Цел

Целта на настоящото проучване е да **се изследва влиянието на законодателните промени** при отпускането на лекарствата сираци **върху възможностите за прилагането на фармацевтично консултиране**.

Материали и методи

Проведен е **законодателен преглед** на Наредба 38/2003, Наредба 4/2009, Наредба 34/2005; Указания за пациента за получаване на лекарства от пациенти с редки заболявания в сила от 01.03.2011; Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта, 2007; Утвърдени правила за Добра фармацевтична практика, 2009.

Прегледани са **учебните планове, програмите и специалностите** за следдипломното обучение на магистър-фармацевтите.

Резултати

1. Основните изменения в законодателния режим за РБ е в **изместването на заплащането от МЗ към НЗОК**. (Схема 1)

1. *Лекуващ лекар – протокол, епикриза, становище, декларация*



2. *РЗОК – подаване на документи*



3. *НЗОК – комисия - решение*



4. *Личен лекар – рецепта НЗОК Образец*

5



5. *Магистър фармацевт – отпускане на ЛП и консултиране*

Схема 1 Път на пациента с рядко заболяване

2. В основния курс на обучение **липсва задълбочено изучаване** на характеристиките и фармакотерапията на РБ което да позволява адекватно консултиране.

Изводи

1. **Законодателните промени не обхващат** всички евентуални рискове за пациентите, а само намаляват финансовата тежест за МЗ.
2. Проблем се явява **недостатъчното обучение на фармацевтите** относно РБ, което би затруднило прилагането на специализирано фармацевтично консултиране.
3. **Допълнителни проучвания са необходими** за това дали болните с РБ имат по-добър достъп до лекарства.



The Science of Bringing Research to Life >>

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY